

La revista Latinoamericana publica su primer número del año 2010.

El primer artículo se refiere al proceso de transición Endotelial Mesenquimal, artículo de extraordinaria importancia escrito por el doctor Enrique Arciniegas del Instituto de Biomedicina.

El segundo artículo se refiere a un estudio multicéntrico con el IECA Zofenopril realizado en nuestro país.

El tercer artículo es un estudio original escrito por el doctor Oswaldo Obregón sobre el efecto de la estatinas sobre el factor de necrosis tumoral alfa.

Dr. Manuel Velasco

Dr. Rafael Hernández-Hernández

Editores en Jefe

Dra. María José Armas de Hernández

Editora Ejecutiva

R

Revista Latinoamericana de Hipertensión

Editores

Editores en Jefe

Manuel Velasco (Venezuela)
Rafael Hernández Hernández (Venezuela)

Editor Ejecutivo

María José Armas (Venezuela)

Editores Asociados

Alcocer Luis (México)
Brandao Ayrton (Brasil)
Feldstein Carlos (Argentina)
Israel Anita (Venezuela)
Israilli Zafar (Estados Unidos)
Levenson Jaime (Francia)
Parra José (México)
Ram Venkata (Estados Unidos)

Comité Editorial

Arciniegas Enrique (Venezuela)
Amodeo Celso (Brasil)
Baglivo Hugo (Argentina)
Bermúdez Valmore (Venezuela)
Briceño Soledad (Venezuela)
Contreras Freddy (Venezuela)
Contreras Jesús (Venezuela)
Crippa Giuseppe (Italia)
Armas María Cristina (Venezuela)
Juan De Sanctis (Venezuela)
Escobar Edgardo (Chile)
Gamboa Raúl (Perú)
Kaplan Norman (Estados Unidos)
Lares Mary (Venezuela)
Lenfant Claude (Estados Unidos)
López Jaramillo Patricio (Colombia)
López Nora (Venezuela)
López Rivera Jesús (Venezuela)
Manfredi Roberto (Italia)
Marahnao Mario (Brasil)
Monsalve Pedro (Venezuela)
Morr Igor (Venezuela)
Ponte Carlos (Venezuela)
Rodríguez de Roa Elsy (Venezuela)
Sánchez Ramiro (Argentina)
Soltero Iván (Venezuela)
Tellez Ramón (Venezuela)
Valdez Gloria (Chile)
Vidt Donald (Estados Unidos)
Zanchetti Alberto (Italia)

Sumario - Volumen 5, N° 1, 2010

The endothelial-to-mesenchymal transition process

Luz Marina Carrillo P. and Enrique Arciniegas C.

1

Estatinas y factor de necrosis tumoral alfa

Obregón Oswaldo, Gestne Aure, Lares Mary, Castro, Jorge,
Stulin Irene Martínez J, Rivas K Martínez Odesa y Aponte A

6

Efectividad de Zofenopril sobre el componente pulsátil de la presión arterial en una cohorte de pacientes venezolanos procedentes de la práctica médica diaria

José Gregorio Chacón

11

COPYRIGHT

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito de los editores.

Volumen 4, N° 4, 2009
Depósito Legal: pp200602DC2167
ISSN: 1856-4550

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Dirección: Escuela de Medicina José María Vargas,
Cátedra de Farmacología, piso 3. Esq. Pirineos.
San José. Caracas-Venezuela. Telfs. 0212-5619871
E-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com
www.lash-hipertension.org

Comercialización y Producción:
Felipe Alberto Espino
Teléfono: 0212-881.1907/ 0416-811.6195 / 0412-363.4540
E-mail: felipeespino7@gmail.com

Diseño de portada y diagramación:
Mayra Gabriela Espino
Teléfono: 0412-922.25.68
E-mail: mayraespino@gmail.com

Alcance y Política Editorial

La Revista Latinoamericana de Hipertensión es una publicación biomédica periódica, arbitrada, de aparición trimestral, destinada a promover la productividad científica de la comunidad nacional e internacional en toda el área del Sistema Cardiovascular; la divulgación de artículos científicos y tecnológicos originales y artículos de revisión por invitación del Comité Editorial.

Está basada en la existencia de un Comité de Redacción, consistente en Editores en Jefe, Editores asociados y Comité Editorial. Los manuscritos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, en castellano o en inglés (los resúmenes deben ser en inglés y castellano). Los manuscritos deben ser trabajos inéditos.

La Junta Directiva de la Revista no se hace responsable por los conceptos emitidos en los manuscritos. Los autores deben aceptar que sus manuscritos no se hayan sometidos o hayan publicados en otra revista. El manuscrito debe ir acompañado de una carta solicitud firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables del mismo.

Forma de Preparación de los Manuscritos

Para la publicación de trabajos científicos en la Revista Latinoamericana de Hipertensión, los mismos estarán de acuerdo con los requisitos originales para su publicación en Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (Arch. Intern. Med. 2006;126(36):1-47), www.icmje.com. Además, los editores asumen que los autores de los artículos conocen y han aplicado en sus estudios la ética de experimentación (Declaración de Helsinki). A tales efectos, los manuscritos deben seguir las instrucciones siguientes:

1. Mecanografiar original a doble espacio en idioma español, papel bond blanco, 216 x 279 mm (tamaño carta) con márgenes por lo menos de 25 mm, en una sola cara del papel. Usar doble espacio en todo el original. Su longitud no debe exceder las 10 páginas, excluyendo el espacio destinado a figuras y leyendas (4-5) y tablas (4-5).

2. Cada uno de los componentes del original deberán comenzar en página aparte, en la secuencia siguiente:

- Página del título.
- Resumen y palabras claves.
- Texto.
- Agradecimientos.
- Referencias.
- Tablas: cada una de las tablas en páginas apartes, completas, con título y llamadas al pie de la tabla.
- Para la leyenda de las ilustraciones: use una hoja de papel distinta para comenzar cada sección. Enumere las páginas correlativamente empezando por el título. El número de la página deberá colocarse en el ángulo superior izquierdo de la misma.

3. La página del título deberá contener:

- Título del artículo, conciso pero informativo.
 - Corto encabezamiento de página, no mayor de cuarenta caracteres (contando letras y espacios) como pie de página, en la página del título con su respectiva identificación.
 - Primer nombre de pila, segundo nombre de pila y apellido (con una llamada para identificar al pie de página el más alto grado académico que ostenta y lugar actual donde desempeña sus tareas el(los) autores.
 - El nombre del departamento (s) o instituciones a quienes se les atribuye el trabajo.
 - Nombre y dirección electrónica del autor a quien se le puede solicitar separatas o aclaratorias en relación con el manuscrito.
 - La fuente que ha permitido auspiciar con ayuda económica: equipos, medicamentos o todo el conjunto.
 - Debe colocarse la fecha en la cual fue consignado el manuscrito para la publicación.

4. La segunda página contiene un resumen en español y su versión en inglés, cada uno de los cuales tendrá un máximo de 150 palabras. En ambos textos se condensan: propósitos de la investigación, estudio, método empleado, resultados (datos específicos, significados estadísticos si fuese posible) y conclusiones. Favor hacer énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio o de las observaciones. Inmediatamente después del resumen, proporcionar o identificar como tales: 3-10 palabras claves o frases cortas que ayuden a los indexadores en la construcción de índices cruzados de su artículo y que puedan publicarse con el resumen, utilice los términos del encabezamiento temático (Medical Subject Heading) del Index Medicus, cuando sea posible.

5. En cuanto al texto, generalmente debe dividirse en: introducción, materiales y métodos, resultados y discusión.

6. Agradecimientos, sólo a las personas que han hecho contribuciones reales al estudio.

7. Las referencias bibliográficas serán individualizadas por números arábigos, ordenados según su aparición en el texto. La lista de referencias bibliográficas llevarán por título "Referencias Bibliográficas" y su ordenamiento será según su orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas Biomédicas, versión publicada en: Ann Intern Med. 2006; 126(36): 1-47, www.icmje.com. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a las normas.

8. Tablas: En hoja aparte cada tabla, mecanografiada a doble espacio; no presentar tablas fotográficas; enumere las tablas correlativamente y proporcione un título breve para cada una; dé a cada columna un encabezamiento corto o abreviado; coloque material explicativo en notas al pie de la tabla y no en el encabezamiento; explique en notas al pie de la tabla las abreviaturas no estandarizadas usadas en cada tabla; identifique claramente las medidas estadísticas de las variables tales como desviación estándar y error estándar de la medida; no use líneas horizontales ni verticales: citar cada tabla en orden correlativo dentro del texto; citar la fuente de información al pie de la tabla si ésta no es original.

9. Ilustraciones: Deben ser de buena calidad; entregarlas separadas; las fotos, en papel brillante con fondo blanco, generalmente 9 x 12 cm. Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes. En caso de tratarse de fotos en colores, los gastos de su impresión correrán a cargo del autor(s) del trabajo. Lo mismo sucederá con las figuras que superen el número de cuatro.

Todas las figuras deberán llevar un rótulo engomado en el reverso y en la parte superior de la ilustración indicando número de la figura, apellidos y nombres de los autores. No escribir en la parte posterior de la figura. Si una fotografía de personas, trate de que ésta no sea identificable o acompañarla de autorización escrita de la misma. Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio en página aparte y usar el número que corresponde a cada ilustración. Cuando se usen símbolos y fechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

10. Envíe un original y dos copias impresas en un sobre de papel grueso, incluyendo copias fotográficas y figuras entre cartones para evitar que se doblen, simultáneamente envíe una versión electrónica en CD o a través del e-mail: latinoamericanadehipertension@gmail.com, indicando el programa de archivo. Las fotografías deben venir en sobre aparte. Los originales deben acompañarse de una carta de presentación del autor en la que se responsabiliza de la correspondencia en relación a los originales. En ella debe declarar que conoce los originales y han sido aprobados por todos los autores; el tipo de artículo presentado, información sobre la no publicación anterior en otra revista, congresos donde ha sido presentado y si se ha usado como trabajo de ascenso.

Acuerdo de asumir los costos de su impresión en caso de fotos a color, autorización para reproducir el material ya publicado o ilustraciones que identifiquen a personas.

11. Los artículos a publicarse, pueden ser: originales, revisiones, casos clínicos, y cartas al editor.

12. Cuando se refiere a originales, queda entendido que no se enviará artículo sobre un trabajo que haya sido publicado o que haya sido aceptado para su publicación en alguna parte.

13. Todos los trabajos serán consultados por lo menos por dos árbitros en la especialidad respectiva.

14. La Revista Latinoamericana de Hipertensión, no se hace solidaria con las opiniones personales expresadas por los autores en sus trabajos, ni se responsabiliza por el estado en el que está redactado cada texto.

15. Todos los aspectos no previstos por el presente reglamento serán resueltos por el Comité Editorial de la Revista.

16. La revista apoya las políticas para registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconociendo la importancia de esas iniciativas para el registro y divulgación internacional de información sobre estudios clínicos, en acceso abierto. En consecuencia, solamente se aceptarán para publicación, a partir de 2007, los artículos de investigaciones clínicas que hayan recibido un número de identificación en uno de los Registros de Ensayo Clínicos validados por los criterios establecidos por OMS e ICMJE, cuyas direcciones están disponibles en el sitio del ICMJE. El número de identificación se deberá registrar al final del resumen.



The endothelial-to-mesenchymal transition process

Luz Marina Carrillo P. and Enrique Arciniegas C.*

Laboratorio de Microscopía Electrónica; Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

*Correspondence to: Enrique Arciniegas, PhD. Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina; Universidad Central de Venezuela. Apartado de correos 4043, Carmelitas, Caracas 1010 Venezuela. Fax number: (58)-(212)-861-1258. E-mail: earciniegasbeta@yahoo.com

This work was supported by FONACIT Grant G2005000405

Recibido: 18 /09/ 2009

Aceptado:20/10/2009



Abstract

Endothelial-to-mesenchymal transition is a process through which certain endothelial cells lose endothelial characteristics and transform into mesenchymal cells or smooth muscle-like cells. Rapidly emerging data suggest that this process may have crucial roles during vascular development, cardiac fibrosis and intimal thickening formation observed in atherosclerosis and restenosis as well as in complex lesions associated with pulmonary hypertension, and during cancer progression. EndoMT entails growth factors and cytokines synthesis and secretion, activation of receptors, cytoskeleton reorganization, disassembly of the adherence junctions or loss of endothelial cell-cell contacts, change in cell shape and polarity, proteases secretion, extracellular matrix remodeling, cell detachment and cell migration and differentiation.

Here, we briefly review EndoMT keeping in mind that several questions still remain without answer.

Key words: endothelial-mesenchymal transition, vascular remodeling, intimal thickening, growth factors, β -catenin

Introduction

Blood vessels are not static structures. The vasculature undergoes continuous remodeling as part of its normal ageing and physiological function. Vascular remodeling, more precisely wall remodeling, is a dynamic process of structural and architectural alterations that occurs during the embryonic and the vasculature development as well as in the progression of arterial disease. This process involves cell growth, cell migration, apoptosis and degradation and reorganization in the extracellular matrix (ECM) composition and is regulated by forces that are associated with blood flow (hemodynamic forces), as well as by environmental and genetic factors^{1,2}. Pulmonary vascular remodeling is a process generally associated with pulmonary arterial hypertension that is characterized by perturbations of hemodynamic forces, including shear stress to which the endothelium is exposed. This process includes intimal thickening or intimal hyperplasia, medial thickness, and plexiform lesions, this last being the most complicated form of intimal thickening^{3,4}. In general, intimal thickening is defined as an increase in cell number residents within the innermost region of the vessel wall (intima) which occurs concomitantly with the degradation and reorganization of ECM components. It may also involve microenvironmental factors (e.g. cytokine and growth factors), cell migration and proliferation, and gene expression modulation^{5,6}. Currently, there is controversy regarding not only the nature and origin or the source of vascular smooth muscle cells (SMCs) involved in development⁷ and the cells that conform the intimal thickening⁸, but also regarding the mechanisms contributing to their formation. In this respect, recent studies have proposed different sources for intimal cells that include circulating hematopoietic cells or local vascular SMCs⁹. Other sources could be the endothelium by an endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) process¹⁰ or epicardial cells⁷. Therefore, it is our intention to briefly review EndoMT, keeping in mind that several problems still remain without answer.

EndoMT process:

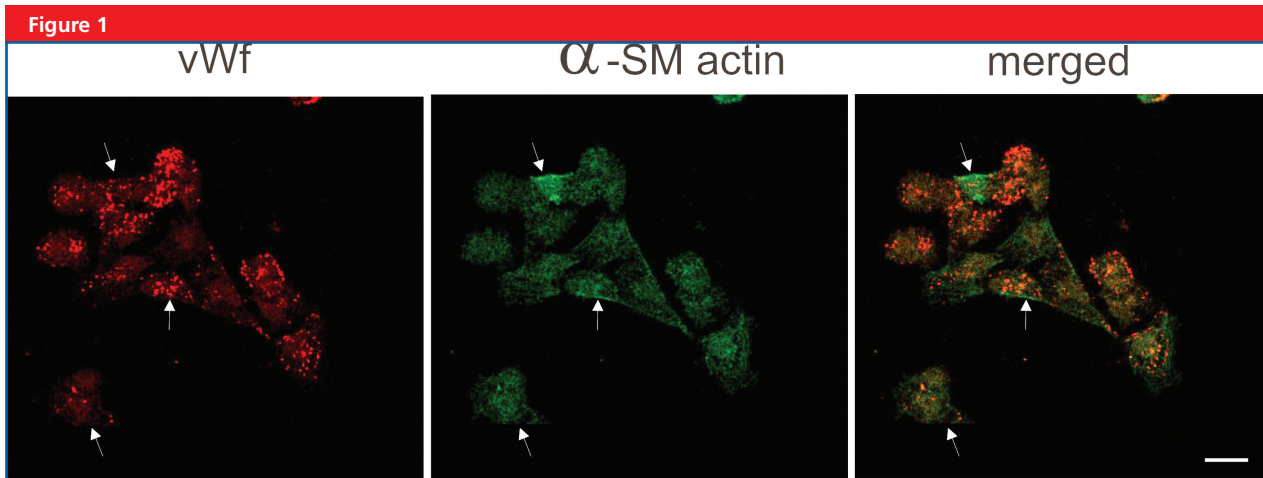
EndoMT is a process through which certain endothelial cells lose endothelial characteristics and transform into mesenchymal cells or SM-like cells (Fig. 1). EndoMT is now recognized as a phenomenon that occurs during cardiac fibrosis¹¹ and neointimal thickening formation observed in atherosclerosis and restenosis¹⁰, and that also occurs in complex lesions associated with pulmonary hypertension^{3,4} and with idiopathic portal hypertension¹². In addition to this role, recent evidence has also demonstrated that EndoMT is critical in heart and vascular development^{10,13}, hyperthrophic scarring¹⁴, kidney fibrosis¹⁵, and during cancer progression¹⁶. As in the transition of epithelial cells to an mesenchymal phenotype (EMT), EndoMT seems to progress through a series of important steps whose interdependence and order are not clear as yet^{10,17}. This complex process entails growth factors and cytokines synthesis and secretion, activation of receptors, cytoskeleton reorganization, disassembly of the adherence junctions or loss of endothelial cell-cell contacts, change in cell shape and polarity, proteases secretion, ECM remodeling, cell detachment and cell migration and differentiation¹⁰. Outstandingly, excessive signaling of growth factors or aberrant activation of tyrosine kinase as well as loss of epithelial cell-to-cell contacts have been consistently reported at EMT sites during development and disease¹⁷. Regarding the vascular endothelium, endothelial cell-to-cell contacts are maintained by adherens junctions mainly composed of vascular endothelial cadherin (VE-cadherin)^{18,19}. This transmembrane adhesive protein is linked to the actin cytoskeleton via cytoplasmic proteins called catenins, in particular β -catenin and p120-catenin^{18,19}. These molecules are generally related to the maintenance of cell-cell contacts and regulation of the intracellular signaling pathways that are implicated in cell growth, apoptosis, matrix and cytoskeletal remodeling^{18,19}. The architecture of this complex may be disrupted by tyrosine phosphorylation of both VE-cadherin and β -catenin involving specific tyrosine kinases¹⁸⁻²⁰. In this respect, there are reports showing that loss of endothelial cell-cell contacts and cell shape and polarity may occur in response to mechanical injury, shear stress, and / or cross talk of a variety of growth factors including fibroblast-growth factor-2 (FGF-2), transforming growth factor- β (TGF β), and insulin-like growth factor II (IGFII)²¹⁻²³ and that such events are necessary in the progression of EndoMT (Fig. 2). Nevertheless, how these factors and signals generated may cause the endothelial transformation is still matter of debate²⁴. As mentioned, in the EMT and EndoMT processes some soluble growth factors participate actively. For instance, IGFII which, apart from being considered important in wound healing, cancer progression, pulmonary fibrosis, angiogenesis, and atherosclerosis lesions²⁵⁻²⁸ is also considered to participate during embryonic development²⁹. This growth factor binds the insulin-like growth factor receptor I (IGFIR) initiating several signaling cascades that would lead to the dissociation of β -catenin from VE-cadherin allowing its relocation to the cytoplasm and the nucleus where it modulates gene transcription^{23,24}. The interpretation of these results is complex, but we can speculate that IGFIR activation

might be involved in the regulation of endothelial cell-cell contacts and cell polarity and the eventual activation of some transcription factors contributing to the generation of signaling cascades that govern the EndoMT process²⁴. Notably, the activation of nuclear factor kappa light chain gene enhancer in B cells (NF κ B), a transcriptional factor that regulates the expression of hundred genes and whose activation proceeds rapidly and depends on the type and intensity of the stimulus has been correlated with the loss of VE-cadherin and redistribution of β -catenin and subsequent expression of α -smooth muscle actin (α -SM actin) during the embryonic aortic wall remodeling and the EndoMT³⁰. A link between such activation and the expression of some metalloproteinases (MMPs) during the EndoMT was also proposed³⁰. This assumption was based on studies related to hemodynamic alterations which had demonstrated that an increased expression of MMP2 and MMP9 occurred during intimal thickening formation, some of them indicating that the translocation of NF κ B correlates with the expression and activation of certain MMPs in endothelial cells³¹. However, little work has been done examining specifically the role of these molecules in the EndoMT process.

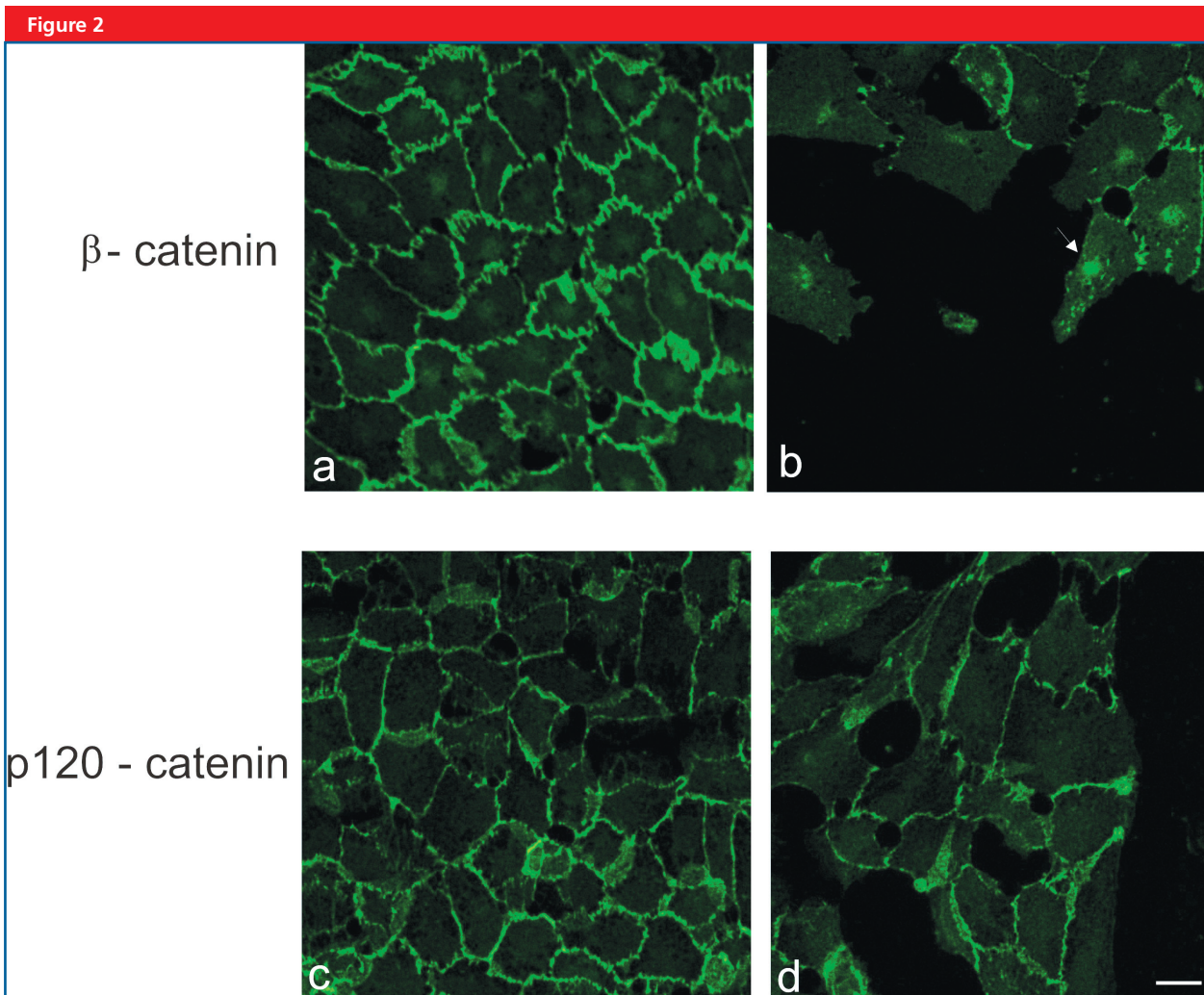
Another important growth factor is epidermal growth factor (EGF) which acts by binding to specific receptor tyrosine kinases, the EGF receptor family (EGFR), provoking its homo and/or heterodimerization and tyrosine phosphorylation and initiating various important signal transduction pathways³². Upon binding of EGF, receptor clustering and endocytosis take place followed by recycling back of the ligand-receptor complex to the cell surface or degradation. After internalization, nuclear translocation of the receptors may also occur to regulate gene expression³⁴. EGF ligands include: EGF-like growth factor, transforming growth factor- α (TGF- α), heparin binding EG-like growth factor (HBEGF), amphiregulin (AREG), betacellulin (BTC), epiregulin (EREG), epigen (EPGN), and four neuregulins (NREGS)^{32,33}. As mentioned, these ligands are recognized by four members of the EGFR family: EGFR (HER1), Neu (ErbB2, HER2), ErbB3 (HER3) and ErbB4 (HER4)^{32,33}. These receptors regulate important cellular processes, including cell proliferation, apoptosis, cell polarity, differentiation, migration and invasion³⁵. Importantly, regulation of cell-cell contacts by EGF/ErbB1 via E-cadherin and cytoskeleton has been proposed to correlate with tumor progression and metastasis and EMT^{36,37}. Overexpression of EGFR has also been suggested to contribute to the development of arterial hypertension³⁸. Also, overexpression of EGF and activation of NF κ B has been documented³⁹. Moreover, expression of EGF and HB-EGF as well as of their respective ligands, ErbB1 and ErbB2, has been detected in the intimal thickening and medial SMCs of atherosclerotic lesions, whereas little or not presence of these molecules is observed in the cells of healthy vessels^{40,41}. Of note, a study in transformation of endocardial endothelial cells into mesenchymal cells demonstrated the presence of an ErbB2-ErbB3 heterodimer suggesting that this complex is required for the normal endocardial cushion tissue development⁴². Nevertheless, the cellular and molecular mechanisms by which EGF / EGFR exert these actions remain to be elucidated.

In addition to IGFII and EGF, the vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) has also been proposed to participate in vasculogenesis, angiogenesis, atherosclerosis, restenosis, and tumor progression⁴³⁻⁴⁵, processes where both EMT and EndoMT are involved. For instance, VEGFR was found to form

a complex with VE-cadherin, β -catenin in vascular endothelial cells enhancing VEGF signaling⁴⁶. Induction of EMT by EGFR in tumor progression in pancreatic cancer has also been proposed⁴⁷. However, studies focused on the role of VEGF/VEGFR signaling in the EndoMT process are scarce.



Confocal laser scanning microscope fluorescence (CLSM) images of vWf and α -SM actin in a monolayer of aortic embryonic endothelial cells attached to fibronectin after 48 h in culture in complete medium. Strong positivity for vWf (red) in punctated and granular pattern typical of endothelial cells, and for α -SM actin (green) delineating cellular margin are observed. Double immunofluorescence of the same field shows some of the cells exhibiting immunoreactivity for both vWf and α -SM actin (arrows, merged). Scale bar = 20 μ m.



CLSM fluorescence images of both β - and p120-catenins in a monolayer of embryonic endothelial cells attached to fibronectin after 22 h in culture.

Strong positivity for both β -catenin (a) and p-120 catenin (c) is observed at the plasma membrane of endothelial cells that display a cobblestone appearance, whereas this expression and distribution appeared altered in separating, detaching and migrating cells (b,d). Note that β -catenin immunoreactivity is also detected in the nucleus and cytoplasm of some migrating cells (arrow).

In this review we intend to present the current state of knowledge regarding the EndoMT process which occurs not only during embryonic development but also in the pathogenesis of various diseases that take place not only in adult life but also throughout childhood and adolescence. In other words, we provides an excellent example of how the morphogenesis is recapitulated at least in part, in vascular pathologies, repair of injured tissues and during tumor progression.

Finally, as it has been proposed by other authors, we believe that the EndoMET would represent a therapeutic target in atherosclerosis, tumor angiogenesis, and other disorders^{10,11,16}.

References

- Hahn C, Schwartz MA. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev* 2009; 10: 53-62.
- Davies PF. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 16-26.
- Stewart S, Rassi D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hipertension. *Histopathology* 2009; 54: 104-116.
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hipertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S20-S31.
- Nakashima Y, Xiang Cheng Y, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: Preferential expresion in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch* 2002; 441: 279-88.
- Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: Role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res.* 2008; 79: 14-23.
- Majesky MW. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1-11.
- Hoofnagle MH, Thomas JA, Wamhoff BR, Owens G. Origin of neointimal smooth muscle: We've come full circle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2579-2581.
- Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-409.
- Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS, Stenmark KR. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hipertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L1-L8.
- Goumans MJ, van Zonneveld AJ, Dijke PT. Transforming growth factor β -induced endothelial-to-mesenchymal transition: A switch to cardiac fibrosis? *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 293-298.
- Kitao A, Sato Y, Kitamura SS, Harada K, Sasaki M, Morikawa H, et al. Endothelial to mesenchymal transition via transforming growth factor- β 1/ smad activation is associated with portal venous stenosis in idiopathic portal hipertension. *Am J Pathol* 2009; 175: 616-626.
- Mironov V, Visconti RP, Markwald RR. On the role of shear stress in cardiogenesis. *Endothelium* 2005; 12: 259-261.
- Xi-Qiao W, Ying-Kai L, Chun Q, Shu-Liang L. Hyperactivity of fibroblasts and functional regression of endothelial cells contributes to microvessel occlusion in hypertrophic sparring. *Microvasc Res* 2009; 77: 204-211.
- Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2282-2287.
- Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. *British J Cancer* 2008; 99: 1375-1379.
- Baum B, Settleman J, Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Seminar Cell Dev Biol* 2008; 19: 294-308.
- Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 2008; 121: 2115-2122.
- Dejana E, Lasserre ET, Weinstein BM. The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: Molecular basis and pathological implications. *Dev Cell* 2009; 16: 209-221
- Mukherjee S, Tessema M, Wandinger-Ness A. Vesicular trafficking of tyrosine kinase receptors and associated proteins in the regulation of signaling and vascular function. *Circ Res* 2006; 98: 743-756.
- Frid MG, Kale VA, Stenmark KR. Mature vascular endothelium can give rise to smooth muscle cells via endothelial mesenchymal transdifferentiation: in vitro analysis. *Circ Res* 2002; 90: 1189-1196.
- Liebner S, Catellino A, Gallini R, Rudini N, Iurlaro M, Piccolo S, et al. β -catenin is required for endothelial-mesenchymal transformation during heart cushion development in the mouse. *J Cell Biol* 2004; 166: 359-367.
- Arciniegas E, Neves YC, Carrillo LM. Potential role for insulin-like growth factor II and vitronectin in the endothelial-mesenchymal transition process. *Differentiation* 2006; 74: 277-292.
- Arciniegas E, Candelle D. An alternate insulin-like factor I receptor signaling pathway for the progression of endothelial-mesenchymal transition. *Bioscience Hypotheses* 2008; 1: 312-319.
- Perks CM, Holly JM. The insulin-like growth factor (IGF) family and breast cancer. *Breast Dis* 2009; 18: 45-60.
- Chao W, D' Amore PA. IGF2: Epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19: 111-120.
- Zaina S, Nilsson J. Insulin-like growth factor II and its receptors in atherosclerosis and in conditions predisposing to atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 483-489.
- Hsu E, Feghali-Bostwick, CA. Insulin-like growth factor-II is increased in systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis and contributes to the fibrotic process via Jun N-terminal kinase and phosphatidylinositol-3 kinase dependent pathways. *Am J Pathol* 2008; 172: 1580-1590.
- Louvi A, Accili D, Efstratiadis A. Growth promoting interaction of IGF-II with the insulin receptor during mouse embryonic development. *Dev Biol* 1997; 189: 33-48.
- Arciniegas E, Carrillo LM, De Sanctis JB, Candelle D. Possible role of NF κ B in the embryonic vascular remodeling and the endothelial mesenchymal transition process. *Cell Adhesion & Migration* 2008; 2: 1-13.
- Sun HW, Li CJ, Chen, HQ, Lin HL, Lv HX, Zhang M. Involvement of integrins, MAPK and NF- κ B in regulation of the shear stress-induced MMP-9 expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353: 152-158.
- Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: Receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-3167.
- Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. *J Cell Physiol* 2009; 218: 460-466.

34. Lin SY, Makino K, Xia W, Matin A, Wen Yong, Kwong KY et al. Nuclear localization of EGF receptor and its potential new role as a transcription factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 802-808.
35. Feigin ME, Muthuswamy SK. ErbB receptors and cell polarity: New pathways and paradigms for understanding cell migration and invasion. *Exp Cell Res* 2009; 315: 707-716.
36. De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, Gallo M, Maiello MR, Aldinucci D, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. *J cell Physiol* 2008; 214: 559-567.
37. Ackland ML, Newgreen DF, Fridman M, Watham MC, Arvanitis A, Minichiello J, et al. Epidermal growth factor induced epithelio-mesenchymal transition in human breast carcinoma cells. *Lab Invest* 2003; 83: 435-448.
38. Beltowski J, Lowicka E. EGF receptor as a drug target in arterial hypertension. *Mini Rev Med Chem* 2009; 9: 526-538.
39. Sethi G, Ahn KS, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Epidermal growth factor (EGF) activates nuclear factor-kB through I κ B α kinase-independent but EGF receptor-kinase dependent tyrosine 42 phosphorylation of I κ B α . *Oncogene* 2007; 26: 7324-7332.
40. Dreux AC, Lamb DJ, Modjtahedi H, Ferns GA. The epidermal growth factor receptors and their family of ligands: Their putative role in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006; 186: 38-53.
41. Zhang H, Sunnarborg SW, McNaughton K, Johns TG, Lee DC, Faber JE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor signaling in flow-induced arterial remodeling. *Circ Res* 2008; 102: 1275-1285.
42. Camenisch TD, Schroeder JA, Bradley J, Klewer SE, McDonald JA. Heart valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors. *Nat Med* 2002; 8: 850-855.
43. Anderson-Berry A, O'Brien EA, Bleyl S, Lawson A, Gundersen N, Ryssman D, et al. Vasculogenesis drives pulmonary vascular growth in the developing chick embryo. *Dev Dyn* 2005; 233: 145-153.
44. Simons M. VEGF and restenosis: The rest of the story. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 439-440.
45. Wu Y, Zhu Z. Vascular endothelial growth factor receptor-1, a therapeutic target in cancer, inflammation and other disorders. *Curr Med Chem* 2009; 16: 2890-2898.
46. Shay-Salit A, Shushy M, Wolfovitz E, Yahav H, Breviario F, Dejana E, et al. VEGF receptor 2 and the adherens junction as a mechanical transducer in vascular endothelial cells. *PNAS* 2002; 99: 9462-9467.
47. Yang AD, Camp ER, Fan F, Shen L, Gray MJ, Liu W, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 46-51.

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica

Órgano Oficial de las Sociedades Venezolanas
de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica

Revista Internacional, arbitrada por expertos, de circulación internacional con áreas de interés en ciencias básicas y clínicas en Bioquímica, Fisiología, Fisiopatología y Farmacología, como también en Terapéutica médica, ensayos clínicos, ensayos toxicológicos, fármaco vigilancia.

Dando relevancia a estudios farmacológico clínicos y terapéuticos de drogas nuevas en hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, infecciones locales y sistémicas, procesos articulares degenerativos, enfermedades crónicas del sistema nervioso central.

Envíe su manuscritos de revisión, originales, cartas al editor al e-mail:

manuel.veloscom@gmail.com
veloscom@cantv.net

AVFT esta indexada en:

- 1) LIVECS
- 2) LILACS
- 3) BIREME
- 4) REDALYC
- 5) PERIODICA (UNAM, MEXICO)
- 7) LATINDEX
- 8) EXTRAMED
- 9) SCIELO

www.scielo.org.ve

www.archivosvenezolanosdefarmacologiyterapiayterapeutica.com

Obregón Oswaldo¹, Gestne Aure¹, Lares Mary¹, Castro, Jorge¹, Stulin Irene² Martínez J³, Rivas K² Martínez Odesa³ y Aponte A²

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo,

²Servicio de Endocrinología del Hospital Vargas Caracas-Venezuela.

³Policlinica Pempaire Maracaibo

Dirección de correspondencia: Dr. Obregón Oswaldo. Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. San Martín. Caracas-Venezuela.

Teléfono: +5802127626705

Email: oswaldobregon@hotmail.com

Recibido: 18/11/2009

Aceptado: 23/12/2009

6

Resumen

Las Estatinas son elaboradas para eliminar el riesgo cardiovascular al reducir LDL (colesterol de baja densidad), pero el evento coronario agudo sigue ocurriendo en 40% de las personas que presentaban colesterol total por debajo de lo normal. El objetivo de este estudio fue evaluar si dentro de los efectos pleiotropicos de las estatinas se podía reducir el FNT α y con ello probar sus efectos antioxidantes e inflamatorios. Se evaluaron 21 pacientes, con hipercolesterolemia al ingreso y después de 8 semanas de recibir 40 mg de Simvastatina, se le realizó: Colesterol, Triglicéridos, HDL, LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, PCR, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , SOD y 8-Isoprostanos F2. Se utilizó la prueba t de student. La estatina, mas allá de disminuir LDL es eficaz en disminuir variables que participan en la respuesta oxidativa e inflamatoria, mecanismo fisiopatológico constantes en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Palabras claves: factor de necrosis tumoral alfa, estatinas, colesterol, riesgo cardiovascular.

Introducción

Las Estatinas son drogas elaboradas para eliminar el riesgo cardiovascular reduciendo niveles del Colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), esta es utilizada como marcador de riesgo estándar de oro. La gran cantidad de estudios clásicos en prevención primaria y secundaria en pacientes de alto riesgo parecían aseverar esto, sin embargo el análisis de Framingham que tiene 26 años de seguimiento^{1,2} demuestra que el evento coronario agudo ocurría en 40% de las personas que presentaban colesterol total por debajo de lo normal, también demostró que mas del 75% de los pacientes con enfermedad coronaria hospitalizados tenían niveles de colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl; igualmente otra serie de trabajos clásicos sobre

Abstract

Statins are developed to eliminate the risk of heart disease by reducing LDL (low density), but the acute coronary event still happened in 40% of those who had total cholesterol below normal. The aim of this study was to assess whether in the pleiotropic effects of statins could reduce TNF α and thus prove its antioxidant and inflammatory effects. We evaluated 21 patients with hypercholesterolemia on admission and after 8 weeks of receiving 40 mg simvastatin, we evaluated: Cholesterol, Triglycerides, HDL, LDL, Glucose, Creatinine, uric acid, CRP, IL-1, IL-6, IL-10, TNF, SOD and 8-isoprostanane F2 α . T test was used to student. The statin beyond to reduced LDL is effective in decreasing variables involved in the inflammatory response, consistent pathophysiological mechanism in cardiovascular and metabolic diseases.

Key words: Tumor necrosis factor alpha, Statins, cholesterol, cardiovascular risk.

factores de riesgo como colesterol de alta densidad (HDL) coinciden en afirmar que esta lipoproteína y el colesterol no HDL son mejores predictores de enfermedad cardiovascular, lo que pone en duda el concepto de estándar de oro de la LDL. El Dr. Peter Libby³ plantea que el perfil de riesgo del paciente se está desplazando a la llegada del siglo 21, del LDL al HDL bajo, triglicéridos elevados y LDL pequeña y densa. El armamento con el que contábamos para el tratamiento de la dislipidemia como las estatinas son eficaces y clínicamente probado para abordar los altos niveles de LDL, el flagelo cardiovascular de la segunda mitad del siglo 20. Ahora se debería agregar la obesidad, diabetes, y la hipertrigliceridemia y HDL bajo. Los datos emergentes, que asocian a la hipertrigliceridemia, HDL

bajo y LDL pequeña y densa en relación con la oxidación y la inflamación proporcionan una nueva comprensión de los mecanismos que subyacen a una epidemia creciente de mayor riesgo de aterosclerosis por lo que se debe democratizar los factores de riesgo³⁻⁵.

La disminución de LDL en diversas directrices siguen siendo unos objetivos del tratamiento con estatinas, pero como observamos incluso en los ensayos en los que el tratamiento con estas, logra una reducción sustancial de las LDL-C, un número significativo de las enfermedades cardiovasculares que siguen produciéndose y el riesgo residual sigue siendo elevado. Estos hallazgos sugieren que otros parámetros diferentes a la LDL, como la lipoproteína de alta densidad de colesterol, triglicéridos, tamaño de las partículas de LDL, la Obesidad y la Diabetes, deben influir en el riesgo de enfermedades cardiovasculares⁶.

Todo esto nos ha llevado a decir que más allá de reducir LDL son beneficiosos los efectos pleiotropicos de las estatinas, que están relacionados con disminuir oxidación e inflamación. Entre las variables que deben ser consideradas en relación con los efectos conocidos de las estatinas y la reducción del riesgo cardiovascular está la relación a su papel en la regulación de la función endotelial, la reducción del estrés oxidativo su poder antiinflamatorio, la disminución de eventos trombóticos y la agregación plaquetaria.

El estudio JUPITER abre una nueva posibilidad en el área de la prevención primaria de la enfermedad coronaria: el tratamiento con estatinas en pacientes con un nivel normal de LDL. El estudio incluyó 17,802 participantes (hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años; casi 13% Hispanos) de 26 países distintos, quienes no tenían historial o síntomas de enfermedad coronaria y tenían un nivel de LDL y CRP menor de 130 mg/dl y 2 mg/L respectivamente. Los individuos fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento: rosuvastatina 20 mg al día versus placebo. Los resultados positivos que se fueron observando luego de casi 2 años de seguimiento. El uso de 20 mg de rosuvastatina se asoció a los siguientes efectos: el riesgo de ataque de corazón disminuyó por más de la mitad (54%), el riesgo de derrame cerebral se redujo por casi la mitad (48%) y la mortalidad de los sujetos bajó significativamente (20%)⁷.

Si la enfermedad cardiovascular es multifactorial, determinada por una cantidad de factores de riesgo como por ejemplo el cigarrillo, la resistencia a la insulina, el tipo de ácido graso, el estado postprandial, y que además se caracterizaba por aumento del estrés oxidativo y la inflamación, en la que mecanismos involucrados como la disfunción del adipocito y del endotelio tienen un rol protagónico, entonces las acciones pleiotropicas de las estatinas tendrían un área importante que cubrir al disminuir vías inflamatoria y oxidativas donde están involucradas citoquinas de múltiples acciones como lo es el Factor de Necrosis Tumoral α (FNT α)⁸.

La aterosclerosis es una enfermedad oxidativa, inflamatoria y postprandial. Las citoquinas como interleukinas, FNT α y factores de crecimiento tienen un papel central en la

aterogenesis y ruptura de la placa, las estatinas inhiben la expresión de mediadores inflamatorios asociados a la formación y estabilidad de la placa de ateroma⁹.

De los biomarcadores de inflamación el más importante es el FNT α , ya que es la citoquina que relaciona vías inflamatorias comunes que se observan en una cantidad de factores de riesgo cardiovasculares como se ven la Diabetes, Obesidad y Dislipidemia aterogénica, en las cuales el mecanismo de resistencia a la insulina juega un papel importante. Sabemos que existen numerosos trabajos que demuestran que la elevación de este factor produce fosforilización de los residuos de serina del precursor del receptor de insulina lo que lleva a resistencia a la insulina^{10,11}.

El objetivo de este estudio fue evaluar si dentro de los efectos pleiotropicos de las estatinas se podía reducir el FNT α , y con ello probar sus efectos antioxidantes e inflamatorios.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, observacional y analítico de serie de casos. Población: incluyo pacientes de Policlínica Pempaire Maracaibo y Caracas (Hospital Vargas) donde se incluyeron 21 pacientes de ambos sexos, que presentaban como criterio de inclusión hipercolesterolemia, (colesterol total >180 mg/dl discretamente elevado) y que no presentaran diabetes, enfermedad Tiroidea, infección y enfermedad de origen inmunológica, ya que estos constituían los criterios de exclusión. Se evaluaron los pacientes en un periodo de estudio corto de tratamiento: 8 semanas después de recibir 40 mg de Simvastatina.

A cada paciente se le realizó los parámetros bioquímicos: Colesterol, Triglicéridos, Colesterol de alta densidad (HDL), LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, Proteína C reactiva, IL-1, IL-6, IL-10, TNF α , SOD y 8-ISOPROSTANO antes y después del tratamiento.

A cada uno en ayuno de 14 horas, se le extrajo 10 ml de sangre periférica en 2 tubos Vacutainer con EDTA y sin EDTA y fueron centrifugada a 1.000g por 20 minutos y separados el suero y plasma para la determinación de: Colesterol, Triglicéridos, Colesterol de alta densidad (HDL), LDL, Glicemia, Creatinina, Acido Úrico, Proteína C reactiva, empleando kits por método enzimático colorimétrico de Invelab. Se congelo suero y plasma de cada uno de los pacientes para la posterior determinación de IL-1 (valores de referencia normales suero 0-5,4 pg/ml), IL-6 (valores de referencia normales plasma 0 -5,0 pg/ml), IL-10 (valores de referencia normales plasma 1,3 -15,6 pg/ml), TNF α , (valores de referencia normales plasma 0 -17,3 pg/ml), se determinaron por método de Elisa empleando los kits Comercial de Endogen Human. SOD (valores de referencia normales suero 0,025-0,25 Units/ml) y 8-ISOPROSTANO (valores de referencia normales plasma 40-100 pg/ml),

se determinaron por método de Elisa empleando los kits Comercial de Calbiochem, en un Lector de Microplacas Elisa Biotek Instruments, INC.

Análisis estadístico

A fin de evaluar el posible efecto que pudiera tener el tratamiento sobre los diferentes parámetros bioquímicos. Se evaluó la distribución de las diferencias de medias para muestras dependientes (prueba t para muestras apareadas antes-después), que permite determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre las variables pre y post tratamiento. Entre las ventajas que presenta este tipo de ensayo es que permite el estudio con poco número de muestras y un error de muestreo más pequeño. Empleando el paquete estadístico SSPS versión 17

En la Tabla No. 1 observamos como las variables estudiadas: colesterol total, LDL, IL1, IL6, 8-Isoprostanos, PCR disminuyen en el periodo de 8 semanas a excepción de HDL y SOD que aumentaron, respuesta que esperábamos. La prueba t de student, permitió demostrar que existen diferencias significativas en todos los parámetros estudiados antes y después del tratamiento farmacológico en los pacientes.

El grafico N° 1 demuestra la disminución de LDL, colesterol total, triglicéridos, glicemia y ácido úrico disminuye de manera significativa y en el grafico N° 2 se demuestra como aumento, HDL y superoxido dismutasa.

El grafico N° 3 nos permite observa como disminuyen las variables que representa la respuesta inflamatoria como el FNT α , IL-6 e IL1, PCR y los isoprostanos F2 α , en cuando a la IL10, también se esperaba que se observara un aumento, el cual no ocurrió probablemente por el corto tiempo del estudio y que como sabemos es una citoquina difícil de evaluar.

Tabla n° 1. Valores promedios y desviación estándar de las variables antes y después del tratamiento con simvastatina 40mg

| Parámetro laboratorio clínico | Antes tratamiento | Después tratamiento | Diferencia* (t) |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Colesterol Total (mg/dl) | 218,23 \pm 59,99 | 164,50 \pm 44,15 | S (5,540) |
| Triglicéridos (mg/dl) | 178,23 \pm 109,54 | 137,05 \pm 56,97 | S (2,657) |
| HDL-Colesterol (mg/dl) | 44,86 \pm 20,02 | 47,45 \pm 16,28 | S (-4,557) |
| LDL-Colesterol (mg/dl) | 133,27 \pm 28,82 | 97,77 \pm 32,69 | S (5,336) |
| No-HDL (mg/dl) | 173,36 \pm 57,53 | 117,05 \pm 47,06 | S (5,785) |
| Glicemia (mg/dl) | 109,05 \pm 23,31 | 94,59 \pm 13,15 | S (4,065) |
| Acido Urico (mg/dl) | 4,94 \pm 1,78 | 4,13 \pm 1,59 | S (3,303) |
| Creatinina (mg/dl) | 0,81 \pm 0,18 | 0,62 \pm 0,23 | S (3,005) |
| PCR | 0,41 \pm 0,12 | 0,31 \pm 0,10 | S (7,868) |
| IL-1 (pg/ml) | 3,73 \pm 1,00 | 3,00 \pm 0,96 | S (4,411) |
| IL-6 (pg/ml) | 1,39 \pm 0,80 | 1,02 \pm 0,45 | S (3,858) |
| IL-10 (pg/ml) | 4,78 \pm 0,70 | 3,57 \pm 0,67 | S (8,650) |
| SOD (u/ml) | 0,59 \pm 0,18 | 0,84 \pm 0,16 | S (-9,663) |
| 8-Isoprostano (pg/ml) | 76,62 \pm 15,34 | 55,00 \pm 11,81 | S (9,286) |
| FNT α (pg/ml) | 4,53 \pm 0,88 | 3,43 \pm 0,70 | S (8,274) |

*S = Diferencia Significativa p < 0,05

Gráfico 1

Gráfico n°1. Se presentan los valores promedios antes y después del tratamiento para el colesterol total, triglicéridos, Colesterol de LDL (LDL-C), glicemia, ácido úrico y creatinina

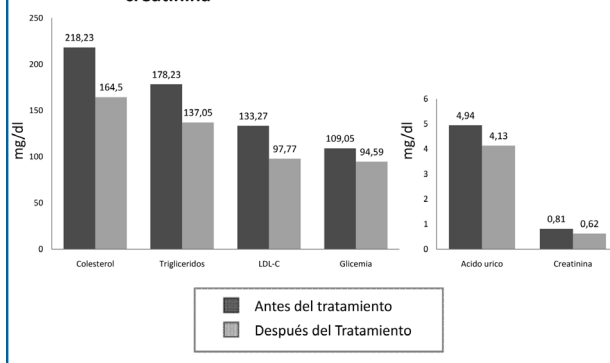


Gráfico 2

Gráfico n°2. Demuestra como aumento colesterol HDL (HDL-C) y la superoxido dismutasa (SOD).

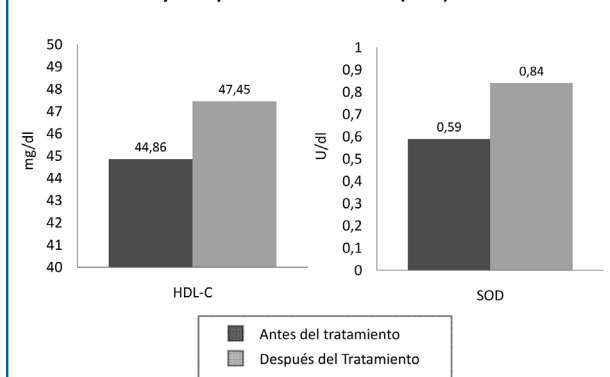
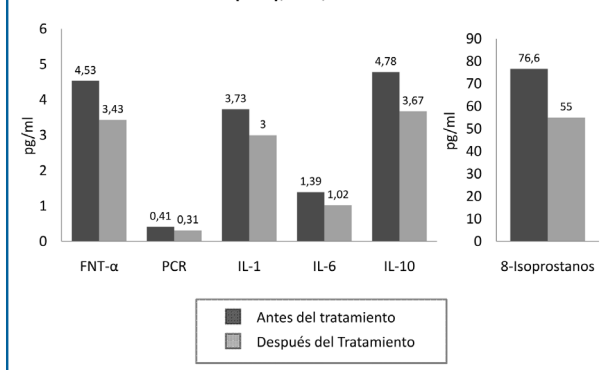


Gráfico 3

Gráfico n°3. Demuestra la disminución del Factor de Necrosis Tumoral (FNT- α), 8-isoprostano, Proteína C reactiva (PCR), IL-1, IL-6 e IL-10.



La inhibición de la HMG-CoA reductasa por parte de las estatinas reduce la actividad de subfamilias de GTPasas pequeñas, que se asocia con inhibición de la prenilación de proteínas y activación de MAP quinasas. Mediante estos efectos, las estatinas tienen actividad inmunomoduladora, incluyendo supresión de la activación de células T, efectos anti inflamatorios sobre macrófagos y neutrófilos e inhibición de varias citoquinas proinflamatorias, como TNF-alfa, IL-6 e IL-8¹². Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa normalizan la secreción por los monocitos de estas citoquinas inflamatorias, y esta acción puede contribuir parcialmente a los efectos anti inflamatorios sistémicos de los agentes hipolipemiantes, esto parece tener un efecto beneficioso sobre la incidencia de eventos cardiovasculares¹³.

El FNT α es una citoquina producida principalmente por los monocitos/macrófagos, tiene varias actividades biológicas que pueden causar cambios fisiológicos comunes en los estados de enfermedad, es miembro de un grupo de otras citoquinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria. La liberación de TNF- α produce activación local del endotelio vascular y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetaria. A finales de 1980 y principios de 1990, las observaciones realizadas en modelos experimentales de endotoxemia llevaron a la conclusión de que el TNF- α era un requisito previo para la inducción de muchas otras citoquinas inflamatorias¹⁴. La inyección de Lipopolisacáridos en modelos experimentales con animales o en voluntarios humanos condujo a la aparición de TNF- α en el torrente sanguíneo antes de que cualquier otras citoquinas pudiera ser detectada. Además, los experimentos realizados con anti-TNF-anticuerpos indicó que el bloqueo de TNF- α a la endotoxina bacteriana o inducida por los modelos de choque llevaba a una disminución dramática de los niveles de otras citoquinas medidas en la sangre, pero además se demostró también que la expresión de citoquinas proinflamatorias es significativamente disminuido en apoE-/- ratones deficientes en TNF en comparación con apoE-/- ratones, aunque hay que tomar en cuenta que no es totalmente abolida^{13,15}.

Uno de los grandes aportes de nuestro trabajo es la disminución del FNT α , ya que hoy en día sabemos que las vías inflamatorias se encuentran activadas en forma constante en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas como Diabetes y Obesidad, y vemos como el FNT α participa perpetuando esta respuesta e involucrándose en alterar vías metabólicas como la de la insulina, inducir disfunción del adipocito produce la disfunción endotelial; entonces todos los tratamientos farmacológicos que disminuyan FNT α

tienen beneficios en este tipo de enfermedades. Las estatinas son capaces de disminuir este factor que constituye también un elemento común en la activación de otras citoquinas y el aumento del estrés oxidativo⁸. Las estatinas deben disminuir FNT α e IL6, inhibidores naturales de la óxido nítrico Sintetasa y que son capaces de bloquear al receptos de insulina. La disminución observada de IL6 junto con FNT α participa en mejorar metabolismo de la glucosa y la sensibilidad de la insulina en los tejidos¹⁶.

En la obesidad y en el Síndrome metabólico también existe un incremento de FNT α e IL6. En el trabajo pudimos observar con el uso de simvastatina una disminución de la glicemia sin que estos pacientes estuvieran bajo algún control dietético o con terapia hipoglicemiante, y este cambio fue estadísticamente significativo¹⁶.

En el estudio Júpiter un ensayo aleatorio de hombres aparentemente sanos y mujeres con niveles elevados de proteína C-reactiva alta sensibilidad, la rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, a pesar de que casi todos los participantes del estudio tenían niveles de lípidos en la línea de base que estaban muy por debajo del umbral para el tratamiento de acuerdo a las directrices de prevención actuales. La rosuvastatina también redujo significativamente la incidencia de muerte por cualquier causa. Estos efectos fueron consistentes en todos los subgrupos evaluados, incluidos los grupos habitualmente considerados de bajo riesgo, como las personas con calificaciones de riesgo de Framingham del 10% o menos, aquellos con niveles de colesterol LDL de 100 mg/dl o menos, los que no tienen el síndrome metabólico, y aquellos con niveles elevados de alta sensibilidad la proteína C-reactiva¹⁷.

En este trabajo se quiere demostrar que es más importante reducir valores FNT α que de PCR ya que la reducción de esta es secundaria a la de FNT α .

Los resultados de este estudio ponen en evidencia que una dosis de estatina en que en nuestro caso fue Simvastatina de 40 mg, es eficaz no solo en disminuir el colesterol total y LDL, si no que también vemos como en un periodo corto de 8 semanas es capaz de disminuir en cualquier nivel las variables que participan en la respuesta inflamatoria como Factor de Necrosis tumoral α , IL1 e IL6, esto explica los resultados encontrados en el estudio Júpiter que pudo evaluar efectos sobre la respuesta inflamatoria de estas drogas en una gran población reflejando como mecanismo principal el efecto en disminuir PCR y por su puesto el impacto de esto en la reducción de eventos cardiovasculares.

También observamos como en este estudio la estatina fue capaz de disminuir los isoprostanos (marcador de estrés oxidativo) y aumentar la superóxido dismutasa (anti oxidante), lo que lleva a un equilibrio y mejora el estrés oxidativo.

En modelos experimentales de enfermedad renal las estatinas disminuyen el estrés oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión, la infiltración de macrófagos en el

endotelio renal, y una disminución de la creatinina a las 8 semanas también fue encontrada en este estudio, variable que puede estar reflejando mejoría de la función renal porque la estatina puede restaurar la disfunción endotelial debida al aumento del estrés oxidativo y la inflamación que pueden afectar en endotelio vascular renal¹⁸.

Como conclusión final podemos decir que las estatinas mas allá del beneficio de disminuir LDL contribuyen a disminuir la respuesta oxidativa e inflamatoria presentes en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas donde el mecanismo de la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación se encuentran en estrecha relación y uno de los grandes aportes de este trabajo es observar la disminución del FNT α como un efecto relevante dentro de las acciones pleiotropicas de las estatinas, ya que esta citoquina participa perpetuando la oxidación, inflamación e interrumpe vías metabólicas como la de la insulina al bloquear su receptor, induce también disfunción del adipocito y de endotelio.

Aunque observamos en este trabajo disminución de IL-10, la cual es anti inflamatorio podemos atribuir este resultado al hecho de que se esta trabajando con una pequeña muestra y todavía esta citoquina continua siendo una variable difícil de estudiar, por lo que este estudio puede servir como base para un estudio poblacional a gran escala y la estandarización de los parámetros estudiados.

Agradecimiento

A los laboratorios Dollder Venezuela, Diffucap y Chemobras (Brasil) por la colaboración en la realización de este estudio.

Referencias

1. Miller M. Optimal treatment of dyslipidemia in high-risk patients: intensive statin treatment or combination therapy? *Prev Cardiol.* 2007;10(1):31-5
2. William P. Castelli. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Supplement Atherosclerosis;* 1996 (124):S1-S9.
3. Libby Peter. The Forgotten Majority Unfinished Business in Cardiovascular Risk Reduction. *Journal of the American College of Cardiology;* 2005 7 (46): 1225-1228.
4. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007 27; 357(13):1301-10.
5. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1003-8.
6. Obregón W, Gestne A, Navas, Lares M, Nadaf R, Navas C, Gutierrez E, Rangel Y, Castro, Jorge. Proteína C reactiva (PCR), niveles de malondialdehído (MDA) y resistencia a la insulina en la evolución de eventos aterotrombóticos agudos de pacientes con niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL). *Rev. Med.* 2007; 15(2):163-169.
7. Fabbri G, Maggioni AP. Cardiovascular risk reduction: What do recent trials with rosuvastatin tell us? *Adv Ther.* 2009 (5):469-87.
8. Obregon O, Aure G en *Atherosclerosis al día VII.* Libro de la asociación venezolana de aterosclerosis. Editorial: Asociación Venezolana de Aterosclerosis AVA 2009. p 170-183
9. Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99(5):732-8.
10. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001; 24(3): 588-97.
11. Okopien, Boguslaw MD, PhD; Krysiak, Robert MD, PhD; Kowalski, Jan PhD; Madej, Andrzej MD, PhD; Belowski, Dariusz MD, PhD; Zielinski, Marek MD, PhD; Herman, Zbigniew S MD, PhD. Monocyte Release of Tumor Necrosis Factor-[alpha] and Interleukin-1[beta] in Primary Type IIa and IIb Dyslipidemic Patients Treated With Statins or Fibrates. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2005;3(46): 377-386.
12. Scalia, Rosario. Statins and the Response to Myocardial Injury. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2005; 5(3):163-170.
13. Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, and Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor-alpha gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2005; (180): 11-17.
14. Cavallion JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, and Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; (35): 535-544.
15. Alain Tedgui and Ziad Mallat. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways; *Physiol. Rev.* 2006 (86): 515-581.
16. Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99 (5):732-8.
17. Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D., Jacques Genest, M.D., Antonio M. Gotto, Jr., M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Peter Libby, M.D., Alberto J. Lorenzatti, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., Børge G. Nordestgaard, M.D., James Shepherd, M.D., James T. Willerson, M.D., Robert J. Glynn, Sc.D., for the JUPITER Study Group. *N Engl J Med.* 2008; (359):2195-2207
18. Tonelli M, Isles C, Craven T, Tonkin A, Pfeffer M, Shepherd J, Sacks F, Furberg C, Cobbe S, Simes J, MD, West M, Packard C, Curhan G, MD. Effect of Pravastatin on Rate of Kidney Function Loss in People With or at Risk for Coronary Disease. *Circulation* 2005;(112):171-178.

E

Efectividad de Zofenopril sobre el componente pulsátil de la presión arterial en una cohorte de pacientes venezolanos procedentes de la práctica médica diaria

José Gregorio Chacón* para el Grupo de Registro Clínico Post-autorización de Zofenopril en Venezuela.

*Médico Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Centro Clínico Profesional Caracas. Piso 2, consultorio 203, Caracas – Venezuela.

Correspondencia: Dr. José Chacón. Teléfono: 0212-360-24-95. Fax: 0212-363-85-96. E-mail: josechacon24@gmail.com

Las planillas originales del registro, completadas por los médicos participantes, reposan en los archivos de Asesoría Médica de la Unidad de Negocio LIBI SIGMA adscrita a la División Farma de Laboratorios Leti, S.A.V., Zona Industrial del Este, avenida 2, parcela 3, manzana J, Edificio Leti, segundo piso, Guarenas, estado Miranda, apartado 1722, Caracas – Venezuela, y están disponibles para fines de auditoría y validación de la data aquí presentada.

El producto farmacéutico utilizado en esta investigación (Zofenopril, Bifril®) fue proporcionado por Laboratorios Leti, S.A.V., bajo licencia de The Menarini Goup.

Recibido: 20 /01/ 2010

Aceptado:24/02/2010

11

Resumen

El Registro Post-autorización de Zofenopril evaluó el desempeño de este producto en la práctica diaria. Este reporte muestra el efecto sobre el componente pulsátil de la presión arterial en pacientes con hipertensión sistólica aislada y su variación por factores demográficos. Fue un estudio antes-después, abierto, multicentro y naturalístico pragmático, durante 8 semanas, analizado mediante un modelo general lineal para mediciones repetidas. La diferencia final entre el descenso sistólico y diastólico fue de 26 mm de Hg [IC95% 19-33, $p=0,0001$]. La presión del pulso y la pulsatilidad braquial mostraron descensos significativos (76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 y 51 ± 21 mm de Hg, $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ y $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectivamente). No hubo asociación significativa entre variables demográficas y efecto farmacológico. Zofenopril normalizó el componente pulsátil de la presión arterial mediante un efecto independiente de las características demográficas evaluadas.

Palabras claves: hipertensión arterial sistólica, presión del pulso, índice de pulsatilidad, Zofenopril.

Abstract

The Zofenopril Post-Authorization Record was carried out to evaluate drug's performance in a real-world set. Therapeutic effect on blood pressure pulsatile component in isolated systolic hypertension patients and its impact by demographic factors is shown in this report. A before-after, observational, open, multicenter and naturalistic pragmatic study was carried out during 8 weeks and data was analyzed by a General Linear Model to Repeated Measures. Final difference among systolic and diastolic decrease was 26 mm Hg [CI95% 19-33, $p=0,0001$]. Pulse pressure and brachial artery pulsatility index shown significant decrease from baseline (76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 and 51 ± 21 mm Hg, $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ and $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectively). No association was found between demographic factors and zofenopril pharmacologic effect. Pulsatile component of blood pressure was normalized by zofenopril with a demographic factors independent effect.

Key words: systolic hypertension, pulse pressure, pulsatility index, zofenopril.

El incremento en las cifras de presión del pulso (PP)¹, es reconocido como un importante factor de riesgo cardiovascular y un hallazgo observado con relativa frecuencia en el ejercicio clínico diario, particularmente entre pacientes de mediana y avanzada edad. El aumento, tanto en la rigidez arterial como en la amplitud de la onda de reflexión consecuente, elementos comunes y relacionados con la edad madura, explican este fenómeno^{2,3,4}. Existe evidencia de que el componente pulsátil de la presión arterial (PA) es un factor predictivo independiente de riesgo cardiovascular coronario cuando se lo compara con la presión arterial media⁵⁻⁹, el Framingham Heart Study demostró que la PP es un predictor de enfermedad cardíaca coronaria superior a la PAS y la PAD¹⁰. El mismo estudio, ha documentado el riesgo que representa el incremento de la PAS sobre el desarrollo de eventos cerebro-vasculares más que sobre episodios isquémicos coronarios¹¹. Asimismo, ha sido demostrado que el incremento en la PP es mejor factor de predicción para eventos cardios y cerebro-vasculares que la hipertensión arterial sistólica en pacientes de edad avanzada^{12,13}. La PAS se eleva con la edad, mientras que la PAD lo hace hasta la sexta década para luego decaer progresivamente^{14,15}. Este fenómeno explica el hecho de que la hipertensión arterial sistólica aislada tiene una prevalencia del 65% en individuos mayores de 60 años varones y mujeres¹⁶. Por otro lado, es importante considerar que una disminución de la PAD por debajo de 70 mm de Hg es también perjudicial, dado que un descenso extremo puede comprometer tanto el flujo cerebral como el coronario¹⁷⁻²⁰. Por el contrario, la disminución de la PAS en pacientes de edad media y avanzada origina una reducción significativa del riesgo de eventos globales²¹. Al menos, desde un punto de vista teórico, parece deseable disminuir la PAS en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada sin afectar significativamente la PAD, con el objeto de evitar una mayor amplitud de la presión del pulso y por lo tanto del índice de pulsatilidad de la arteria braquial. En el presente análisis se evaluó el efecto del tratamiento con zofenopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina I, con actividad tisular preferencial, sobre la PP y su expresión normalizada, conocida como índice de pulsatilidad de la arteria braquial (IPAB) o presión del pulso relativa (PPR), en una cohorte de pacientes incluidos en la base de datos del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela, asimismo se determinó el efecto independiente de un conjunto de factores demográficos sobre los indicadores de efectividad.

El Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela es el conjunto de datos derivados de la experiencia clínica estandarizada con el producto, en la práctica diaria del médico especialista venezolano.

El Registro tiene un diseño abierto, prospectivo y multicentro, con enfoque naturalístico de tipo pragmático y diseño "antes-después".

Los pacientes fueron incluidos si cumplían con los siguientes criterios: 1.- Diagnóstico nuevo de hipertensión arterial (HTA) según el Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC7)²². 2.- Diagnóstico conocido de HTA según JNC7, sin tratamiento por lo menos una semana antes de la inclusión en el registro.

El período de seguimiento fue de ocho (8) semanas, con cuatro (4) evaluaciones, realizadas al ingreso (estado basal) y a las semanas 1, 4 y 8 del tratamiento con Zofenopril.

Durante la primera evaluación se registraron las siguientes variables demográficas: edad, género, índice de masa corporal (IMC), glicemia, urea, creatinina, perfil lipídico, electrolitos séricos y procedencia geográfica. El hábito tabáquico, el nivel de actividad física y el consumo de alcohol fueron catalogados utilizando escalas ordinales de clasificación.

La administración de Zofenopril se llevó a cabo respetando las indicaciones, posología, modo de uso, advertencias, precauciones y demás elementos publicados en la Ficha Técnica del producto, oficialmente aprobada por el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

El valor correspondiente a la presión arterial en cada visita de control se registró como el promedio de tres determinaciones realizadas en el miembro superior no dominante y con el paciente sentado, usando un esfigmomanómetro de mercurio. En cada evaluación, el médico participante pudo ajustar la dosis de zofenopril, según su juicio clínico, siguiendo el rango posológico oficialmente aprobado (15 a 60 mg/día) y se permitió el uso de tratamiento farmacológico concomitante, en caso de que el médico evaluador lo considerase necesario. Al final del período de observación se evaluó la percepción de efectividad y tolerabilidad por parte del médico y del paciente participante.

Para fines de este análisis solo se incorporaron pacientes extraídos de la base de datos general que cumplían con criterios para hipertensión arterial sistólica aislada según la European Society of Hypertension – European Society of Cardiology del año 2003²³ (PAS \geq 140 mm de Hg y PAD < 90 mm de Hg). La PP fue obtenida como la diferencia entre la PAS y la PAD y el índice de pulsatilidad de la arteria braquial se calculó como el cociente entre la PP y la PAD²⁴.

Los datos fueron analizados usando un modelo de intención a tratamiento (ITT) mediante el método Last Observation Carry Forward (LOCF), para lo cual los pacientes debían cumplir al menos la evaluación del día 7 (segunda evaluación). El análisis de los datos fue llevado a cabo utilizando los software Statistical Package for the Social Science (SPSS; SPSS Inc., Chicago Ill), versión 9.0 y el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT, versión 3.1, Organización Panamericana de la Salud), considerado un nivel de significancia estadística menor de 0.05. Las comparaciones bivariadas fueron llevadas a cabo mediante análisis de varianza de una vía y t de Student para datos pareados. Se diseñó un Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas, el cual permitió evaluar la evolución de cifras promedio de los componentes de la presión arterial, la evolución de las cifras promedio de la presión del pulso y el índice de pulsatilidad de la arteria braquial y determinar el efecto de las características demográficas sobre estas dos últimas variables, consideradas como indicadores de efectividad del tratamiento con zofenopril en este análisis.

Características de los pacientes

De 781 pacientes, evaluados por 195 médicos especialistas e incluidos en el Registro, 43 reunieron criterios para hipertensión arterial sistólica aislada; esto es una prevalencia del 6,4% para el total de casos válidos. La edad promedio de los pacientes fue $60,6 \pm 13,3$ años y el 58% fueron del género femenino. Los valores de glicemia, creatinina y BUN fueron los siguientes, $122,6 \pm 34,6$ mg/dl, $0,98 \pm 0,28$ mg/dl y $29,3 \pm 9,7$ mg/dl. Las cifras de colesterol total y fracciones HDL y LDL fueron $193,9 \pm 53,3$ mg/dl, $44,9 \pm 14,8$ mg/dl y $114,1 \pm 37,6$ mg/dl. El 81,4% de los casos declaró no padecer de diabetes mellitus y negó hábito tabáquico, asimismo el 90,7% manifestó actividad física escasa/ocasional y el 69,8% negó hábito alcohólico; finalmente, solo un 30% de la muestra fue tratada con al menos una segunda droga antihipertensiva y la dosis promedio de Zofenopril utilizada por los médicos participantes fue de 30 mg diarios. Todos estos datos se muestran en la Tabla 1.

Efecto de Zofenopril sobre los componentes de la presión arterial evaluados, en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada.

Las cifras de presión arterial promedio, en la evaluación de ingreso fueron, 157 ± 13 y 81 ± 5 mm de Hg, para la PAS y la PAD respectivamente, asimismo, las cifras de PP e IPAB promedios fueron 76 ± 14 y $0,95 \pm 0,20$ mm de Hg, respectivamente. El descenso promedio de los componentes de presión arterial evaluados en este análisis, controlando el efecto de la co-medicación, fue estadísticamente significativo (Tabla 2 y Figura 1). Las cifras de la PP y del IPAB mostraron caídas estadísticamente significativas a lo largo del período de observación; 76 ± 14 , 64 ± 17 , 58 ± 13 y 51 ± 21 , $p=0,0001$ y $0,95 \pm 0,20$, $0,83 \pm 0,25$, $0,77 \pm 0,20$ y $0,67 \pm 0,31$, $p=0,0001$, respectivamente.

Por otro lado, el descenso en las cifras de PAS fue significativamente más acentuado con respecto a la PAD, lo que condujo a una reducción muy eficiente en las cifras del

componente pulsátil expresadas como presión del pulso y su valor normalizado. El descenso promedio de la presión arterial sistólica al final del período de estudio con respecto al valor basal fue de 30 ± 22 mm de Hg y para la presión arterial diastólica fue de 4 ± 6 mm de Hg (diferencia media 26 mm de Hg, IC95% 19 - 33, $p=0,0001$).

La Figura 2 muestra la caída promedio tanto de la PAS como de PAD en cada momento de evaluación con respecto al valor basal. La caída de la presión arterial sistólica mostró una tendencia constante durante las ocho semanas de evaluación hasta alcanzar una reducción del 19% al final del período de seguimiento, en tanto que la PAD mostró una reducción promedio más moderada (6%), apreciándose un valor constante en los dos últimos momentos de evaluación.

Impacto de las variables demográficas sobre el efecto de zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial expresado como presión del pulso e índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

El Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas se diseñó considerando como variables dependientes la evolución de la PP y el IPAB, controlando el efecto de la co-medicación, la cual fue considerada como variable de confusión en el modelo de regresión.

Los factores en el modelo estuvieron representados por el conjunto de variables demográficas registradas en esta investigación. Este análisis permitió determinar el efecto independiente de los factores sobre la caída tanto de la PP como del IPAB en la muestra de pacientes evaluados. No se observó asociación estadísticamente significativa entre las variables demográficas con el efecto que zofenopril produce sobre la caída de la PP y el IPAB (Tabla 3), por lo que la efectividad de este fármaco sobre los indicadores clínicos considerados, es independiente de las características clínicas de los pacientes y por lo tanto no es influenciado por las mismas.

GRUPO VENEZOLANO PARA EL REGISTRO CLÍNICO POST-AUTORIZACIÓN DE ZOFENOPRIL

| | | |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| ACEVEDO DORIZAIDA | FIGUERA YEMINA | PARRA RAFAEL |
| ACOSTA MANUEL | FLORES LURLINYS | PAZ DAMARIS |
| ACOSTA SHIELES | FRANCO ANA | PINO MANUEL |
| AGÜERO ALBERTO | GAITIA ATILA | PINTO RAFAEL |
| AGUILAR RAMON | GALLARDO VIOLETA | PLAZA CIBELES |
| AIZPÚRUA JOSÉ | GARAY CLAUDIO | PORTILLO NELSON |
| ALCEGA SOFIA | GARCÍA ALIDA | PRIETO NOLIS |
| VALERO KATYUSKA | GENI OSCAR | PULGAR MARCOS |
| ALINEST AQUINO | GIL JESÚS | QUIÑONES JORGE |
| ALVARADO ANA | GIMENEZ DE FREITEZ MIREYA | RAMÍREZ JIMENEZ ELOY |
| ALVAREZ EDINOVSKY | GONZÁLEZ ARGENIS | RAMOS OLGA |
| ALVAREZ LUIS MANUEL | GONZÁLEZ BLADIMIR | REYES JOSÉ MARIA |
| ALVAREZ MIGUEL | GONZÁLEZ CLARA | REYES MAGALY |
| ALVAREZ NELSON | GONZÁLEZ HECTOR | RICHIUSA ROBERTO |
| ANDRADE FRANCISCO | GONZÁLEZ KARINA | RINCON RICARDO |
| ANES MATILDES | GONZÁLEZ MARÍA T. | RINCON RUBEN DARIO |
| AÑEZ LUIS | GONZÁLEZ RODOLFO | RIVERO JESÚS |
| APONTE BATALZAR | GONZÁLEZ ROSA | RODRÍGUEZ JESÚS |
| ARAGONÉS ANTONIETA | GONZÁLEZ ZOILA | RODRÍGUEZ JULIO |
| ARANGUIBEL LISET | GRUBERS MARÍA | RODRÍGUEZ LUISA |
| ARAUJO MIRELLA | GUAIMARE CARLOS | RODRÍGUEZ OLGA |
| ARMAS BARBARA | GUEVARA DANIEL | RODRÍGUEZ PLAZA LUIS |
| ARRIBAS CARLOS | GUILLEN SORAYA | RODRÍGUEZ VICENTE |
| BASTIDAS ISAAC | GUTIÉRREZ JUANA | ROJAS VÍCTOR |
| BEAUJON JOSÉ | HERNANDEZ EDSON | ROMERO ARNULFO |
| BELLERA JESÚS | HERNANDEZ FRANCISCO | ROSAS LUIS |
| BERRIZBETIA MARÍA | HERRERA MARITZA | ROSENTHL JACOBO |
| BETHANCOURT EDWING ALEX | HIDALGO JUDITH | RUIZ MARINO |
| BLANCO BELKIS | INFANTE EDUARDO | SÁNCHEZ JUANA |
| BLITZ IZZI | IVKOVIC SOLY | SÁNCHEZ LUISA |
| BRACHO TERESITA | JAUREGUI PETRA | SÁNCHEZ MARÍA G. |
| BRAVO VIRGINIA | LANZA LEONARDO | SANDOVAL REGULO |
| BRICEÑO OLGA | LILLO PAUL | SARDO LUISA |
| BUSTAMANTE GUSTAVO | LISBOA LISET | SEIJAS MORALBA |
| BUTRON JORGE | LOISOS ANA | SEQUERA MARISOL |
| CADENAS CARMEN ZULAY | LÓPEZ GÓMEZ LUIS | SILVA LESBIA |
| CALDERON EDUARDO | LÓPEZ MANUEL | SOSA JUDITH |
| CALTAGIRONE RAIMUNDO | LOPEZ SAYAYO | SOTO HENRY |
| CARABALLO TITO | LOVERA OMAIRA | SUÁREZ LUIS |
| CARRASQUERO MARTIN | LOZADA JESÚS | SUAREZ WILLIAMS |
| CASTELLANOS ALVARO | LUGO ADALBERTO | SUKERMAN EFRAIN |
| CASTELLANOS BETTY | LUGO CARMEN | TINEO ANTONIA |
| CASTILLO ALEXARIS | LUQUE JOSÉ | TORRES ANA |
| CASTILLO EGLEE | MAESTRACCI FELIPE | TORRES AURORA |
| CASTILLO ENDER | MARINO PAOLO | TORRES WILFREDO |
| CASTILLO JOSÉ LUIS | MARTINEZ JOSÉ | TOVAR JESÚS |
| CHÁVEZ CARLOS | MATA ORAMAICA | TRINIDAD RICARDO |
| CHÁVEZ JUAN | MATHEUS ALVARO | URBANO CARMEN |
| COLINA JOSÉ | MEJIAS AURA | URDANETA MAYELA |
| COLLET CAMARELLA HENRY | MENDOZA ADONAY | VALBUENA NILO |
| COLMENARES ONEIDA | MENDOZA HOMERO | VALENTE MARÍA LAURA |
| CRISTALINO ALFREDO | MERCHAN TERESA | VALENTINI ANTONIO |
| CUBEROS CARMEN | MOLINA NELYS | VALERO YONI |
| CUMARE ANDRES | MONTESINOS YURUANY | VASQUEZ DAMASO |
| DA MELIO REGULO | MONTILLA JORGE | VELARDE MARTIN |
| DAVALOS LUIS | MORA KEYLA | VELASQUEZ ROQUE |
| DE AROCHA GLADYS | MORAN CESAR | VELAZCO MIRIAN |
| DELGADO CARLOS | MOROS GUEDES JOSÉ | VILLAHERMOSA LERWIS |
| DELGADO FRANCO | MORR IGOR | VIVAS ENRIQUE |
| DIAZ FREDDY | MUCHATI LUIGI | YAYA ELIZABETH |
| FERNANDEZ ALI | MUÑOZ DANILO | YEPEZ ANA |
| FERRER ASDRUBAL | NIEVES TEODULO | YEPEZ HECTOR |
| FERRER JOSÉ | ODREMAN RODOLFO | ZAMORA JOSÉ |
| FIGUERA EDMUNDO | ORTIZ REINALDO | ZERPA LUIS |
| FIGUERA SIXTO | PARRA MORELIS | ZIRA ESTHER |

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

| | |
|--|----------------|
| Edad (años; ±SD) | 60,58 ± 13,3 |
| Género (% femenino) | 58,1 |
| IMC (kg/m ² ; \bar{x} ±SD) | 28,68 ± 6,09 |
| Glicemia (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 112,55 ± 34,60 |
| Creatinina (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 0,98 ± 0,28 |
| BUN (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 29,29 ± 9,68 |
| Colesterol total (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 193,87 ± 53,30 |
| HDL colesterol (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 44,93 ± 14,75 |
| LDL colesterol (mg/dl; \bar{x} ±SD) | 114,06 ± 37,57 |
| Estado de diabetes (%) | |
| DM 1 | 4,7 |
| DM 2 | 14,0 |
| No DM | 81,4 |
| Dosis final (mg/día; \bar{x} ±SD) | 32 ± 10 |
| Indicación (%) | |
| Única | 69,8 |
| Combinada | 30,2 |
| Estado tabáquico (%) | |
| 1-10/día | 16,3 |
| 11-20/día | 0 |
| >20/día | 0 |
| No tabáquico | 81,4 |
| Actividad física (%) | |
| Escasa/ocasional | 90,7 |
| Regular | 4,7 |
| Intensa | 4,7 |
| Alcohol (%) | |
| Poco frecuente | 23,3 |
| Frecuente | 7 |
| Muy frecuente | 0 |
| No alcohol | 69,8 |
| Dosis zofenopril (mg/día; \bar{x} ±SD) | 32 ± 10 |

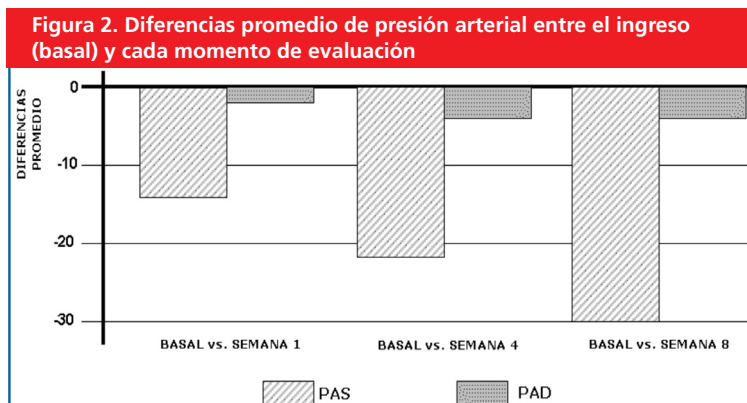
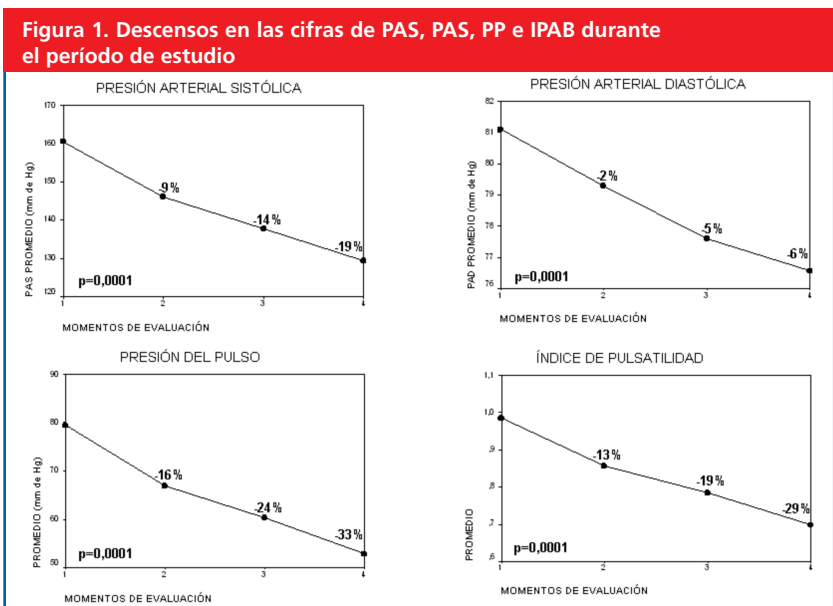


Tabla 2. Valores promedio de los componentes de la presión arterial durante el período de seguimiento

| VARIABLES | BASAL | SEMANA 1 | SEMANA 4 | SEMANA 8 | p |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| PAS | 157 ± 13 | 143 ± 17 | 135 ± 14 | 127 ± 21 | 0,0001 |
| PAD | 81 ± 5 | 79 ± 7 | 77 ± 7 | 76 ± 6 | 0,0001 |
| PP | 76 ± 14 | 64 ± 17 | 58 ± 13 | 51 ± 21 | 0,0001 |
| IPAB | 0,95 ± 0,20 | 0,83 ± 0,25 | 0,77 ± 0,20 | 0,67 ± 0,31 | 0,0001 |

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión del pulso, IPAB: índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

Tabla 3. Impacto de las variables demográficas sobre el efecto de zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial

| VARIABLES DEMOGRÁFICAS | VALOR DE p | |
|----------------------------|------------|-------|
| | PP | IPAB |
| Edad | 0,532 | 0,629 |
| Género | 0,501 | 0,516 |
| IMC | 0,238 | 0,223 |
| Creatinina sérica | 0,813 | 0,752 |
| Glicemia | 0,620 | 0,475 |
| Diabetes | 0,370 | 0,318 |
| Hábito tabáquico | 0,571 | 0,609 |
| Actividad física | 0,649 | 0,523 |
| Hábito alcohólico | 0,553 | 0,607 |
| Co-medicación | 0,718 | 0,577 |
| Nitrógeno ureico sanguíneo | 0,529 | 0,498 |
| Triglicéridos | 0,637 | 0,686 |
| Colesterol total | 0,614 | 0,754 |
| HDL-colesterol | 0,803 | 0,834 |
| LDL-colesterol | 0,562 | 0,715 |
| Dosificación | 0,442 | 0,638 |
| PAS Basal | 0,400 | 0,450 |
| PAD Basal | 0,134 | 0,069 |

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión del pulso; IPAB: índice de pulsatilidad de la arteria braquial.

Este primer reporte del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela llevado a cabo en trece regiones del país, mostró una prevalencia del 6,4% para el diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada según los criterios usados en este análisis. Esta cifra es inferior a las reportadas previamente por dos grupos de investigadores, uno de origen nacional²⁵ y otro español²⁶; los cuales reportaron prevalencias del 34,52% y del 25,90%, respectivamente, obtenidas de estudios, que a diferencia del nuestro, solo incluyeron a pacientes mayores de 60 años. Finalmente, dos estudios de prevalencia adicionales, uno llevado a cabo en una pequeña comunidad de Perú y otro de gran escala realizado en Argentina, coinciden con nuestra investigación al no limitar el registro hacia pacientes mayores, por lo que toma los datos de la población general^{27,28}. El estudio peruano, que incluyó 108 pacientes, mostró una prevalencia de hipertensión sistólica aislada del 7.5%, a diferencia del estudio argentino, que incluyó 1.100 pacientes y el cual reveló una cifra de 45.5% en la muestra global, ascendiendo a 79.4%, en los pacientes mayores de 60 años; sin embargo, la muestra general presentó una edad promedio significativamente mayor a la correspondiente de nuestro análisis (66.1 ± 10.5 años vs. 60.58 ± 13.3 , $p=0.01$), lo cual podría explicar, al menos parcialmente, esta discrepancia.

El 30% de los pacientes fueron tratados con al menos una segunda droga antihipertensiva, razón por lo cual, esta variable, que denominamos co-medicación, fue incluida en todos nuestros análisis como factor de confusión y controlado su efecto potencial, por lo tanto los resultados obtenidos pueden ser atribuidos de manera confiable al efecto generado por Zofenopril.

El tratamiento con una dosis diaria promedio de 30 mg de Zofenopril en la cohorte de pacientes redujo de manera estadísticamente significativa tanto la PAS como la PAD de manera lenta y progresiva durante las ocho semanas de seguimiento, sin embargo, la reducción evidenciada en la PAS fue cuantitativamente más acentuada que la documentada en la correspondiente PAD, lo que refleja un efecto deseable sobre el componente pulsátil de la presión arterial y explica el descenso más acentuado que se obtuvo en las cifras de PP y más aún en su expresión normalizada conocida como IPAB, el cual es un indicador más adecuado debido a que la PP absoluta es afectada por cambios en la PAD y ha sido demostrado que este índice, más que la PP y la presión arterial media, puede ser un factor predictivo para un adecuado control de la presión arterial^{29,30}. Por otro lado, una lección importante del Framingham Heart Study ha sido que en individuos de mediana y avanzada edad, tal como la cohorte evaluada en este análisis, el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria está inversamente relacionado con la PAD a cualquier nivel de PAS mayor de 120 mm de Hg, lo cual es consis-

tente con el planteamiento que un elevado valor de PP es un importante componente de riesgo; más aún, ni la PAS ni la PAD es superior a la PP para predecir riesgo cardiovascular³¹. Asimismo, este estudio mostró que un incremento en la PP sin cambios en la PAS provoca mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria que un incremento en la PAS sin cambios en la PP. A medida que la edad avanza se produce una disminución tanto en la PAD como en la capacidad de este componente de presión arterial para predecir riesgo cardiovascular³². La presión del pulso ha sido fuertemente asociada con el incremento de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, particularmente en muestras de pacientes con edades promedio de 61.2, 51.6, 53.1 y 59.5 años en diferentes series publicadas^{31,33-35}; la edad promedio de nuestra cohorte de pacientes venezolanos fue de 60.58 ± 13 años, coincidente con los grupos de riesgo mostrados en series de pacientes foráneas^{31,33-35}. Por otro lado, la PP es el mejor predictor de estenosis carotídea; existe una correlación negativa entre la PAD y la estenosis carotídea particularmente en pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada. De tal manera, que los componentes pulsátiles de la presión arterial, PP elevada y una PAD disminuida, son los marcadores de riesgo más sensibles para el diagnóstico de estenosis carotídea³⁶. Por otra parte, descensos de cualquier magnitud en la cifra de PAS provocan caídas tanto en la PP como en el IPAB, sin embargo, una disminución de la PAD proporcionalmente mayor a la ocurrida en la PAS, produce incrementos no deseables en el IPAB a pesar de mantenerse cifras disminuidas en la PP, lo que evidencia el efecto de la PAD sobre la PP y enfatiza la necesidad de normalizar este parámetro, tal como ha sido sugerido previamente²⁹. Estos resultados apoyan la idea de que, al menos teóricamente, el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial sistólica aislada, sería de mayor eficiencia si es capaz de generar un impacto proporcionalmente mayor en el descenso de la PAS³⁷. El principal resultado extraído en este análisis fue el efecto diferencial de zofenopril sobre la PAS y PAD en la cohorte de pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada extraídos de la base de datos del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela. El tratamiento con una dosis promedio de 30 mg de zofenopril al final del período de estudio disminuyó un 19% los valores de la PAS basal sin afectar en una magnitud clínicamente significativa los valores de PAD, con lo que, el tratamiento con zofenopril en este grupo de pacientes no solo impacta positivamente sobre el riesgo cardiovascular al disminuir el efecto tanto de la PAS y la PP elevadas sino que no genera un riesgo adicional derivado del compromiso del flujo coronario, generado por una disminución de la PAD, situación que no fue observada en esta investigación. El diseño del Registro Post-autorización de Zofenopril en Venezuela, que contempla la inclusión de un total de 1.064 pacientes, evaluados por 195 médicos especialistas de todo el país, sigue una metodología de tipo naturalística³⁸, por lo que su principal característica es la de reproducir las condiciones de la práctica clínica real. Una de las limitaciones más importantes de este tipo de abordaje podría derivarse de la ausencia absoluta de control de variables potencialmente confusoras. En este sentido, es fundamental, estimar mediante técnicas esta-

dísticas complejas, el efecto de factores no controlados, en una muestra intencionada, no aleatorizada, sobre los indicadores de efectividad, que en nuestro caso fueron la PP y el IPAB. En este análisis se diseñó un Modelo General Lineal para Mediciones Repetidas asumiendo la PP y el IPAB como variables dependientes con el objeto de estimar el impacto de las características demográficas no controladas sobre el efecto del tratamiento con Zofenopril en el componente pulsátil de la presión arterial y controlar el efecto de la co-medicación, la cual fue considerada como variable de confusión más importante en el modelo de regresión. Este análisis permitió determinar el efecto independiente de los factores sobre la caída tanto de la presión del pulso como del índice de pulsatilidad en la muestra de pacientes evaluados. Los valores obtenidos por el modelo descartaron alguna asociación estadísticamente significativa entre las variables demográficas con el efecto que Zofenopril produce sobre la caída de la PP y el IPAB, por lo que podemos afirmar que la efectividad de este fármaco sobre los indicadores clínicos considerados, fue independiente de las características clínicas de los pacientes y por lo tanto no fue influenciado por las mismas. La evaluación y seguimiento de los pacientes, se llevó a cabo reproduciendo las condiciones de la práctica clínica diaria, dado el abordaje naturalístico del Registro, por lo que las cifras tensionales fueron obtenidas en el consultorio por el médico tratante empleando un esfigmomanómetro. Este es un método adecuado en un estudio de esta naturaleza y su valor en la monitorización del tratamiento de pacientes hipertensos ha sido demostrado, dado que reproduce de manera aceptable los valores derivados del monitoreo ambulatorio de presión arterial³⁹. Un posible sesgo de esta investigación es el "efecto de bata blanca", sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que este fenómeno es un problema de mayor prevalencia entre personas jóvenes, con edad promedio mucho menor que los pacientes que formaron parte de este análisis⁴⁰.

Para nuestro conocimiento esta es la primera evaluación de efectividad llevada a cabo con Zofenopril utilizando un enfoque naturalístico en un ambiente de práctica clínica diaria y es el primer estudio de esta naturaleza realizado con un producto antihipertensivo en Venezuela. Los aspectos relacionados con percepción de efectividad y tolerabilidad no fueron considerados en este análisis debido a que serán objeto de otra publicación. Durante este corto período de seguimiento y utilizando una metodología que evalúa el efecto terapéutico de un producto farmacéutico en un ambiente no controlado que reproduce las condiciones reales de la práctica diaria hemos demostrado la efectividad del tratamiento con Zofenopril en pacientes venezolanos con diagnóstico de hipertensión arterial sistólica aislada, tratados en consultas especializadas tanto de medicina interna como de cardiología.

Conclusión

El tratamiento con 30 mg de Zofenopril como dosis promedio diaria, disminuyó la PAS en una magnitud significativamente mayor que el descenso observado en la PAD, por lo que produjo un descenso significativo de las cifras de PP e IPAB en pacientes venezolanos portadores de hipertensión arterial sistólica aislada, efecto que fue independiente de las características demográficas consideradas en la investigación.

Agradecimientos

A la Dra. Anna Alfieri y al Lic. Francisco Candellet por la revisión crítica de este manuscrito.

Referencias

1. Bates B. Presiones y pulsos: arterial y venoso. En: Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. Propedéutica Médica. Primera edición en español. México: Lippincott Company, 1977:130-143.
2. Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens.* 1992; 10(suppl 6):S73-S77.
3. Mazzaro L, Stephen JA, Robin S, Douglas RS, Phillip EG. Aortic input impedance increases with age in healthy men and women. *Hypertension.* 2005; 45:1101-1106.
4. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004; 43:1239-1245.
5. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension.* 1989; 13:392-400.
6. Madhavan S, Ooi WL, Cohen J, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension.* 1994; 23:395-401.
7. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 1995; 13:413-419.
8. Benetos a, Safar M, Rudnichi a, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997; 30:1410-1415.
9. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Fakier GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation.* 1997; 96:4254-4260.
10. Stanley SF, Shehzad A, Khan BS, Nathan DW, Martin GL, Daniel L. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999; 100:354-360.
11. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P. Systolic blood pressure arterial rigidity and risk of stroke: The Framingham Study. *J Am Med Assoc.* 1981. 245:1225-1229.

12. Safar ME, Rudnichi A, Asmar R. Drug treatment of hypertension: the reduction of pulse pressure does not necessarily parallel that of systolic and diastolic blood pressure. *J Hypertens*. 2000; 18: 1159-1163.
13. Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke*. 2000; 31: 782-790.
14. The working group on hypertension in the elderly. Statement on hypertension in the elderly. *JAMA*. 1988; 256:70-74.
15. Stanley SF, William G, Nathan DW, Martin GL, Michael AW, William BK, Daniel L. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96:308-315.
16. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*. 1990; 8:393-405.
17. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation*. 2000; 102:1079-1081.
18. Wilkinson IB, Webb DJ, Crockcroft JR. Isolated systolic hypertension: a radical rethink. *Lancet*. 2000; 320:1685.
19. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000; 18:1527-1535.
20. Hansson L. Treatment of hypertension and the curve J. *J Clin Hypertens*. 1999; 1:136-140.
21. Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard RH. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-eur) trial. *Am J Cardiol*. 1998; 82(9B): 20R-22R.
22. Aram VCh, George IB, Henry RB, William CC, Lee AG, Joseph II Daniel WJ, Barry JM, Suzanne O, Jackson TW, Edward JR, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Hypertension*. 2003; 42:1206-1252.
23. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003; 21:1011-1053.
24. Sunagawa K, Burkhoff D, Lim KO, Sagawa K. Impedance loading servo pump system for excised canine ventricle. *Am J Physiol* 1982; 243: H346-50.
25. Paramio A, Marin D. Prevalencia de la hipertensión arterial sistólica aislada y factores de riesgo asociados en dos barrios del municipio Independencia. Estado Táchira. República Bolivariana de Venezuela. [citado el 01 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.ucmh.sld.cu/rhab/rhcm_vol_6num_2lrhcm20207.htm.
26. Cinza S, Cabarcos O, Nieto P, Torre C. Prevalencia de hipertensión arterial en población mayor de 65 años ingresada en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna* 2006; 23(12):577-581.
27. Karim R, Jorge R. Prevalencia de hipertensión arterial en Carampoma Huarochirí – Lima –Perú. *Acta Andina* 1998; 7(2): 147-153.
28. Mario B, Marcos M, Rodolfo L, et al. Estudio Hy-Sys: prevalencia y nivel de control de hipertensión sistólica en centros médicos de la Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003; 32: 518-525.
29. Yuji Y, Toshikazu I, Takashi T, Masashi K, Shunichiro S. Significance of pulsatility of brachial artery pressure for blood pressure control. *Int Heart J*. 2008; 49:295-302.
30. Yuji Y, Chieko N, Atsuyoshi M. Relation of pulsatility of brachial artery pressure to resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2004; 27:641-646.
31. Stanley SF, Shehzad AK, Nathan DW, Martin GL, Daniel L. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease?: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999; 100:354-360.
32. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1971; 27:335-346.
33. Fang J, Madhavan S, Cohen H, Alderman MH. Measures of blood pressure and myocardial infarction in treated hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995; 13:413-419.
34. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30:1410-1415.
35. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Faker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation*. 1997; 96:4254-4260.
36. Stanley S, Frannklin KS, Steve HB, Michael AW, Lewis HK. The importance of pulsatile components of hypertension in predicting carotid stenosis in older adults. *Journal of Hypertension*. 1997; 15 (10): 1143-1150.
37. van Zwieten PA. Drug treatment of isolated systolic hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:1095-1097.
38. Sacristán JA, Galende I, Soto J. Estudios naturalísticos para valorar la efectividad de los medicamentos tras su comercialización: ¿por qué, cuándo y cómo? *Atención Primaria* 1988; 22(3): 182-85.
39. Mandal AK, Miller WG, Saklayan MG, Markert RJ. Comparison of manual versus automated blood pressure measurements in treated hypertensive patients. *Am J Med Sci*. 1997; 314(3):185-9.
40. Babic BK, Bagatin J, Kocic S, Ostojic SB, Carevic J, Berobic N. Comparison between continuous ambulatory arterial blood pressure monitoring and standard blood pressure measurements among patients of younger and older age group. *Coll Antropol*. 2009; 33(1):65-70.