

11.200

46

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
"HOSPITAL REGIONAL 1o DE OCTUBRE"

*EFECTO DE LOSARTAN Y ENALAPRIL Y SU COMBINACIÓN  
SOBRE LA HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y LA  
DINÁMICA ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL  
SISTÉMICA*

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

*Dr. LUIS ALBERTO WAYAR CABALLERO*

282976

MÉXICO, D.F., NOVIEMBRE DE 1998



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

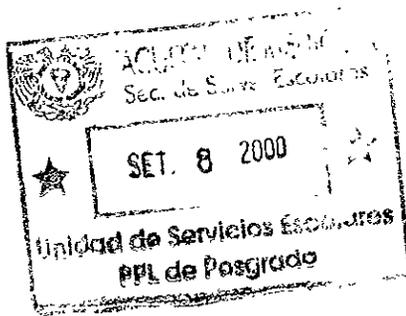
11205

46

**DR. EDUARDO MEANEY MENDIOLEA**  
**Profesor Titular del Curso de Cardiología**  
**"Hospital Regional 1° de Octubre"**  
**Asesor de Tesis**

*Aut: Wong Caballero, Luis Alberto*  
*Tit. Efecto de Lasartan y...*  
*Exp. en Cardiología*

**DR. HORACIO GABRIEL OLVERA HERNANDEZ**  
**Cordinador de Enseñanza e Investigación**  
**"Hospital Regional 1° de Octubre"**



2000

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis queridos padres por su esfuerzo, apoyo y amor durante toda la vida.

A mis adoradas Roxana y Alejandrita por su compañía, comprensión y apoyo en todo momento.

Al Dr. Eduardo Meaney Mendiola por sus enseñanzas durante estos años y su valiosa amistad.

## *INDICE*

	<b>SUMARIO</b>	<b>1</b>
<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>III.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>IV.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>19</b>
<b>V.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>23</b>
	<b>REFERENCIAS</b>	<b>38</b>

## SUMMARY

In the Cardiovascular Unit of the Regional Hospital "1° de Octubre" was carried an prospective, longitudinal, clinical and open study during ten months (february to october 1998). Twenty-six patients, eight men and eighteen women, aged  $62\pm 9.3$  years old, with Essential Systemic Arterial Hypertension were distributed aleatory in three groups of treatment: Group 1, Losartan (7 patients, 50 mg/day), Group 2, Enalapril (8 patients, 20mg/day), and Group 3, Enalapril+Losartan (11 patients).

The objective was evaluated the effect of the ACEI (Enalapril) and Antagonist AT1 (Losartan) alone or in combination in the dyastolic function, left ventricular hipertrophy and vascular dynamics.

In clinic controls, only the mean blood pressure decreased significantly in the groups 2 ( $p=0.0027$ ) and 3 ( $p=0.001$ ). In the ambulatory registry of blood pressure during 24 hours, only the patients of the group 3 showed a high and constant significantly decreased in blood pressure and blood pressure load during 24 hours and during awake and asleep time ( $p=0.001$ ). The Ventricular Mass and the dyastolic function measured by Echocardiography maintained altered in all groups ( $p=0.317$ ). The aortic stiffness and telesystolic wall stress showed a high significantly decreased in the groups 1 and 3 ( $p=0.046$ ). It is concluded that the combination of the ACEI and Antagonist AT1 is well tolerated and more effective in the control of the blood pressure and the blood pressure load during 24 hours and in decrease the aortic stiffness – telesystolic wall stress than the monotherapy alone.

## SUMARIO.

En la Unidad Cardiovascular del "Hospital 1° de Octubre" se realizó un estudio prospectivo, clínico, longitudinal, abierto en un período comprendido entre enero a octubre de 1998 (10 meses). Veinte y seis pacientes, 8 hombres y 18 mujeres, con una edad promedio de  $62 \pm 9.3$  años, con Hipertensión Arterial Sistémica Esencial, se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos de tratamiento: Grupo 1, Losartan (7 pacientes, 50 mg/día), Grupo 2, Enalapril (8 pacientes, 20 mg/día) y Grupo 3, Enalapril+Losartan (11 pacientes).

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de un IECA (Enalapril) y un Antagonista AT1 (Losartan), sólo o en combinación, sobre la función diastólica, la hipertrofia ventricular izquierda y la dinámica arterial en pacientes con HAS esencial.

En controles clínicos periódicos, sólo la PA media tuvo una disminución estadísticamente significativa en los grupos 2 ( $p=0.0027$ ) y 3 ( $p=0.001$ ). En el registro ambulatorio de presión arterial durante 24 horas se observó en los pacientes del grupo 3 una disminución constante y altamente significativa de la presión arterial y la carga de presión durante las 24 horas y durante vigilia y sueño ( $p=0.001$ ). La masa del ventrículo izquierdo y la función diastólica no mejoraron en ningún grupo de tratamiento ( $p=0.317$ ). La rigidez aórtica y el estrés parietal telesistólico disminuyeron significativamente en los grupos 1 y 3 ( $p=0.046$ ). Se concluye que la combinación de un IECA y un Antagonista AT1 es bien tolerada y es más eficaz en el control de la presión arterial y la carga de presión durante las 24 horas del día en comparación con la monoterapia con uno u otro y disminuye la rigidez aórtica y el estrés parietal telesistólico.

## I. INTRODUCCION

Durante el Sexto informe del "Joint National Committee" (JNC-VI) el año 1997, se clasificó la presión arterial en sujetos mayores de 18 años de edad como sigue:(1)

Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
NORMAL	< 130	< 85
NORMAL ALTA	130 a 139	85 a 89
HIPERTENSION		
Estadio I	140 a 159	90 a 99
Estadio II	160 a 179	100 a 109
Estadio III	>/180	>/110

El **Enalapril**, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina de diferente estructura (carece de grupo sulfidrilo, lo que reduce los efectos adversos) y mayor duración de acción que el captopril, a dosis entre 2.5 y 20 mg repartidos entre una a dos tomas diarias. Se menciona a la tos como su efecto adverso más frecuente, el edema angioneurótico es muy raro, en animales se describió lesión tubular renal a dosis altas y rara vez neutropenia. Está contraindicado en pacientes con estenosis renal bilateral o estenosis en un riñón único, así como en el Embarazo. Se deberá tener la precaución de vigilar los valores de leucocitos durante el tratamiento. (2)

El **Losartan** es un antagonista competitivo selectivo no peptídico de los AT1 en la membrana celular, de administración oral entre 25 y 150 mg de una dosis diaria, sin actividad agonista. (3).(4). En contraste con los IECA, no activa la vasodilatación por bradicinina-óxido nítrico-prostanoide (no inhibe el metabolismo de la bradicinina ni incrementa la síntesis de prostaglandinas).(5).(6). El efecto de disminución de la Presión

Arterial es comparable con el de la Felodipina, Enalapril y Atenolol. No parece afectar el ritmo circadiano de la presión arterial, ni incrementa la frecuencia cardiaca. No se observaron diferencias en la eficacia, seguridad y tolerabilidad con relación a la edad, género o severidad de la hipertensión y no requiere ajuste de dosis en ancianos o renales (aún con diálisis), si en pacientes con antecedentes de deterioro hepático o en aquellos que reciben terapia diurética asociada. (7).(8). Su efecto máximo se observa a las 3 a 6 semanas de iniciada la terapia. Su efecto sobre la mortalidad debe ser evaluado, así como su rol sobre la hipertrofia ventricular, función renal e insuficiencia cardiaca congestiva. (9).(19).(11). Las reacciones adversas son leves y pasajeras, se menciona tos con menor frecuencia que con los IECA, mareos (1%) y erupción cutánea, así como disminución de los niveles séricos de ácido úrico. Esta contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de sus componentes, y se deberá tener precaución en el embarazo y lactancia.

El estudio RAAS (Randomized Angiotensin receptor antagonist-Angiotensin converting enzyme Inhibitor Study) se realizó bajo la hipótesis que la adición de un agente bloqueador AT1, losartan 50 mg/día, a un IECA, enalapril 10 mg dos veces al día (grupo 1), podía ser más efectivo que el enalapril a dosis de 10 mg dos veces al día (grupo 2) o que el enalapril 20 mg dos veces al día (grupo 3), en bloquear la activación del SRA en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica ventricular izquierda. Esta adición bloquearía la enzima convertidora de angiotensina y la formación de angiotensina II no dependiente de ésta enzima, así como mantendría el potencial beneficio de la formación de bradicinina. (12).

Tradicionalmente se ha considerado a la Insuficiencia Ventricular como una depresión de la función contráctil (inotropismo) manifestada por aumento de volúmenes ventriculares y disminución de la Fracción de eyección (FE), es la llamada Disfunción Sistólica; sin embargo 30 a 40 % de las insuficiencias cursan con una FE normal, es la llamada Disfunción Diastólica (Lusotrópica). (13)(14).

La Disfunción diastólica se produce cuando el ventrículo es incapaz de aceptar sangre suficiente y llenarse adecuadamente con presiones diastólicas bajas. Al aumentar la rigidez de las cámaras ventriculares para que se produzca un llenado adecuado, se requiere un incremento de las presiones diastólicas. Los determinantes etiológicos más frecuentes de la disfunción diastólica son las entidades que provocan Hipertrofia Concéntrica del Ventrículo

Izquierdo (HAS, Estenosis valvular Aórtica, Miocardiopatía Hipertrófica) y/o Isquemia Miocárdica. (15). En ambas, la función diastólica se afecta antes que la sistólica.

Los principales métodos para la valoración de la función diastólica son: examen físico (presencia de cuarto ruido cardíaco), cateterismo cardíaco, medicina nuclear y ecocardiografía Doppler.

En muchos estudios se han comparado los diferentes métodos que se utilizan. Dado que la Ecocardiografía Doppler es comparable a los métodos hemodinámicos y radionúclidos, y más fácil de efectuar se ha convertido en la técnica más adecuada para valorar en clínica la función diastólica. Con Doppler se analizan numerosos índices, pero los más utilizados son la velocidad máxima de llenado temprano "E" (N: 28-128 cm/seg), velocidad máxima de llenado tardío o contracción auricular "A" (N: 10-105 cm/seg), la relación E/A (N: 1.07-2.35), la **integral de "E"** (N: 5.8-12.7 cm), la **integral de "A"** (N: 1.7-5.1 cm) y la **relación integral de E/integral de A** (N: 1.3-4.4). Un patrón de llenado diastólico ventricular normal sería una rápida velocidad de llenado temprano o protodiastólico, con una proporción de volumen de llenado alta durante el primer tercio de la diástole junto con una proporción E/A superior a 1.

Según Appleton, existen tres patrones de flujo mitral por Doppler, diferentes de los observados en pacientes normales: **Patrón I**, TRIV prolongado, velocidad flujo onda E disminuida, velocidad flujo onda A normal a aumentada, proporción E/A reducida, o tiempo de desaceleración mitral prolongado, es el patrón representativo de la disfunción diastólica, con presiones de llenado normales o rigidez ventricular aumentada. **Patrón II**, con la presión de llenado ventricular aumentada, también puede haber disfunción diastólica auricular, con inhabilidad para generar la presión necesaria para expulsar sangre contra la presión alta del ventrículo, y pérdida de la velocidad de llenado auricular, llamado "Pseudonormalizado" que representa una insuficiencia diastólica más grave que el patrón I. Parece ser que el patrón verdadero de disfunción diastólica grave no es la proporción E/A invertida, como se propuso originalmente, que más bien sería un marcador temprano, sino una proporción E/A exagerada que aparece cuando las presiones de llenado del ventrículo aumentan en etapas tardías del proceso morboso. **Patrón III**, TRIV breve, velocidad onda E normal o aumentada, velocidad flujo onda A normal o disminuida, proporción E/A incrementada y tiempo de desaceleración mitral breve, estos son pacientes menos

sintomáticos y con presiones más altas de llenado ventricular. (17).

En la **Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)** reactiva a Hipertensión Arterial se observa aumento del colágeno tipo I intersticial en la HVI secundaria a HAS que limita el estiramiento adecuado de los sarcómeros y no permite un adecuado efecto Starling; estas fibras se depositan en una alineación paralela, lo que determina incremento de la rigidez miocárdica. Además de la hipertrofia de miocitos, las células del intersticio se hipertrofian con el engrosamiento de las coronarias intraluminares, que aumenta la distancia de difusión y, finalmente restringe el flujo sanguíneo coronario. También comprometen la relajación activa una serie de determinantes dinámicos como el estrés ventricular telesistólico, la cinética del  $Ca^{++}$  celular que se modifica por la isquemia, magnitud de la carga y medicamentos (ATPasa del calcio en el retículo sarcoplásmico disminuida), la asincronía en la contracción y relajación, el flujo a través de los vasos coronarios epicárdicos (variaciones en el turgor parietal).

Por lo arriba mencionado, la HVI parece un determinante de importancia del patrón de llenado diastólico, encontrándose índices de llenado temprano máximo reducido, período prolongado de flujo al principio de la diástole (relación exponencial inversa entre la extensión de la HVI y el índice de llenado diastólico temprano), y llenado al final de la diástole aumentado (relación directa entre la masa del ventrículo izquierdo y el índice de llenado tardío).

Existe una **variación circadiana de la presión arterial**, con descenso en horas de la noche "dip" (10 a 15% en la presión arterial sistólica y 15 a 20% en la diastólica) y subsecuente ascenso en las primeras horas de la mañana. La presión arterial sistólica monitorizada durante 24 horas se correlaciona mejor con el índice de Masa Ventricular izquierda que una toma casual de la misma. La **Carga de Presión Arterial (Blood Pressure Load)**, manifestada como la proporción de lecturas de presión sistólica y/o diastólica observadas en 24 horas por encima de 140/90 mm Hg durante el día y de 120/80 durante la noche, se correlaciona mejor todavía con dicho índice. Aunque todavía controversial, los pacientes que no presentan dicho descenso de la presión arterial en la noche (**nondippers**) parecen tener un mayor índice de Masa de Ventrículo Izquierdo que aquellos que sí presentan

descenso (**dippers**).

En la Cardiopatía Hipertensiva se afecta la función diastólica antes que el inotropismo. La causa es compleja, por estrés telesistólico, estado inotrópico, actividad simpática, el grado de HVI, la isquemia miocárdica regional, la asincronía, turgor coronario, alteraciones de la cinética del  $Ca^{++}$  y las características de la matriz del colágeno que se asocia a hipertrofia reactiva, especialmente de las fibras P. Un hecho de considerable interés es el que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (reducción del llenado temprano máximo y aumento del llenado diastólico final) precede en los hipertensos limitrofes o leves a la HVI detectable por ventriculografía isotópica y ecocardiografía. (19).(20).(21).(22).

La disfunción diastólica se acentúa en presencia de hipertrofia reactiva, determinando descenso del rendimiento cardíaco en términos de volumen latido, de volumen minuto durante el ejercicio y del máximo consumo de oxígeno.

**Sobrecarga vascular en la hipertensión:** Tanto la resistencia de los vasos de pequeño calibre como la impedancia de las arterias de gran calibre contribuyen al riesgo hipertensivo cardiovascular. El término sobrecarga vascular, como indicador de riesgo cardiovascular hipertensivo, abarca la resistencia tanto estática como pulsátil al flujo; es un concepto que comprende la resistencia arteriolar, la rigidez de las arterias de gran calibre y el reflejo de onda temprano, y se ha propuesto como una alternativa para el uso convencional de la presión diastólica o sistólica.

El envejecimiento (por endurecimiento de las arterias de gran calibre y al causar reflejo de onda de pulso temprano) y la hipertensión influyen sobre la fisiología de las arterias de gran calibre. Es así que en hipertensos jóvenes de menos de 30 años de edad con arterias muy elásticas, la resistencia arteriolar aumentada conduce a incremento de la presión transmural, con aumento proporcional de la presión media, sistólica y diastólica. Luego de esa edad hay incremento gradual de la rigidez de las arterias de gran calibre que, junto con la resistencia aumentada, conduce a un mayor incremento de la presión sistólica que de la diastólica (que aumenta ante incremento de la resistencia y disminuye cuando la rigidez arterial aumentada predomina sobre la resistencia arteriolar intensificada).

La adaptabilidad o distensibilidad arterial se refiere a la facilidad de distensión y utiliza el cambio de diámetro (o área). Pueden ser preferibles los términos elasticidad o rigidez. La

rigidez arterial aumentada puede ser funcional (por incremento de la presión transmural, tono simpático aumentado, incremento de la actividad renina-angiotensina II, e influencias vasoconstrictoras locales) o estructural (a mayor edad adelgazamiento, fragmentación y luego fractura de elastina e incremento del depósito de colágeno y calcio; los vasos en varones son menos adaptables que en mujeres, esto se invierte luego de la menopausia por deficiencia de estrógenos; un módulo elástico alto o engrosamiento de la pared; ingestión alta de sal; diabetes; insuficiencia renal; aterosclerosis).

Meaney y colaboradores validaron un índice no invasivo de rigidez aórtica en pacientes hipertensos e hipercolesterolémicos, basados en la fórmula del cilindro, como un método sensitivo para estimar cambios en la dinámica de arterias elásticas como la aorta. (24).(25).(26).

En sujetos jóvenes y normotensos con acoplamiento coordinado ventricular-vascular, las ondas reflejadas tienen impacto en las arterias centrales durante la diástole lo que mejora la perfusión coronaria. Con el envejecimiento y la hipertensión, por incremento de la resistencia, de la rigidez de arterias de gran calibre y la velocidad de onda de pulso, se genera un reflejo de onda temprano que tiene impacto sobre las arterias centrales durante la sístole más que durante la diástole, con un aumento de la presión de pulso central y por ende de la sobrecarga vascular central en la parte ascendente de la aorta, así como de las arterias coronarias, carótidas y renales. En ancianos con hipertensión sistólica aislada, el reflejo de onda temprano contribuye con hasta 25% a la presión de pulso central y la carótida y con 40 a 60% en la porción ascendente de la aorta. En jóvenes con arterias elásticas, las ondas reflejadas causan mayor amplitud de la presión de pulso en las arterias periféricas que en las centrales, lo que sobrestima ésta última en la medición con manguitos sobre la arteria humeral periférica. Con el envejecimiento y la hipertensión, la presión de pulso se iguala en las arterias centrales y periféricas por el aumento del reflejo de onda temprano, así las mediciones de la presión de pulso central puede ser confiable con un manguito en la arteria humeral.

En etapas tempranas de la hipertensión se presenta sobrecarga vascular adaptativa con hipertrofia del músculo liso de arterias de pequeño y gran calibre, hipertrofia excéntrica temprana del ventrículo izquierdo con remodelamiento, tensión normal de pared y tal vez incremento intermitente del gasto cardíaco. Durante esta fase, la resistencia alta (quizá por

hiperactividad del sistema nervioso simpático) es el principal factor de sobrecarga vascular, con elevación de las presiones media, sistólica y diastólica. Los cambios estructurales vasculares son adaptativos. En cambio, la sobrecarga vascular maladaptativa se presenta después de muchos años de tensión cíclica sobre las arterias, lo que origina fisuras, fragmentación y luego fractura de las fibras de elastina, provocando dilatación de la pared arterial lo que, por la ley de LaPlace, aumenta más tensión y acelera la fatiga y fractura de elastina, con transferencia con el tiempo hacia las fibras de colágena menos extensibles, dando como resultado más incremento de las presiones sistólica y de pulso; este proceso empieza a manifestarse a edades medias y predomina en ancianos. (23).

El objetivo del presente estudio fue valorar en pacientes con HAS esencial el efecto de la terapia con IECA (Enalapril), Antagonistas AT1 (Losartan) o combinada, en la función diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga vascular valorados clínicamente y por métodos no invasivos.

## II. MATERIAL Y METODOS

En la Unidad Cardiovascular del Hospital Primero de Octubre del ISSSTE se realizó un estudio prospectivo, clínico, comparativo, longitudinal y abierto, en un período comprendido entre el 2 de enero y 30 de octubre del año 1998 (10 meses). Se incluyeron **26 pacientes** (8 hombres y 18 mujeres) con un promedio de edad de 62+-9.3 años. De estos pacientes, 4 en Estadio I de la JNC VI (15%), 16 en Estadio II (62%) y 6 en Estadio III (23%) (**Gráfico 1**).

En todos los pacientes se realizó un **"Período de lavado"** durante 15 días, suspendiendo todo tratamiento antihipertensivo previo, al cabo del cual se efectuaron estudios laboratoriales básicos (BH, QS, ES, PFH, Ac. Úrico, perfil lípidos), TeleRx de tórax, ECG, **Registro Ambulatorio de Presión Arterial de 24 horas** y **Ecocardiografía basales ("sin tratamiento")**.

Se asignó a los pacientes, **"aleatoriamente"**, en tres grupos de tratamiento:

**Grupo 1:** Losartan 50 mg v.o. día, 9 pacientes (35%) (3 hombres y 6 mujeres).

**Grupo 2:** Enalapril 5 mg v.o. c/12 hs, 9 pacientes (35%) (1 hombre y 8 mujeres).

**Grupo 3:** Losartan 50 mg v.o. día y Enalapril 5 mg v.o. c/12 hs., 8 pacientes (30%) (4 hombres y 4 mujeres)..

Se realizaron los 3 primeros controles clínicos cada dos semanas (en total **6 semanas**) al cabo de los cuales se efectuaron estudios laboratoriales básicos y un **Registro Ambulatorio de presión arterial de 24 horas** (control **"con tratamiento"**).

Los controles clínicos posteriores fueron mensuales hasta completar **6 meses** de observación en cada paciente. Al final del tiempo indicado se solicitaron los últimos estudios laboratoriales básicos, ECG, TeleRx de tórax y **Ecocardiografía de control "con tratamiento"**. En caso de registrar PAS >140 mm Hg y PAD >90 mmHg en los controles, se incrementó el medicamento respectivo hasta una dosis tope para el Losartan de 150 mg v.o. día y Enalapril 40 mg v.o. día.

### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes con HAS esencial en Estadios 1 a 3 de la JNC-VI al inicio del estudio, con o sin tratamiento farmacológico actual.

2. Pacientes de ambos sexos.
3. Mujeres en etapa productiva con algún método contraceptivo eficaz.
4. Sujetos mayores de 18 años de edad.

#### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes en Estadio III de la JNC VI y con peligro de compromiso de órganos blanco, al inicio del estudio.
2. Pacientes con HAS secundaria.
3. Mujeres con sospecha o certeza de embarazo actual.
4. Sujetos menores de 18 años de edad.

#### **Criterios de eliminación:**

1. Pacientes que posterior al lavado y antes de iniciar la terapia indicada se presentan en Estadio III de la JNC-VI y con peligro de compromiso de órganos blanco.
2. Pacientes que durante el tratamiento instaurado y/o al cabo de las 6 semanas iniciales de control se presentan en Estadio III de la JNC-VI y/o con peligro de compromiso de órganos blanco.
3. Pacientes con mala ventana Ecocardiográfica.
4. Pacientes que presentan reacciones adversas al/los medicamento(s) empleado(s), no corregibles con ajustes de dosis.
5. Pacientes que ya no desean participar en el estudio.

#### **Definición de variables y unidades de medida:**

1. Valoración clínica: (en cada visita)
  - Sintomatología cardiovascular.
  - Medidas Antropométricas (Peso en Kg, Talla en cm, Superficie corporal en m<sup>2</sup>, Índice de Masa Corporal en kg/m<sup>2</sup>, diámetros cintura y cadera en cm, índice cintura/cadera).
  - Exploración cardiovascular (presencia de R4, soplos cardiacos en áreas aórtica y mitral, características de los pulsos arteriales).
  - Clasificación de HAS de acuerdo a JNC-VI en 3 Estadios.
2. Valoración por métodos no invasivos:
  - Trazo Electrocardiográfico en reposo al principio y fin del estudio y/o a demanda (datos de CAI, HVI con criterios de Sokolov-Lyon >35mm y Romhilt-Estes > 5 ptos.).
  - Teleradiografía de Tórax, al inicio y fin del estudio y/o a demanda (ICT, características de

aorta ascendente y arco, características del borde izquierdo de la silueta cardíaca) .

- Registro Ambulatorio de Presión Arterial de 24 horas (Oxford-Medilog Dx.ABP), luego de la fase del lavado y a las 6 semanas del seguimiento clínico para valorar respuesta terapéutica (presión arterial sistólica, diastólica, diferencial y media de 24 horas, en vigilia y sueño, curva de presión arterial en 24 horas, Carga de presión arterial sistólica y diastólica en vigilia y sueño, identificación en "dippers" y "nondippers").

- Estudio ecocardiografico (Ecocardiógrafo Kontron, Sigma 44 HVCD) luego de la fase de lavado y al final del estudio.

Modo M: medida de raíz de aorta en sístole y diástole en cm. (a 1 centímetro de los senos de valsalva), Aurícula izquierda en cm. (diástole), Ventrículo Izquierdo en cm. (sístole y diástole), septum interventricular y pared posterior en cm. (sístole y diástole), FE, FAc.

Doppler: medida de velocidad onda "E" (N: 28-128 cm/seg), velocidad onda "A" (N: 10-105 cm/seg), relación "E/A" (N:1.07-2.35), integral "E" (N:5.8-12.7 cm), integral "A" (N:1.7-5.1 cm), relación integral "E"/integral "A" (N:1.3-4.4), Tiempo de Relajación Isovolumétrica (N:53-63 mseg), Tiempo de Desaceleración onda "E" (seg).

Cálculo de Masa Ventricular Izquierda en g/m<sup>2</sup> (método M y 2D, N:93+-22 hombres y 76+-18 mujeres) , de Rigidez Aórtica en mmHg/ml/m<sup>2</sup> (fórmula del cilindro y método del cubo), y del Estrés parietal telesistólico en dinas/cm<sup>2</sup> (N:45 a 94 ) (método modo M).

**Método Estadístico:** Los datos se expresaron como valores absolutos, porcentajes y/o valores promedio +-SD. Por el volumen de la muestra, se analizaron los resultados por el método de la "t" de Student.

### III. RESULTADOS

Se estudiaron 26 pacientes, 8 varones y 18 mujeres, con un promedio de edad de  $62 \pm 9.3$  años. Con una historia de hipertensión promedio de  $10 \pm 3.4$  años ; 7 pacientes habían recibido un medicamento antihipertensivo previo (27%), 10 pacientes con dos medicamentos (38%), 3 pacientes con tres medicamentos (12%), 5 pacientes con cuatro medicamentos (19%) y 1 paciente con 5 medicamentos (4%).

Como factores de riesgo asociados se identificaron tabaquismo en 7 pacientes (27%), hipercolesterolemia en 15 pacientes (58%) con un promedio de colesterolemia de  $253 \pm 75.5$  mg/dL. Se evidenció historia familiar de HAS en 20 pacientes (77%)

En la evaluación clínica inicial, se auscultó Cuarto ruido en 14 pacientes (54%) como evidencia de disfunción diastólica confirmándose la misma por Ecocardiografía en 13 de ellos (93%).

Se observaron datos de HVI en 3 pacientes (12%) por ECG mientras que en 19 pacientes (73%) por Ecocardiografía. En 11 pacientes (42%) se evidenció un incremento del Índice Cardiorácico en la teleRx de tórax mayor a 0.50 (promedio de 0.54).

Se dividieron al azar en tres grupos de tratamiento:

**Grupo 1:** Losartan. Se incluyeron 9 pacientes, 3 hombres y 6 mujeres. Seis de ellos en Estadio II (67%) y tres en Estadio III (33%) de la JNC VI. Dos pacientes (22%) al cabo de las seis primeras semanas no tuvieron respuesta terapéutica adecuada ,aún a dosis máximas, manteniendo valores de presión arterial en Estadio III razón por la cual se excluyeron de éste grupo y pasaron al grupo 3 de tratamiento combinado. Ningún paciente presentó efectos colaterales al medicamento ni alteraciones en el laboratorio básico. En 3 pacientes (33%) se requirió ajuste de la dosis inicial hasta 100 mg día .

De los 7 pacientes que permanecieron en éste grupo, en 6 (86%) se observó evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica tipo I, manifestada por inversión E/A, TRI y TDE prolongadas, y función sistólica en todos connservada.

Al final del tratamiento, se observó por Ecocardiografía disminución de la masa ventricular izquierda de 5.1 % ( $p > 0.5$ ), de la rigidez aórtica de 35.7% ( $0.046 > p > 0.01$ ) y en el estrés telesistólico ventricular izquierdo de 21.4% ( $0.046 > P > 0.01$ ). (**Gráfica 2**). La disfunción diastólica se mantuvo en los 6 pacientes mencionados (100%) ( $P = 0.317$ ). (**Cuadro 1**).

En el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 hs, con tratamiento, se observó disminución de la PA sistólica - diastólica - media y diferencial en 24 hs de 12% - 8.6% - 9.2% y 32.7% (P=0.001) respectivamente, de la PA sistólica - diastólica - media y diferencial en vigilia de 9.4% - 2.4% - 5% y 19.6% (P=0.10) respectivamente, de la PA sistólica - diastólica y media en horas de sueño de 14.5% - 11.7% y 12.6% (p=0.001) respectivamente y la diferencial de 13.7% (P=0.10); la carga de PA sistólica en vigilia disminuyó 48.8% (0.317>p>0.10), mientras la diastólica se incrementó 8.7% (p>0.5); la carga de PA sistólica y diastólica en horas de sueño disminuyeron 51.8% y 51.7% (0.046>p>0.01) respectivamente. **(Gráfica 3)**. Se observó que 2 pacientes no presentaron disminución nocturna de la PA por debajo de 120/80 (“nondippers”) (28.6%), 3 si la presentaron (“dippers”) (42.8%) y 2 que inicialmente se presentaron como “nondippers” luego del tratamiento se hicieron “dippers” (28.6%). **(Cuadro 2)**.

**Grupo 2:** Enalapril. Se incluyeron 9 pacientes, 1 hombre y 8 mujeres. Cuatro de ellos en Estadio I de la JNC-VI (44%), dos en Estadio II (22%) y tres en Estadio III (34%). Un paciente (11%) al cabo de las seis primeras semanas no tuvo respuesta terapéutica adecuada, aún a dosis máximas, manteniendo valores de PA en Estadio III, lo que motivó su exclusión de éste grupo y su inclusión en el grupo 3.

Durante el tratamiento, un paciente (11%) presentó tos seca ligera, un paciente (11%) presentó un episodio alérgico que cedió con medicamentos antihistamínicos, dos pacientes (22%) presentaron leucopenia leve que posteriormente se corrigieron espontáneamente. En tres pacientes (33%) se requirió ajustar la dosis inicial hasta 20 mg día en 2 de ellos y 30 mg día en el otro.

De los 8 pacientes que permanecieron en éste grupo 5 presentaron evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica tipo I (62.5%), con función sistólica conservada en todos los pacientes.

Al final del tratamiento se observó por Ecocardiografía disminución de la masa de ventrículo izquierdo de 12.2% (0.317>p>0.10), de la rigidez de la aorta de 29.7% (0.317>p>0.10) y del estrés ventricular telesistólico de 20.7% (0.10>p>0.05). La disfunción diastólica se mantuvo en los 5 pacientes mencionados mencionados (100%). **(Cuadro 1)**.

En el monitoreo ambulatorio de la presión arterial, con tratamiento, se observó disminución

de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en 24 horas de 4% ( $P=0.10$ ) - 10.2% - 9.5% ( $0.01 > p > 0.0027$ ) y 3.8% ( $P=0.317$ ) respectivamente, de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en horas de vigilia de 7.6% - 6.3% - 6.3% ( $P=0.05$ ) y 7.7% ( $P=0.10$ ) respectivamente, de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en horas de sueño de 9.6% - 13.3% - 11% ( $P=0.046$ ) y 4% ( $P > 0.50$ ) respectivamente; la carga de PA sistólica y diastólica en vigilia disminuyeron 60.6% ( $p=0.001$ ) y 53.8% ( $0.046 > p > 0.01$ ) respectivamente; la carga de PA sistólica y diastólica en horas de sueño disminuyó 31.5% ( $p=0.05$ ) y 48% ( $p=0.046$ ) respectivamente. **(Gráfica 5)**. Se observaron 2 pacientes “nondippers” (25%), 3 “dippers” (37.5%) y 3 que inicialmente fueron “nondippers” con el tratamiento se hicieron “dippers” (37.5%) . **(Cuadro 2)**.

**Grupo 3: Enalapril/Losartan.** Se incluyeron 8 pacientes inicialmente y luego de las primeras semanas del estudio se sumaron 3 más por las razones arriba mencionadas (total 11), 4 hombres y 7 mujeres. Ocho pacientes en Estadio II de la JNC-VI (73%) y tres en Estadio III (27%).

Durante el tratamiento, 2 pacientes presentaron tos seca ligera (18%) y 1 un episodio alérgico que cedió con medicamentos antihistamínicos (9%). Se requirió ajustar la dosis inicial del Losartan a 100 mg día en 3 pacientes (27%) y del Enalapril a 20 mg día en 7 pacientes (64%). Todos los pacientes de éste grupo (100%) presentaron evidencia ecocardiográfica de Disfunción Diastólica tipo I, con función sistólica normal en todos.

Con tratamiento, se observó por Ecocardiografía disminución de la masa del Ventrículo izquierdo de 11.6% ( $0.317 > p > 0.10$ ), de la rigidez aórtica de 31.9% ( $p=0.05$ ) y del estrés telesistólico parietal de 19.8% ( $0.046 > P > 0.01$ ). **(Gráfica 6)**. La disfunción diastólica se mantuvo en todos los pacientes (100%). **(Cuadro 1)**.

En el monitoreo ambulatorio de la PA, con tratamiento se observó, disminución de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en 24 hs de 14% - 16% - 14.7% ( $p < 0.001$ ) y 10.3% ( $P=0.317$ ) respectivamente, de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en vigilia de 13.2% - 13.3% - 7.5% ( $p=0.001$ ) y 14.2% ( $P=0.10$ ) respectivamente, de la PA sistólica – diastólica - media y diferencial en horas de sueño de 14.8% - 16.6% - 17.7% ( $p < 0.001$ ) y 10.7% ( $P=0.317$ ) respectivamente; la carga de PA sistólica y diastólica en vigilia disminuyó 50% y 56.4% ( $0.046 > p > 0.01$ ) respectivamente; la carga de PA sistólica y diastólica en horas de sueño disminuyó 54.3% ( $p=0.0027$ ) y 68.3% ( $0.05 > p > 0.046$ )

respectivamente. **(Gráfica 7)**. Se observaron 4 pacientes “nondippers” (36%), 3 pacientes “dippers” (28%), y 4 pacientes que inicialmente fueron “nondippers” se hicieron con el tratamiento “dippers” (36%). **(Cuadro 2)**.

Se observó éxito terapéutico al final del estudio en 6 pacientes de 9 (67%) del grupo Losartan, 8 pacientes de 9 (89%) en el grupo Enalapril, y 10 pacientes de 11 (91%) en el grupo Losartan+Enalapril. En la comparación de las PA sistólica – diastólica y diferencial entre el Losartan vs. Enalapril y su combinación se observó una  $P=0.317$ , y entre los grupos Enalapril y combinado una  $P>0.50$ . Sin embargo, al comparar la PAM se observó una diferencia a favor del Enalapril ( $P=0.001$ ) y de la combinación Losartan+ Enalapril ( $P=0.0027$ ). **(Gráficas 8 a 12)**. **(Cuadro 3)**.

#### IV. DISCUSION.

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRA) juega un rol importante en la regulación de la presión arterial y en la hemostasia de los líquidos en personas con y sin Hipertensión Arterial Sistémica. La Angiotensina II, un octapéptido vasoconstrictor con acción promotora de crecimiento celular en tejidos blanco por unión a receptores de superficie de alta afinidad, y un importante estimulador de la liberación presináptica de norepinefrina que incrementa el tono vasomotor. Los Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina (IECA) fueron los primeros agentes bloqueantes de éste sistema; varios estudios demostraron su eficacia en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Sistémica, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, post Infarto Agudo de Miocardio y enfermos renales diabéticos. Los Antagonistas de los receptores de Angiotensina subtipo 1 (AT1) son otra alternativa de tratamiento. (15). Se demostró que la adición de un agente bloqueador AT1 a un IECA fue más efectivo que el empleo de un IECA sólo en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda. (12).

La presión arterial (PA) tiene un componente de resistencia de estado estable (presión arterial media) y un componente pulsátil de rigidez de arterias de gran calibre (presión del pulso). A cualquier expulsión ventricular y frecuencia cardíaca, la presión del pulso está determinada por la rigidez de las arterias de gran calibre y la influencia del reflejo de la onda temprana. Existe una **variación circadiana de la presión arterial**, con descenso en horas de la noche "dip" (10 a 15% en la presión arterial sistólica y 15 a 20% en la diastólica) y subsecuente ascenso en las primeras horas de la mañana. La presión arterial sistólica monitorizada durante 24 horas se correlaciona mejor con el índice de Masa Ventricular izquierda que una toma casual de la misma. La **Carga de Presión Arterial** (Blood Pressure Load), manifestada como la proporción de lecturas de presión sistólica y/o diastólica observadas en 24 horas por encima de 140/90 mm Hg durante el día y de 120/80 durante la noche, se correlaciona mejor todavía con dicho índice. Aunque todavía controversial, los pacientes que no presentan dicho descenso de la presión arterial en la noche (**nondippers**) parecen tener un mayor índice de Masa de Ventrículo Izquierdo que aquellos que si presentan descenso (**dippers**). (17).

La HVI reactiva a Hipertensión Arterial altera la relajación ventricular como consecuencia

de una reducción de la reserva coronaria, de una elevación de la presión de llenado ventricular izquierdo lo que aumenta la resistencia al flujo a nivel de capas subendocárdicas, de un incremento de la relación colágeno/músculo y fibrosis perivascular. También comprometen la relajación activa una serie de determinantes dinámicos como el estrés ventricular telesistólico.

En el grupo estudiado, la presencia de otros factores de riesgo asociados (hipercolesterolemia, tabaquismo e historia familiar de HAS) se presentó hasta en un 58% de los pacientes. En la evaluación clínica inicial, la presencia del R4 como dato presuntivo de disfunción diastólica fue muy útil en éste grupo, puesto que de 14 pacientes que lo presentaron en 13 (93%) se confirmó por Ecocardiografía dicha disfunción. Otro dato interesante fue la demostración de HVI por ECG en sólo 3 pacientes (12%) y por Ecocardiografía en 19 pacientes (73%) lo que confirma lo descrito en la literatura de una especificidad similar de ambos métodos para demostrar HVI (hasta 95%) pero una sensibilidad mayor para el Ecocardiograma (93% vs. 54%). (17). En general, se observó una buena tolerancia de los medicamentos empleados, con reacciones adversas leves atribuibles al Enalapril (tos, reacción alérgica y leucopenia).

En controles clínicos sucesivos, y comparando la disminución de la PA sistólica, diastólica y diferencial entre los grupos de tratamiento desde la semana 0 (visita inicial) a la semana 24 (última visita) no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre uno u otro esquema ( $0.317 > P > 0.10$  entre los grupos 1 vs. 2 y 1 vs. 3) ( $P > 0.50$  entre los grupos 2 vs. 3); sin embargo al analizar la disminución en la PA media si se observó una diferencia altamente significativa a favor de los grupos 2 y 3 (vs. 1) con una  $P = 0.001$  y  $P = 0.0027$  respectivamente; ya no se observó lo mismo al comparar la PAM entre los grupos 2 y 3 ( $P > 0.50$ ). Estos datos son algo controversiales si queremos definir cuál esquema terapéutico fue más eficiente para disminuir la presión arterial sistémica. Lo mismo sucede al analizar en controles clínicos el éxito terapéutico (manifestado como la disminución de la presión arterial mayor o igual a 10 mmHg desde el control inicial y/o la disminución de la PA diastólica menor de 90 mmHg) entre los grupos, observándose un 67% en el grupo 1, 89% en el grupo 2 y 91% en el grupo 3 que no fue estadísticamente significativo al comparar un grupo con el otro ( $0.317 > P > 0.10$ ).

En cambio, cuando analizamos el registro ambulatorio de presión arterial durante las 24

horas del día antes y luego de los esquemas terapéuticos indicados observamos que los pacientes del grupo 3 (combinación Losartan + Enalapril) disminuyeron en forma altamente significativa y constante la PA sistólica, diastólica y media en las 24 hs y en horas de vigilia y sueño ( $0.0027 > P > 0.001$ ) así como la carga de presión arterial sistólica y diastólica en vigilia y sueño ( $0.046 > P > 0.01$ ). En cambio en el grupo 1 (Losartan) no se observó una disminución significativa de la PA sistólica, diastólica y media ni la Carga sistólica y diastólica en vigilia ( $0.317 > P > 0.10$ ); en el grupo 2 (Enalapril) no se observó una disminución significativa en el PA sistólica en 24 hs, en la PA diastólica en vigilia ni en la Carga de PA sistólica durante el sueño ( $P=0.10$ ). Por lo mencionado, los pacientes que recibieron Enalapril o Losartan como monoterapia no presentaron un control de PA y de Carga de presión constante durante las 24 horas del día. La PA diferencial no tuvo una disminución estadísticamente significativa en ningún grupo de tratamiento lo que podría explicarse por el grupo etéreo en este estudio y por los pocos casos de Hipertensión Sistólica Aislada que se incluyeron.

Al analizar la Masa Ventricular Izquierda medida por Ecocardiografía, no se observó una disminución estadísticamente significativa en ninguno de los tres grupos de tratamiento, probablemente atribuibles al escaso tiempo de seguimiento (6 meses) ( $0.317 > P > 0.10$ ). Lo mismo sucedió al valorar la función diastólica por Ecocardiografía, sin observarse una mejoría estadísticamente significativa en ningún grupo de tratamiento ( $P=0.317$ ) probablemente por la misma razón. En cambio la rigidez aórtica y el estrés parietal telesistólico tuvieron una disminución estadísticamente significativa en los grupos 1 y 3 donde el común denominador fue el Losartan ( $0.046 > P > 0.01$ ) muy probablemente debido a la disminución de la PA sistólica (como principal determinante de la rigidez aórtica y el estrés telesistólico). No ocurrió lo mismo en el grupo 2 (Enalapril) donde la rigidez aórtica y el estrés parietal telesistólico no disminuyeron significativamente ( $P=0.10$ ). Asimismo, se observó en el grupo 1 (Losartan) un incremento de la Fracción de Expulsión estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ) que confirmaría el buen efecto sobre la función sistólica de los antagonistas AT1

**Se concluye que la combinación de un IECA (Enalapril) con un Antagonista AT1 (Losartan) es bien tolerada y es más eficaz en el control de la presión arterial y carga de presión durante las 24 horas del día que el empleo de uno u otro como**

**monoterapia. Asimismo, los antagonistas AT1 (Losartan) sólo o combinados con IECAs (Enalapril) disminuyen notablemente la rigidez aórtica y el estrés parietal telesistólico . Ningún esquema, IECA y Antagonista AT1 solos o en combinación, mejoran la función diastólica en los primeros seis meses de tratamiento y tampoco reducen significativamente la Masa Ventricular Izquierda.**

Se sugiere realizar un control más prolongado (por lo menos 12 meses) para definir adecuadamente la acción de éstos medicamentos sobre la función diastólica y la Masa ventricular izquierda.

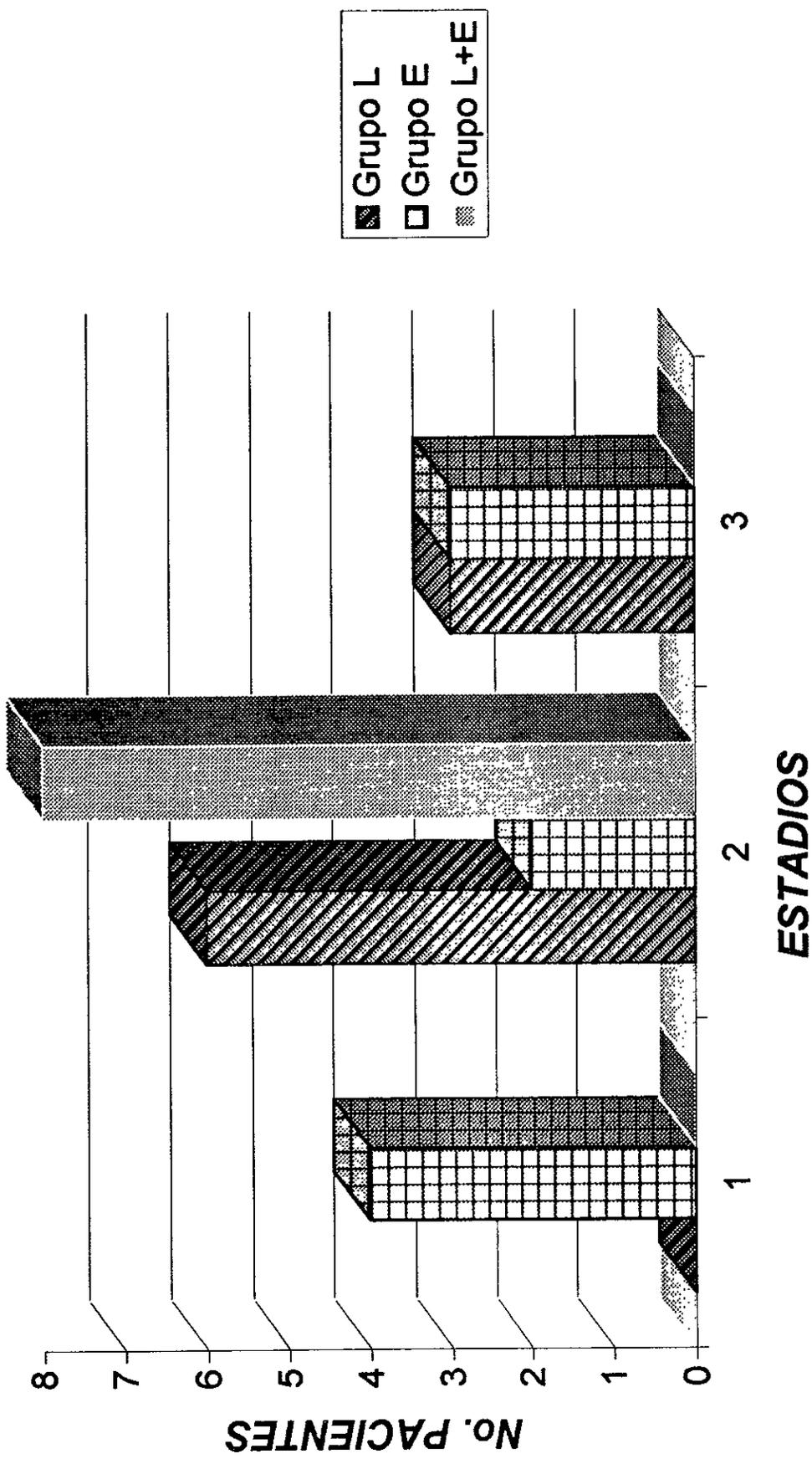
## *V. ANEXOS*

CUADRO 1. HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO											
F.E.	Relación E/A		Masa VI (g/m <sup>2</sup> )		Rigidez Ao. (mmHg/ml/m <sup>2</sup> )		Distens. Ao. (ml/mmHg/m <sup>2</sup> )		Estrés parietal-fin sistole (x 10 <sup>3</sup> dinas/cm <sup>2</sup> )		
	s/fto.	c/fto.	s/fto.	c/fto.	s/fto.	c/fto.	s/fto.	c/fto.	s/fto.	c/fto.	
Prom. Total	71+-5.34	0.81+-0.14	103+-23.45	98+-19.2	43+-14.4	28+-7.05	0.0257	0.0349	112+-23.3	88+-19	
GRUPO 1											
Valor de "p"	P<0.001	P=0.317	P>0.5		0.046>P>0.01		0.5>P>0.317		0.046>P>0.01		
Prom. Total	62+-8.67	1+-0.18	117+-22.5	103+-17.75	63+-28.24	45+-20.78	0.019	0.0326	130+-33.4	103+-31.7	
GRUPO 2											
Valor de "p"	0.317>P>0.10	P>0.50	0.317>P>0.10		0.317>P>0.10		0.5>P>0.317		0.10>P>0.05		
Prom. Total	66+-8.77	0.77+-0.13	116+-26.97	103+-24.31	63+-30	43+-18	0.0175	0.0238	131+-33.5	105+-16.5	
GRUPO 3											
Valor de "p"	P>0.50	0.5>P>0.317	0.317>P>0.10		P=0.05		0.046>P>0.01		0.046>P>0.01		

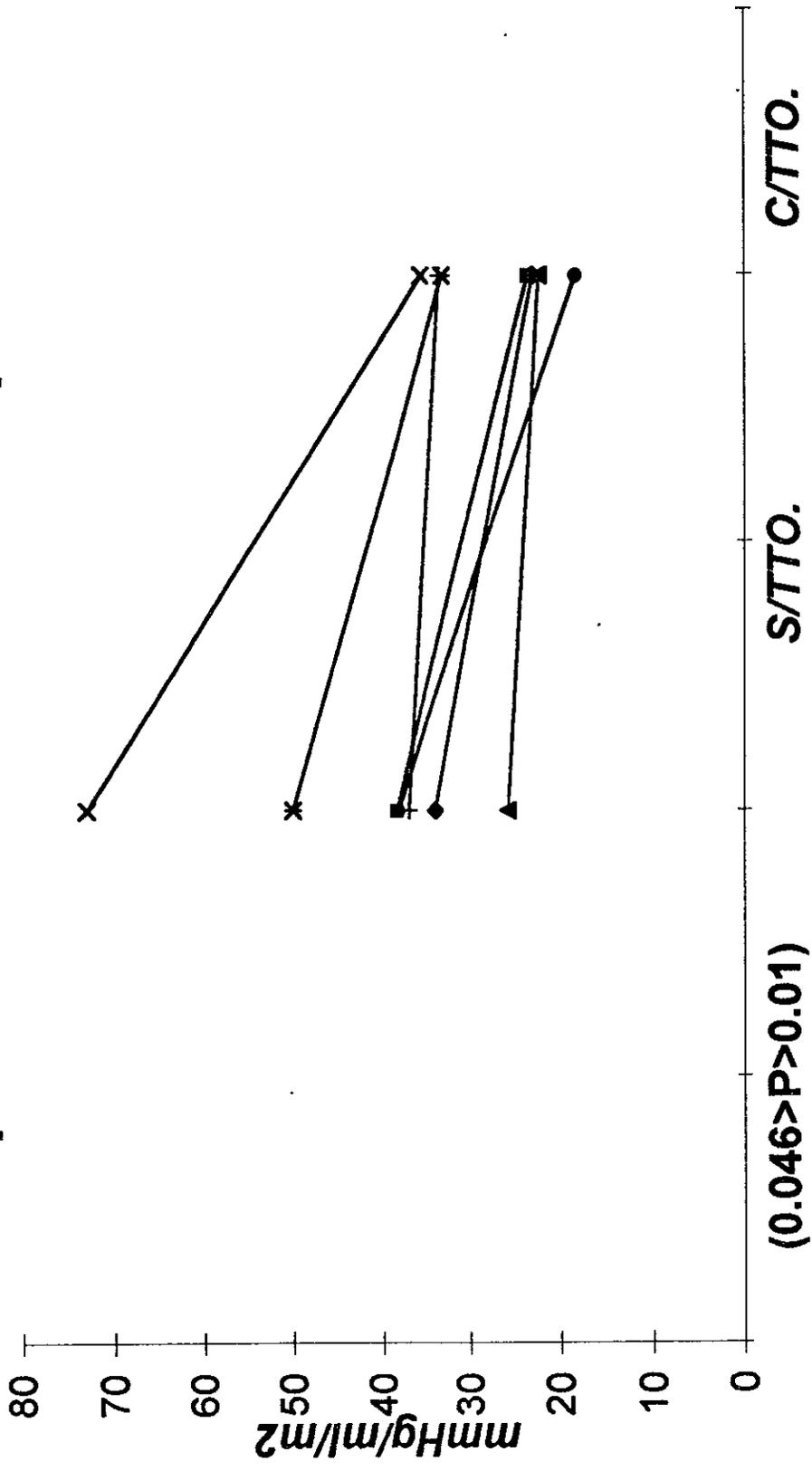




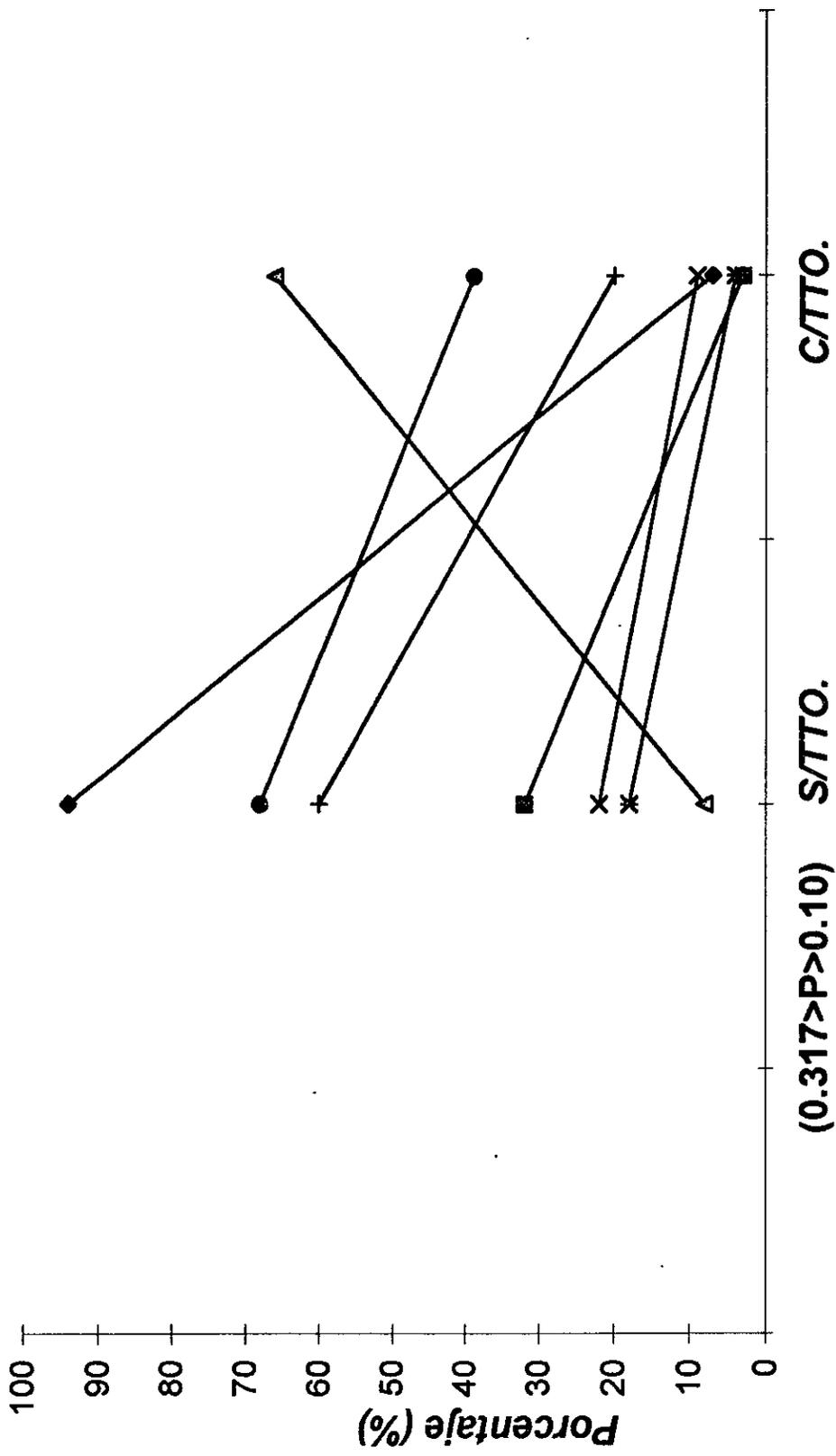
**Gráfico 1. PACIENTES POR ESTADIO DE HAS (JNC-VI)**



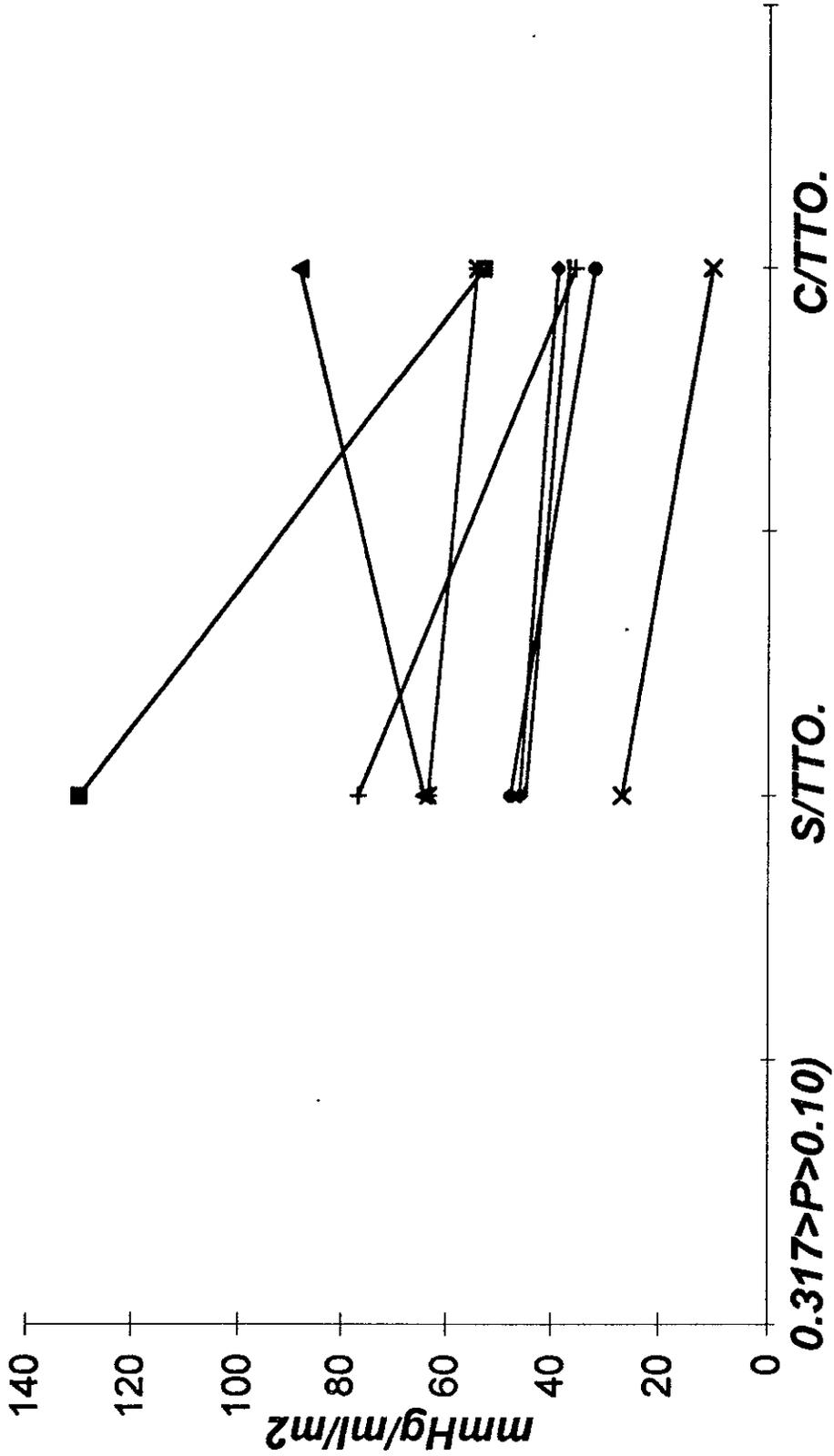
**Gráfica 2. Rigidez Aortica antes y despues de tratamiento. Grupo Losartan.**



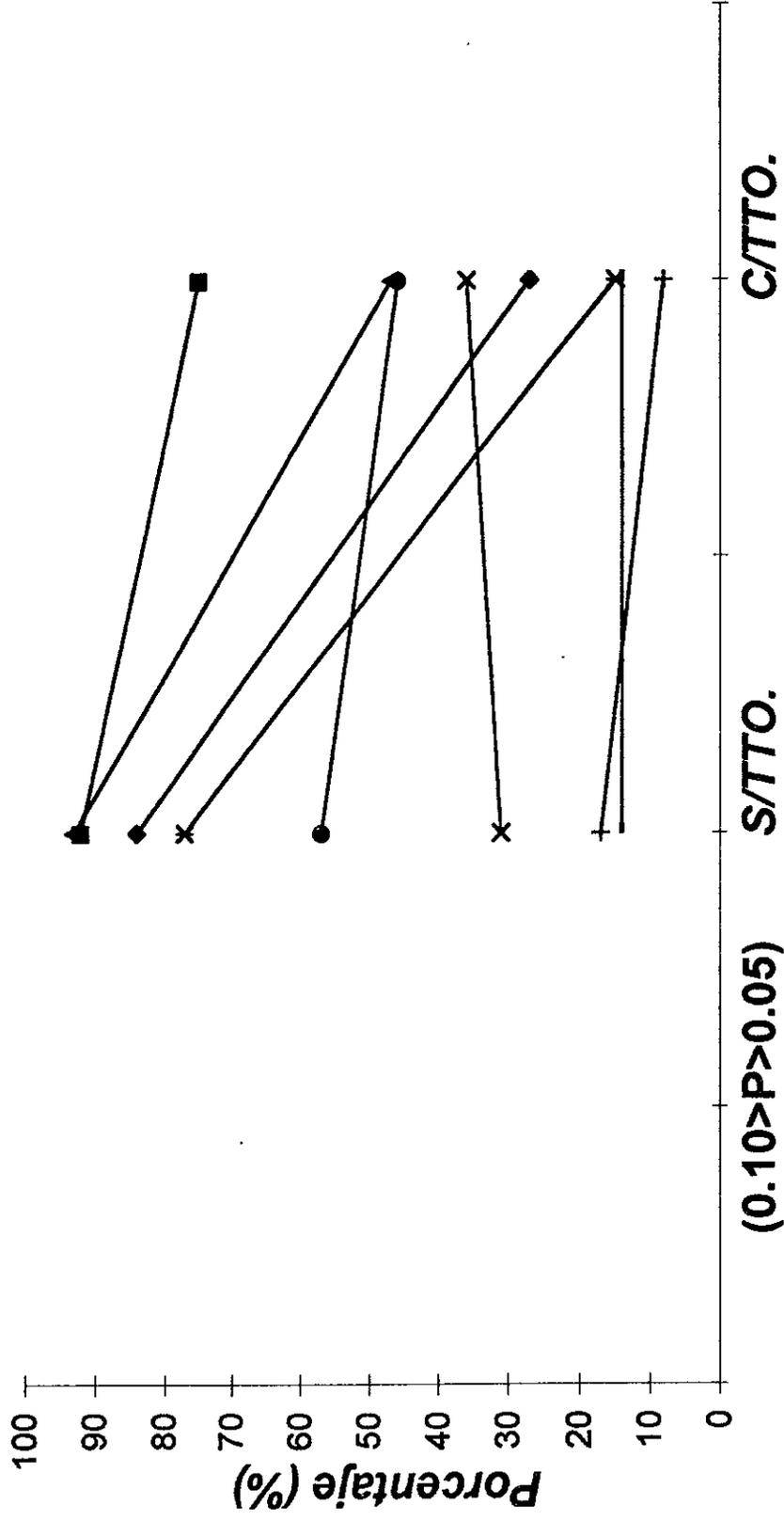
**Gráfica 3. Carga de PAS (%) en vigilia antes y después de tratamiento. Grupo Losartan.**



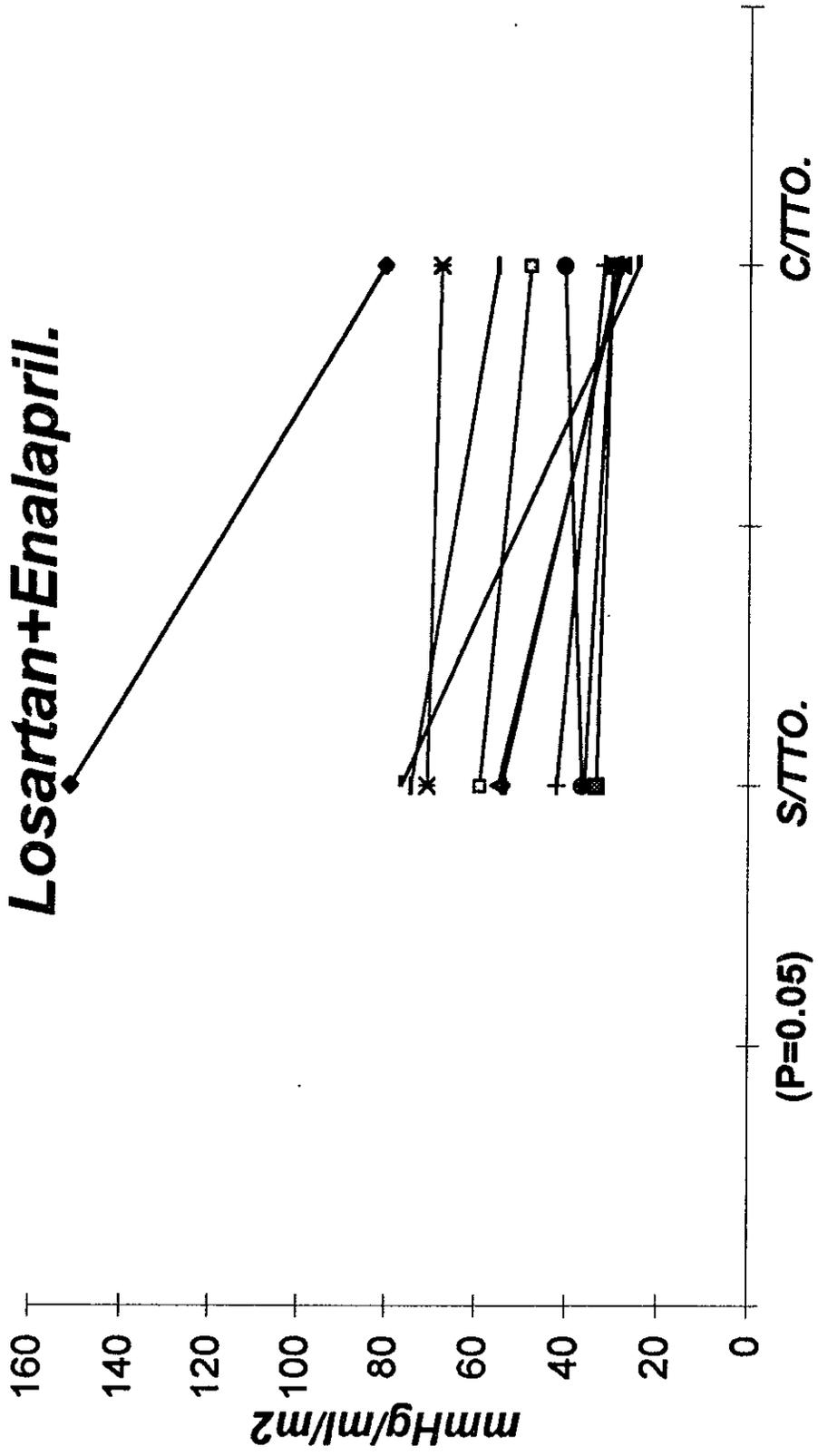
**Gráfica 4. Rigidez Aórtica antes y despues de tratamiento. Grupo Enalapril.**



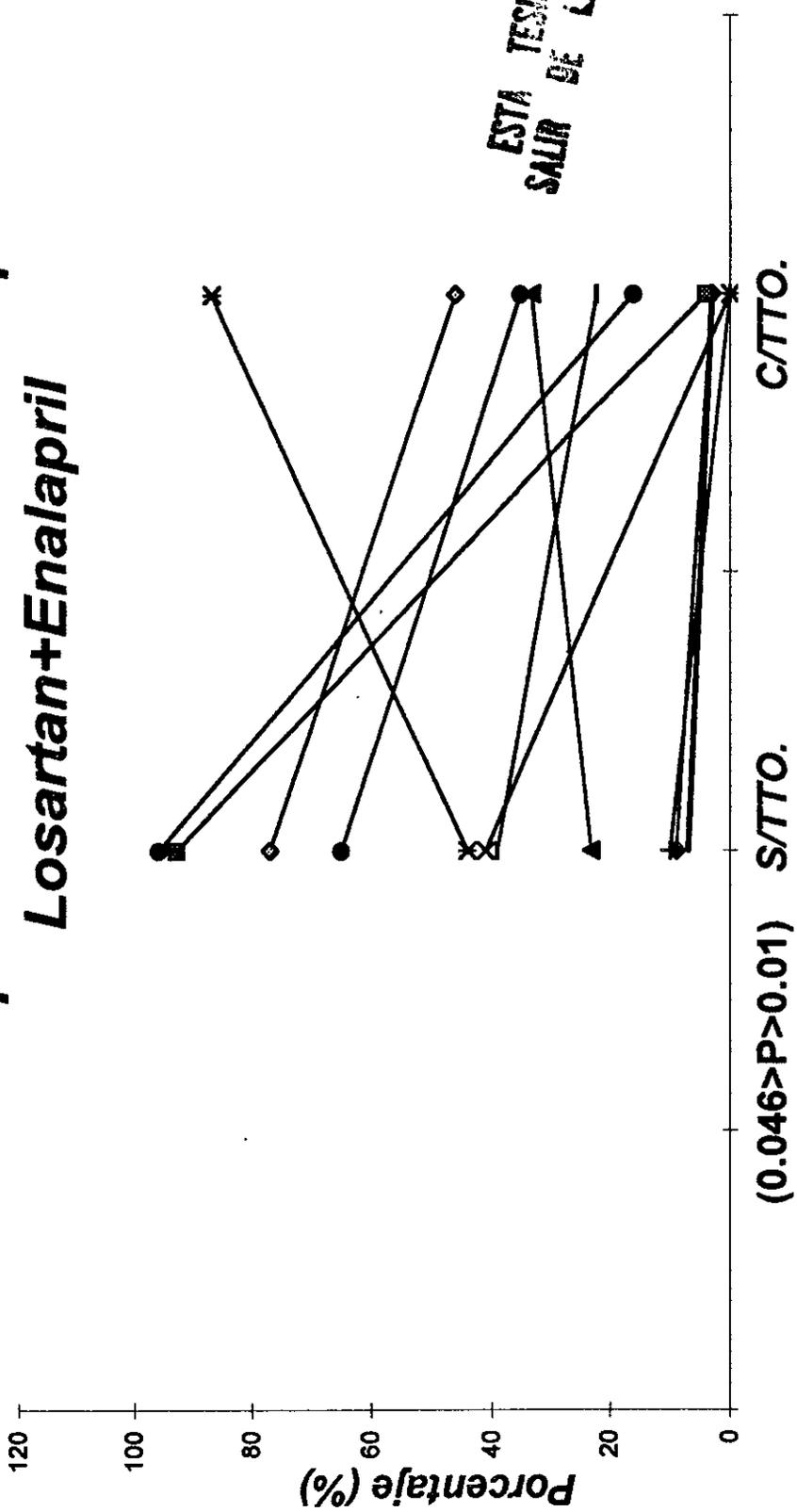
**Gráfico 5. Carga de PAS (%) durante sueño antes y despues de tratamiento. Grupo Enalapril.**



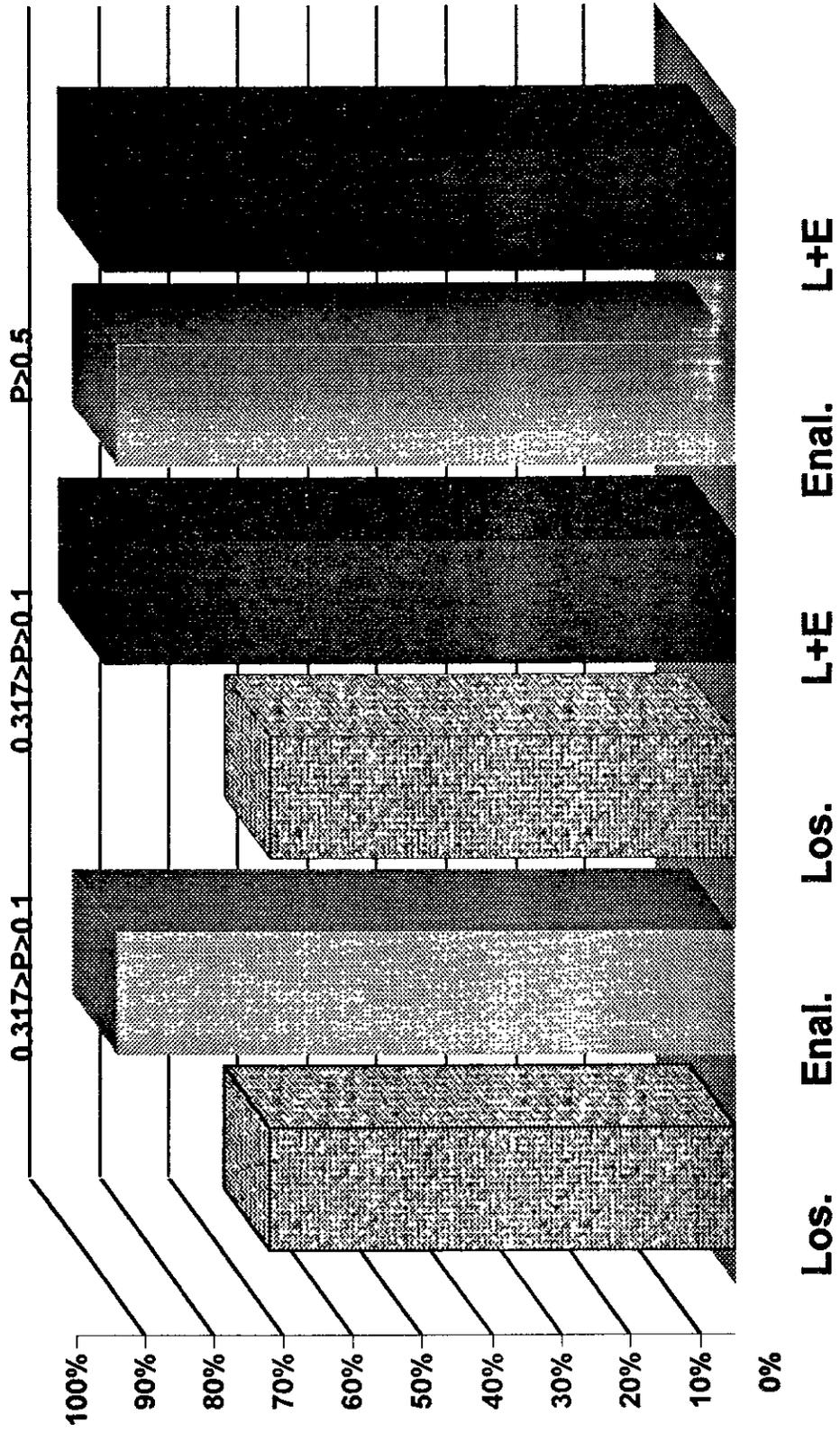
**Gráfica 6. Rigidez Aórtica antes y después de tratamiento. Grupo Losartan+Enalapril.**



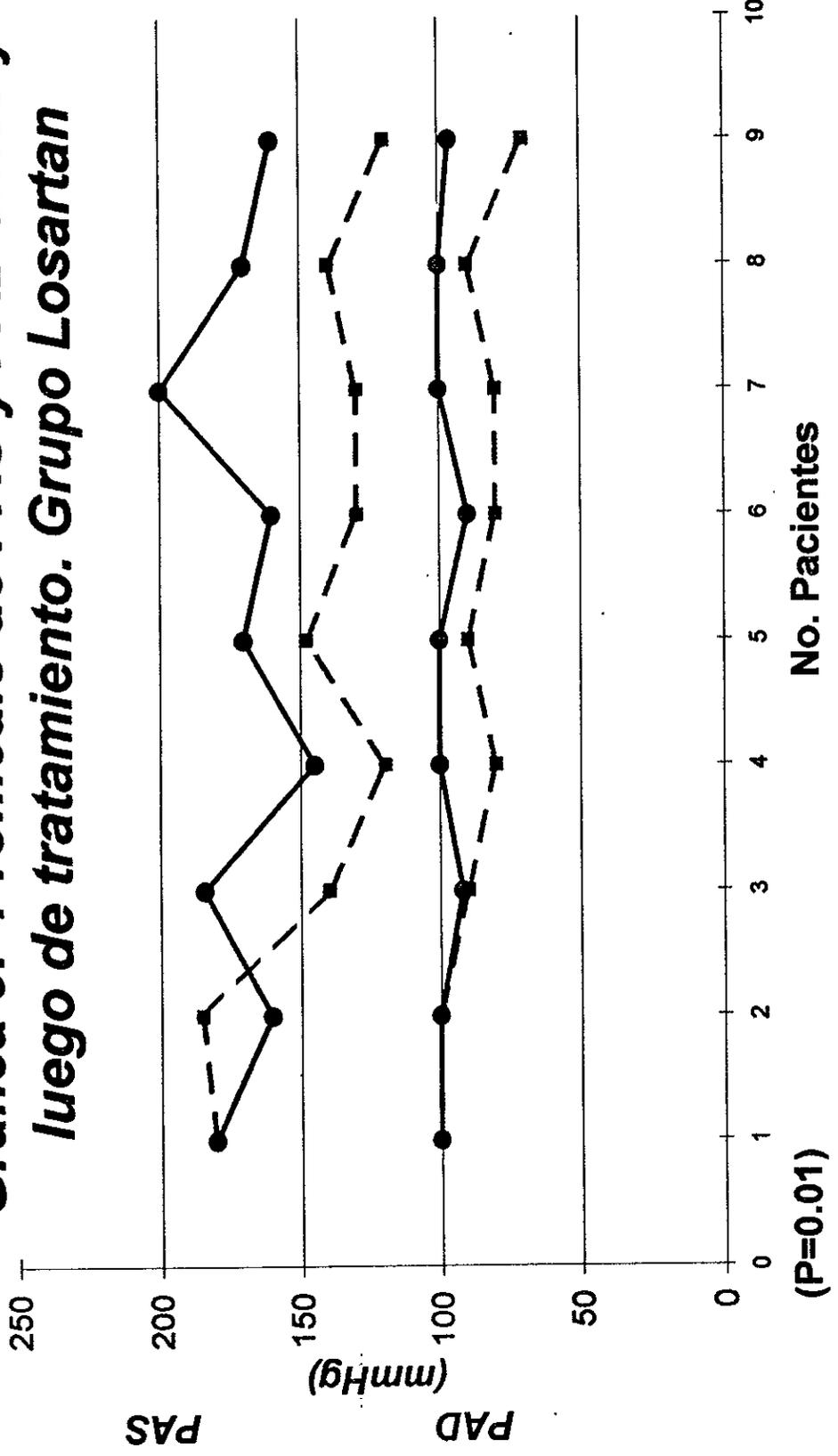
**Gráfica 7. Carga de PAS (%) en vigilia antes y después de tratamiento. Grupo Losartan+Enalapril**



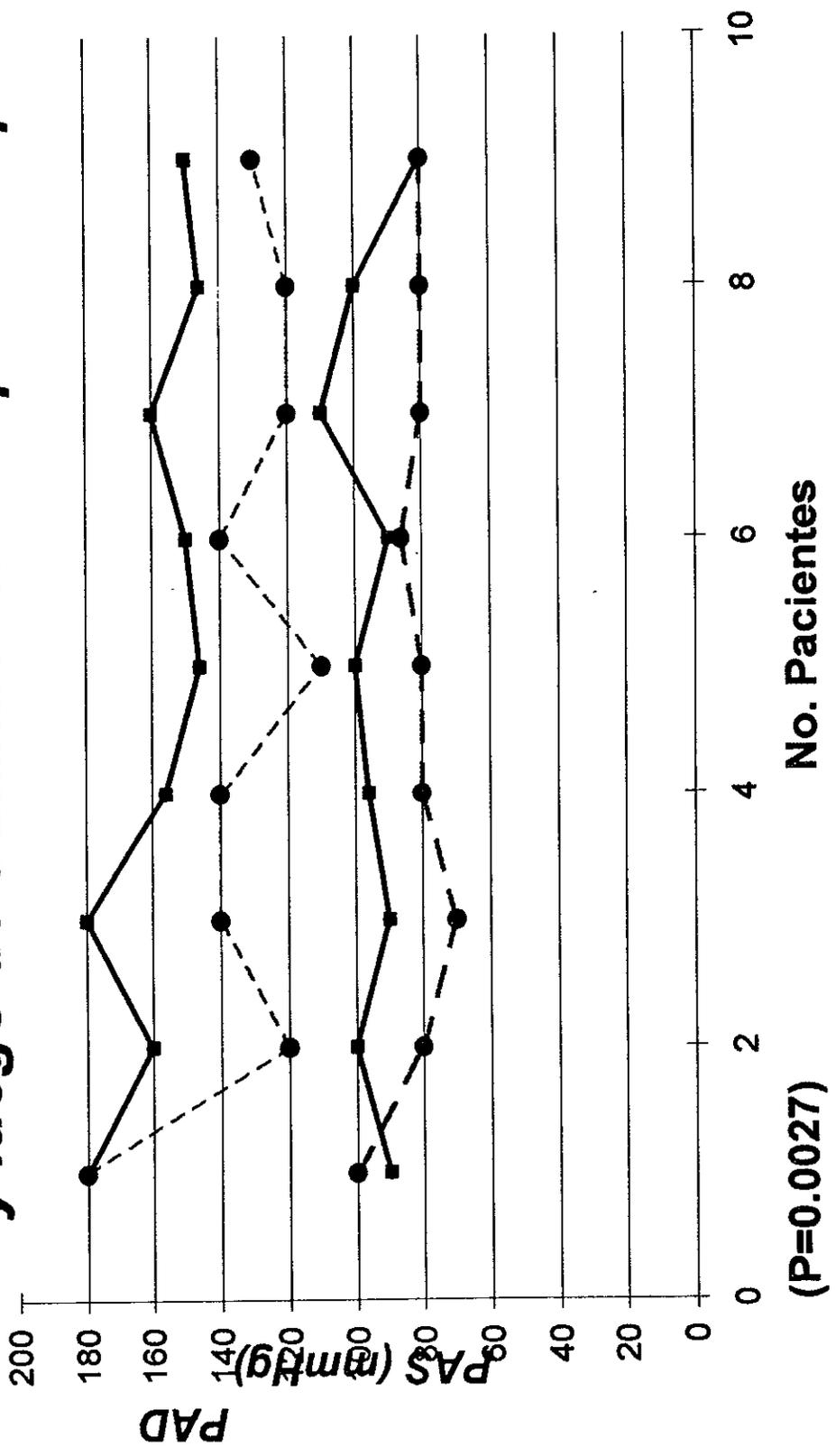
**Gráfico 8. Comparación de porcentaje de éxito terapéutico**



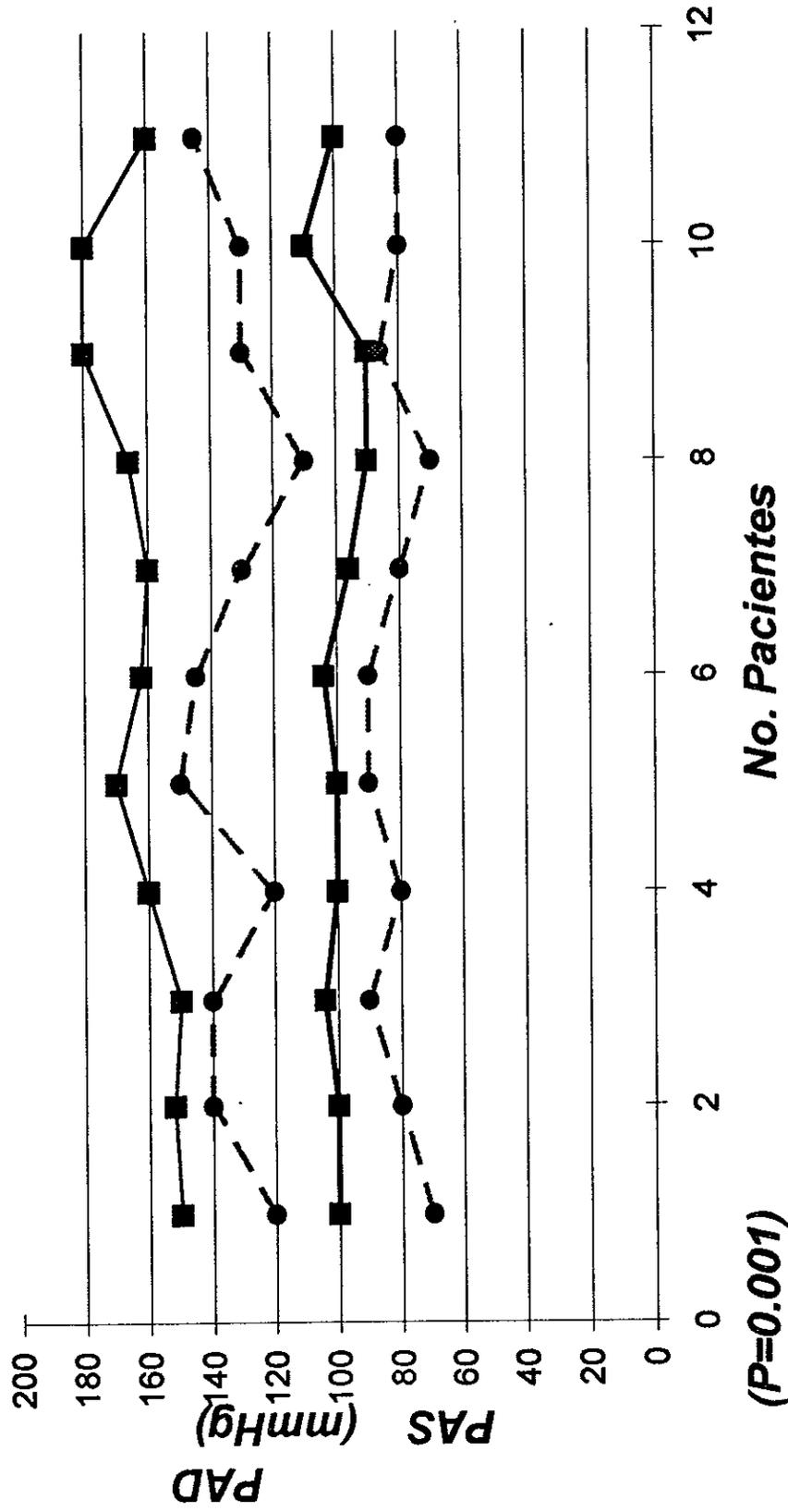
**Gráfica 9. Promedio de PAS y PAD antes y luego de tratamiento. Grupo Losartan**



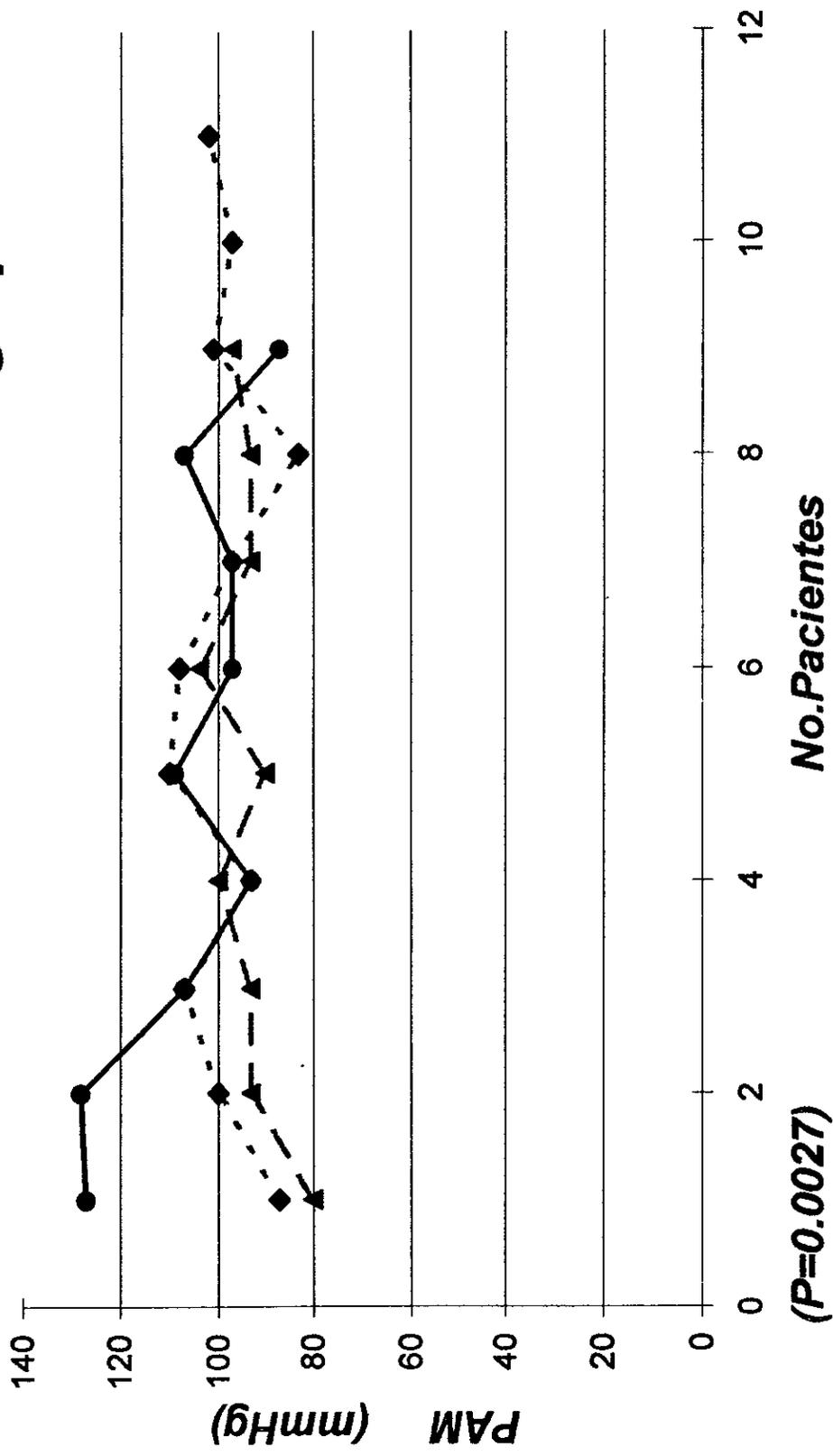
**Gráfica 10. Promedio de PAS y PAD antes y luego de tratamiento. Grupo Enalapril.**



**Gráfica 11. Promedio de PAS y PAD antes y luego de tratamiento. Grupo Losartan+Enalapril.**



**Gráfica 12. Comparación de PAM luego de tratamiento en los tres grupos.**



## REFERENCIAS.

1. The Sixth Report of the Joint National Committee of the Detection, Evaluation and Treatment of the High Blood Pressure (JNC-VI). NIH NO 98-4080. Novembre 1997.
2. Pichler M, Klein W, Huber K, Pachinger O. Inhibition of the renin-angiotensin system: ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1996; 146(11): 228-31. (Abstract).
3. Gavras H, Salerno C. The angiotensin II type 1 receptor blocker losartan in clinical practice: a review. *Clinical Therapeutics* 1996; 18(6): 1058-67. (Abstract).
4. Himmelmann A, Svensson A, Bergbrant A, Hansson L. Long-term effects of losartan on blood pressure and left ventricular structure in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 1996; 10(11): 729-734.
5. Wong P, Timmermans P. Historical development of losartan (DuP 735) and angiotensin II receptor subtypes. *Blood Pressure, Supplement* 1996; 3:11-14. (abstract).
6. Ellis M, Patterson J. A new class of antihypertensive therapy: angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 1996; 15(5):849-60. (Abstract).
7. Mallion J, Glodberg A. Global efficacy and tolerability of losartan, an angiotensin II subtype 1-receptor antagonist, in the treatment of hypertension. *Blood Pressure, Supplement* 1996; 2:82-86. (Abstract).
8. Byyny R. Antihypertensive efficacy of the angiotensin II AT1-receptor antagonist losartan: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial using 24-hour blood pressure monitoring. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring Study Group. Blood Pressure, Supplement* 1996; 2: 71-77.
9. Schaefer K, Porter J. Angiotensin II receptor antagonist: the prototype losartan. *Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30(6):625-36. (Abstract).
10. Waeber B, Brunner I. Angiotensin II antagonist: a new class of antihypertensive agent. *British Journal of Clinical Practice* 1996; 50(5): 265-8.
11. Ruff D, Gazdick L, Berman R, Goldberg A, Sweet C. Comparative effects of combination drug therapy regimens commencing with either losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, or enalapril maleate for the treatment of severe hypertension. *Journal of Hypertension* 1996; 14(2): 263-70.

12. Pitt B, Chang P, Grossman W, Dunlay M, Timmermans P. Rationale, background, and design of the randomized angiotensin receptor antagonist--angiotensin-converting enzyme inhibitor study (RAAS). *Am J Card* 1996; 78(10): 1129-31.
13. Echeverria NA, Balkos MS, Myerburg BC et al. Congestive Heart Failure: Echocardiographic insight. *Am J Med* 1983; 75 : 750-55.
14. Sagastagoitia JD, Castaños JM, Bóveda J et al. Insuficiencia ventricular izquierda en pacientes de edad avanzada, ¿es la isquemia silente un determinante de la misma?. *Rev Esp Card* 1988; 41 (supl.2): 37-42.
15. Iriarte MM, Sagastagoitia JD. Insuficiencia ventricular izquierda con Fracción de Eyección normal. *Rev Esp card* 1991; 44(8): 540-552.
16. Candell J. valoración Clínica de la función ventricular izquierda en la Insuficiencia Cardiaca. *Rev Esp Card* 1992; 45(1): 51-63.
17. Graettinger WF, Bryg RJ. Función diastólica del ventrículo izquierdo e Hipertensión. *Clin Card North* 1995; 4: 577-585.
18. Appleton CP. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: The refinements continue. *J Am Coll Card* 1993; 21: 1697-1700.
19. Kapuk GK, Seto S, Mari H et al. Impaired left ventricular filling in borderline hypertensive patients without cardiac structural changes. *Am Heart J* 1993; 125: 1710-1716.
20. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS et al. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994; 127: 906-913.
21. Inouye I, Massie B, Loge D et al. Abnormal left ventricular filling on early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 53: 120-126.
22. Phillips RA, Caplan NL, Krakop LR et al. Left ventricular filling in early hypertension. *JAAC* 1989; 14: 979-983.
23. Franklin S. Concepto de sobrecarga vascular en la hipertensión. *Clin Card North* 1995; 4: 519-525.
24. Meaney E, Soltero E, Samaniego V et al. Vascular Dynamics in Isolated Systolic Arterial Hypertension. *Clin Cardiol* 1995; 18: 721-725.
25. Samaniego V, Meaney E, Gonzales V et al. Dinámica vascular en arterias de sujetos sanos e hipertensos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61:356.

26. Soltero E, Meaney E, Vela A. La dinámica vascular aórtica en sujetos sanos y con hipertensión sistólica aislada. Arch Inst Cardiol Mex 1991; 61: 441.