

Riesgo cardiovascular bajo la perspectiva de la presión arterial

M. Sarrias

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La hipertensión arterial se define como una situación clínica en la que se observa un registro superior a 140 mmHg de presión arterial sistólica o superior a 90 mmHg de diastólica. Es un parámetro muy fácil de obtener y un factor de riesgo cardiovascular muy bien conocido por el personal sanitario, médicos de familia, de empresa, de reconocimientos y por toda la comunidad en general.

Frente a muchas situaciones personales (renovación del carné de conducir, búsqueda de un empleo, control de natalidad, visita médica, etc), un individuo puede someterse a un registro de presión arterial. Si se efectúa el diagnóstico de hipertensión arterial, inmediatamente se inicia un estudio diagnóstico y pronóstico. Es el factor de riesgo cardiovascular más fácilmente observable, a partir del cual se buscan los demás: colesterol, glucosa, peso, pulso, tabaquismo, alcohol, hipertrofia cardíaca, etc.

Al ser la presión arterial un parámetro biológico extraordinariamente variable, sujeto a múltiples influencias, entre ellas la del propio registro, para confirmar la existencia de dicha hipertensión arterial, aparte de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) –tres medidas separadas por una semana entre ellas–, lo más adecuado sería practicar una monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA).

Aunque los expertos todavía discrepan sobre el nivel que debe ser aceptado como normal para la presión arterial, Pickering ya cuestionó la conveniencia de tal discrepancia y criticó la búsqueda de una división entre presión normal y alta, porque se sabe que la relación entre presión y mortalidad es cuantitativa: a mayor presión, peor pronóstico. Sin embargo, los médicos se sienten más seguros cuando manejan criterios precisos, que exijan decidir la necesidad de un protocolo de estudio y tratamiento.

La hipertensión arterial podría definirse operativamente como el nivel en el cual los beneficios de la acción superan los de la inacción [1].

Kaplan nos enseña en una tabla (Tabla I) lo que puede suponer comunicar al paciente la existencia de su hipertensión arterial frente al silencio, que también puede tener sus ventajas.

Después del diagnóstico de hipertensión arterial, (sistólica/diastólica, hipertensión sistólica aislada, etc.), la mejor manera de enfocar una pauta terapéutica es hacer una valoración previa del riesgo cardiovascular absoluto [2]. Martell et al concluyen que la utilización de los métodos de medida del riesgo son importantes para conocer el riesgo inicial del paciente y valorar la eficacia de la actuación médica.

¿QUÉ ES EL LLAMADO 'SÍNDROME HIPERTENSIVO'?

El objetivo del estudio de la hipertensión arterial es normalizar las cifras tensionales para disminuir el riesgo cardiovascular. No obstante, aunque no hay dudas que la reducción tensional comporta una disminución evidente de accidentes cerebrovasculares, no ocurre lo mismo en lo que se refiere a la isquemia coronaria.

Para Neutel et al [3] ello sería debido a que la hipertensión arterial formaría parte de un síndrome al que llaman 'síndrome hipertensivo'. Se caracteriza por la confluencia de varios factores, entre ellos, existencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial, trastornos lipídicos, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la *compliance* vascular, diabetes, resistencia a la insulina, alteraciones de la función renal, obesidad y cambios endocrinos (sistemas simpático y renina), además de la propia hipertensión arterial. En algunas ocasiones, ésta podría aparecer en último lugar. Creen que la poca mejoría del riesgo coronario es imputable a que la hipertensión arterial es un signo demasiado tardío.

El conocimiento de cualquiera de los componentes del síndrome hipertensivo podría dar motivo a su estudio, incluso antes de la aparición de la hipertensión arterial, para mejorar los riesgos actuales. No obstante, es difícil obtener el grado de conciencia que despierta la hipertensión arterial frente a los demás: hemos comprobado que una obesidad superior a 35 kg/m², una proteinuria, etc., no genera la misma necesidad de estudio que la hipertensión.

En el síndrome hipertensivo, hay un aspecto al que se da mucha importancia. Es la demostración de alteraciones en la *compliance* vascular, que puede aparecer antes del inicio de la hipertensión arterial.

Esta alteración de las propiedades físicas de las grandes arterias es probablemente un factor muy importante, que con-

Tabla I. Factores involucrados en la definición conceptual de hipertensión.

Acción	Beneficios	Riesgos y costes
Acción	Reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular, debilidad y muerte. Disminuye los costes de eventos catastróficos.	Asume las cargas psicológicas del 'paciente hipertenso'. Interfiere con la calidad de vida. Exige modificaciones de los hábitos de vida. Añade riesgos y efectos colaterales del tratamiento. Añade costes de atención médica.
Inacción	Evita asumir el rol de paciente. Mantiene el estilo y calidad de vida. Evita los riesgos y los efectos colaterales del tratamiento. Evita los costes de atención médica.	Aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, debilidad y muerte. Aumenta los costes de eventos catastróficos.

Kaplan N.

tribuye a la morbilidad y mortalidad en las personas de edad, tanto como en los hipertensos y diabéticos. Un aparato circulatorio no versátil es mucho más sensible a cambios hemodinámicos, con peores repercusiones clínicas. La presión diastólica elevada (sinónimo de aumento de resistencias periféricas, en suma, de una existencia de elasticidad conservada) es más fácilmente controlable con fármacos que la hipertensión sistólica aislada.

Gosse et al [4] proponen un método sencillo para el estudio de las alteraciones de distensibilidad de las grandes arterias: el método del QKD. Mide el tiempo de los sonidos de Korotkoff, desde la región precordial hasta el manguito tensiocal, cuando efectuamos una MAPA con un monitor adecuado.

Las compañías de seguros reconocen el riesgo de la hipertensión arterial, más en la sistólica que en la diastólica, observado en el Framingham Heart Study. En este trabajo se demostraron tres importantes principios en la relación presión-riesgo:

- Que el riesgo es continuo: a más presión, más riesgo.
- La elevación de la presión no es una manifestación propia del paso de los años, sino que constituye un proceso de enfermedad.
- La presión sistólica es mejor predictor de riesgo que la diastólica. [5-7].

Aunque la hipertensión sistólica aparece con la edad, ésta no parece que sea la única causa. Deben concurrir otras circunstancias, como el descenso de elasticidad del tejido conectivo, la aparición de placas de ateroma, la afectación de relajación del músculo liso, etc., para que se produzca la hipertensión sistólica aislada.

Además, se ha visto que en comunidades que viven en clausura, como en el caso de las monjas, al envejecer no sufren este incremento de la presión sistólica. Es en el ambiente urbano donde se produce dicho aumento, y se cree que está relacionado con otros factores, como el estrés psicológico,

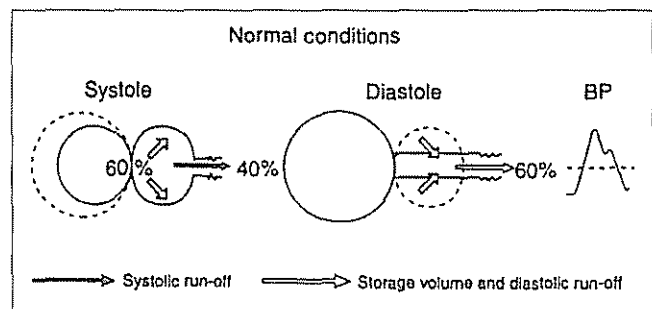


Figura 1. During systole approximately 40% of ejected blood is directed forward to the peripheral circulation, while the remaining 60% is stored in the aorta and large capacitive arteries. About 10% of cardiac energy is transferred to the viscoelastic elements of arterial walls that expand during this storage phase. During diastole the stored energy is restored and the arteries recoil, slowly pressing the storage volume into the peripheral circulation. Thus, during the cardiac cycle, tissue and organ perfusion is virtually continuous despite the intermittent cardiac ejection. BP, blood pressure. Safar ME, et al. JH 1996; (Suppl 2): S103-10.

dietas ricas de sodio, consumo excesivo de alcohol, obesidad, tabaquismo, etc. [8].

También la hipertensión arterial puede causar daño renal, tanto en los hipertensos esenciales, llamados 'benignos', como en los pacientes diabéticos, y los afectados de enfermedades glomerulares (nefropatía IgA, glomerulonefritis membranosa).

Si se aprecia una afectación de la función renal, tanto en el inicio del estudio del enfermo hipertenso como en el curso del seguimiento, se ha visto que la intensificación del tratamiento hipotensor para llegar a unas cifras tensionales inferiores a 130/85 mmHg puede parar o entretener la progresión de la insuficiencia renal, o incluso mejorarla. Hsu, en un metanálisis de 10 estudios epidemiológicos, llega a estas conclusiones ante pacientes con insuficiencia renal de cualquier condición y con cualquier clase de hipotensor. Si, además, se aprecia una proteinuria superior a 1 g/24 h, el nivel tensional debería bajar aún más, a cifras no superiores a 125/75 mmHg. En los pacientes con los que se consiguen estos niveles de cifras, el promedio de medicamentos hipotensores administrados por individuo es de 3,2 [9].

¿QUÉ PARÁMETRO TENSIONAL DEBEMOS UTILIZAR: SISTÓLICA, DIASTÓLICA, MEDIA, DEL PULSO?

En la práctica clínica la medida de presión se define con el registro de dos valores: el máximo (sistólico) y el mínimo (diastólico), que representan los extremos de la fluctuación alrededor de la presión arterial media.

La presión sistólica se produce por la eyección ventricular intermitente, y la diastólica por la contracción de las grandes arterias, que amortiguan la función pulsátil sistólica. [10]. En la fase diastólica el corazón está en reposo.

La *compliance* arterial consigue transformar el flujo pulsátil ventricular en flujo continuo, para mantener la perfusión orgánica y tisular de forma constante [10]. En condiciones normales, el 40% del flujo sistólico va a la sangre periférica, mientras que el restante 60% se almacena en las arterias de capacidad (aorta y demás grandes arterias), distendiendo sus

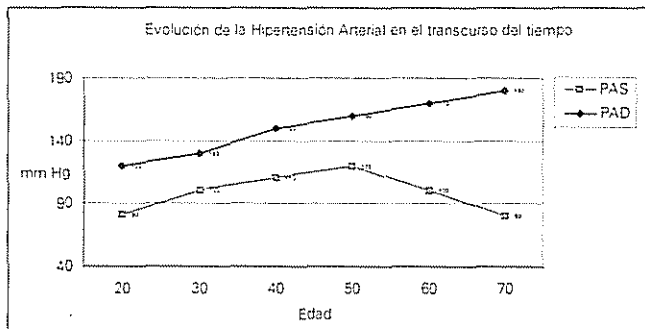


Figura 2.

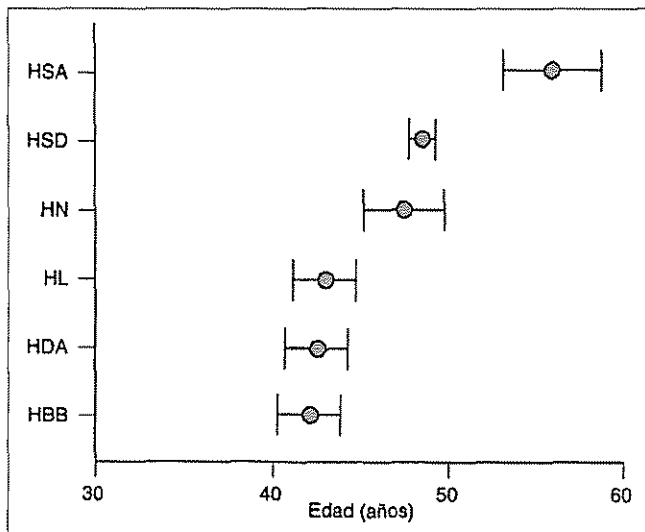


Figura 3. Distribución por edades de los subtipos de hipertensos. Las marcas representan las medias con barras de error en las que se expresan los intervalos de confianza del 95% para las medias; HBB hipertensión de bata blanca; HL: hipertensión límite; HSD: hipertensión sistólica y diastólica combinada; HSA: hipertensión sistólica aislada; HDA: hipertensión diastólica aislada; HN: hipertensión nocturna. Owens P, et al. JH1998; 16: 1735-43.

paredes y consiguiendo el flujo sanguíneo continuo necesario (diástole) (Fig. 1).

La evolución de la hipertensión arterial en el transcurso de la vida humana no es siempre uniforme, debido a los cambios hemodinámicos que se producen con el paso de los años. Inicialmente aparece la hipertensión diastólica aislada y la hipertensión límite; posteriormente, la hipertensión sistólica/diastólica, y acaba a partir de los 55-60 años, convirtiéndose en hipertensión sistólica aislada, también llamada esta última 'hipertensión del anciano o hipertensión del pulso' (Fig. 2) [11].

Esta distribución se ve de forma patente en el trabajo de Owens et al, en el que se estudian 2.092 pacientes hipertensos con MAPA y sin tratamiento hipotensor (Fig. 3) [11].

Un factor poco valorado en el estudio del riesgo cardiovascular: frecuencia del pulso

Otro parámetro a tener muy en cuenta, como factor de riesgo cardiovascular, es la frecuencia del pulso [12-14]. Entre los pacientes hipertensos se aprecia una frecuencia del pulso superior a 85 puls./min en reposo y sin tratamiento, en más de un 21%, comparado con el 4% en los normotensos (Fig. 4).

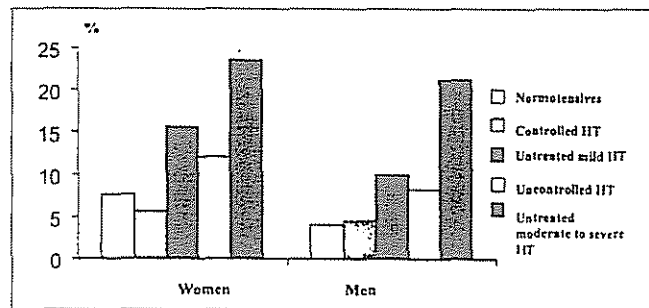


Figura 4. Percentage of individuals with high heart rate (≥ 85 beats/min) in normotensive subjects and in the different subgroups of hypertensives (HT). Morcet JF, et al. JH 1999; 17: 1671-6.

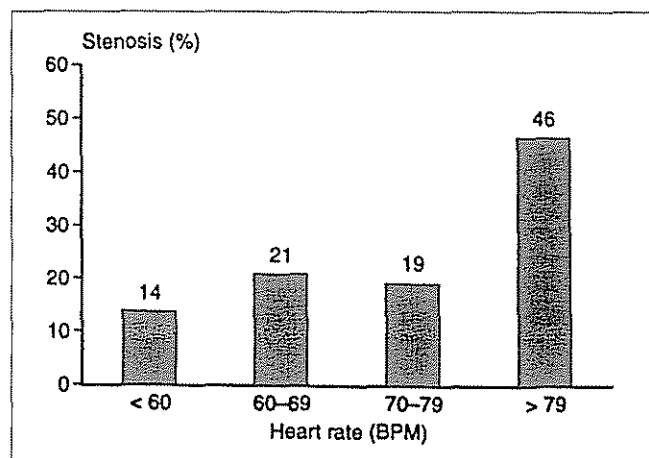


Figura 5. Percent of carotid stenosis according to heart rate in 187 older adults with isolated systolic hypertension participating in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHE P) study. Adapted from [14].

Los pacientes hipertensos con taquicardia presentan, a menudo, un exceso de peso, un aumento de colesterol total, triglicéridos, insulina plasmática y hematocrito y disminución del colesterol HDL. Todo ello se cree que se debe a un aumento del tono simpático. En los pacientes taquicárdicos la morbilidad cardiovascular del síndrome X es superior.

También la taquicardia puede exponer a las regiones vasculares susceptibles a un mayor número de oscilaciones en la dirección del flujo, con el incremento de las lesiones de estenosis (Fig. 5).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Exploración diagnóstica. ¿Pueden también aumentar los porcentajes de control tensional evolutivo?

Una vez establecido el diagnóstico de hipertensión arterial (tres medidas separadas por un intervalo de una semana hechas con un esfigmomanómetro de mercurio y en las condiciones establecidas por la Sociedad Británica de Hipertensión), se procedería a efectuar una MAPA para confirmarlo, y hacer, a su vez, una valoración de la subforma de hipertensión. El estudio se tendría que efectuar en situación basal [10].

Con la MAPA, si la efectuamos con métodos cronobiológicos (Garapa[®]), obtenemos un informe claro y sencillo, y

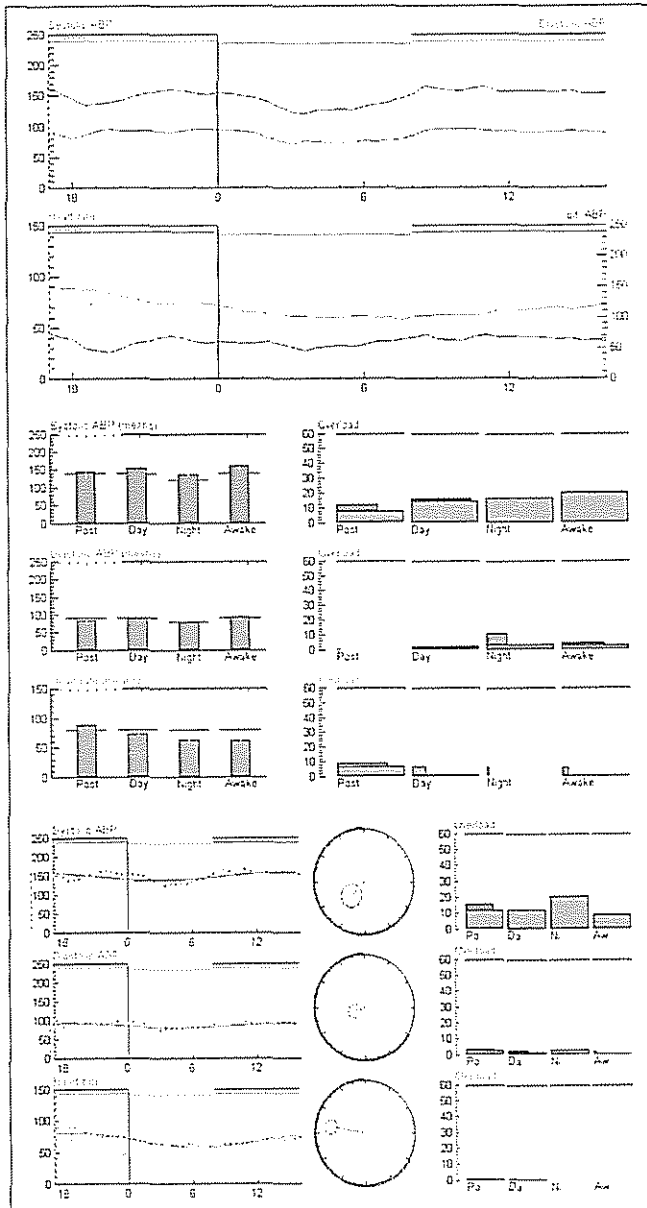


Figura 6.

además, altamente reproducible [15]. O'Brien insinúa que deberíamos acostumbrarnos a ver un tipo de gráfica determinada para la MAPA, tal como sucede con los electrocardiogramas (ECG). Se recomienda el programa DABL [16].

Las variables que más se utilizan con este método son los promedios de presión arterial y pulso, del intervalo de día (de la hora de levantarse a la de acostarse), de la noche y el incremento matutino, y si el paciente es *dipper* (cuando el descenso tensional nocturno es superior al 10% con respecto al diurno) o no (*non-dipper*), además de las sobrecargas, tanto sistólicas como diastólicas, diurnas como nocturnas, cuantificables en mmHg, la presión del pulso de 24 h, los *zents* o acrofases, tanto de la presión sistólica como diastólica, etc. Todas estas variables pueden obtenerse con cualquiera de los monitores acreditados (Fig. 6).

Tabla II. Razones para valorar el pobre control tensional.

Causas económicas
Pobre adherencia terapéutica
Problemas de comunicación
Efectos secundarios de los hipotensores
Insuficiente motivación por parte del médico para seguir el tratamiento farmacológico
Pobre respuesta tensional al tratamiento por
Selección inadecuada del fármaco
Hipertensión secundaria
Condiciones concomitantes
Insuficiencia renal
Obesidad

Weber MA, et al. AJH 1998; 11: 897-9.

Tabla III. Trends in the Awareness Treatment, and Control of High Blood Pressure in Adults: United States, 1976-1994.

	NAHNES II (1976-80)	NAHNES III Phase 1 (1988-91)	NAHNES III Phase 2 (1991-94)
Awareness	51	73	68
Treatment	31	55	53
Control	10	29	27

Tabla IV. Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico.

Otros factores de riesgo y antecedentes patológicos	Presión arterial (mmHg)		
	Grado 1 (hipertensión leve) PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 (hipertensión moderada) PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 (hipertensión grave) PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
I. Ausencia de otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
II. 1-2 factores de riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo muy alto
III. 3 o más factores de riesgo o LOD o diabetes	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
IV. TCA	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

LOD: lesión de órganos diana; TCA: trastorno clínico asociado.

Tabla V. Factores que influyen en el pronóstico.

Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares	Lesión en órganos diana	Trastornos clínicos asociados
Utilizados para la estratificación del riesgo	Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiograma, ecocardiografía o radiografía)	Enfermedad cerebrovascular
Valores de presión arterial sistólica y diastólica (grados 1-3)	Proteinuria y/o aumento leve de la concentración de creatinina plasmática (1,2-2,0 mg/dl)	Ictus isquémico
Varones de edad > 55 años	Signos ecográficos o radiológicos de la presencia de una placa aterosclerótica (arterias carótidas, ilíacas y femorales o aorta)	Hemorragia cerebral
Mujeres de edad > 65 años	Estenosis focal o generalizada de las arterias retinianas	Accidente isquémico transitorio
Tabaquismo		Cardiopatía
Colesterol total >6,5 mmol/l (250 mg/dl)		Infarto de miocardio
Diabetes		Angina
Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura		Revascularización coronaria
Otros factores que influyen negativamente en el pronóstico		Insuficiencia cardíaca congestiva
Colesterol-HDL reducido		Enfermedad renal
Colesterol-LDL elevado		Nefropatía diabética
Microalbuminuria en la diabetes		Insuficiencia renal
Intolerancia a la glucosa		Concentración de creatinina plasmática > 2,0 mg/dl
Obesidad		Enfermedad vascular
Estilo de vida sedentario		Aneurisma disecante
Fibrinógeno elevado		Arteriopatía sintomática
Grupo socioeconómico de alto riesgo		Retinopatía hipertensiva avanzada
Grupo étnico de alto riesgo		Hemorragias o exudados
Región geográfica de alto riesgo		Edema de papila

Lesión de órganos diana se corresponde con lo que se denominaba hipertensión de estadio 2 de la OMS; trastornos clínicos asociados se corresponde con lo que se denominaba hipertensión de estadio 3 de la OMS.

Si el monitor utilizado fuera el Novacor Integra[®], además de lo descrito anteriormente, podríamos medir la velocidad de la onda del pulso (m/s), que calcula de modo indirecto la distensibilidad arterial, por el método del QKD [4]. También calcula la posición del paciente en cada momento, que separa claramente las situaciones de actividad y reposo.

Un tratamiento hipotensor bien elegido puede mejorar tanto las cifras tensionales como la distensibilidad vascular [17]. En este sentido, el nuevo antagonista de la angiotensina II (eprosartán) parece que tiene una especial efectividad en corregir la hipertensión del pulso, por su característica adicional al bloqueo AT1, el bloqueo, a su vez, de los estímulos simpáticos presinápticos [18].

Finalmente, a pesar del conocimiento de la hipertensión y de las posibilidades terapéuticas, unos hechos a destacar son los pobres resultados que se obtienen por la falta de adhesión de los pacientes al tratamiento [19,20]. Weber describe en una tabla las posibles causas de esta falta de cumplimiento (Tabla II).

¿PUEDE EL GARAPA AYUDAR A MEJORAR EL CUMPLIMIENTO?

Viendo los promedios de conocimiento, tratamiento y control de presión arterial [21] (Tabla III).

Seguimos con muy bajo control tensional, a pesar de la eficacia de los fármacos hipotensores. Además, el conocimiento de todos los factores de riesgo implicados supone un esfuerzo considerable (Tablas IV y V) [22].

Un buen método para mejorar la adherencia y motivación al tratamiento podría obtenerse gracias a la claridad de la descripción de la gráfica de la MAPA [15,16], que motivaría al paciente por la comprensión visual de su situación clínica de riesgo.

Nuevos enfoques en el estudio del paciente hipertenso: valoración de la elasticidad vascular incruenta

En función de los estudios epidemiológicos, se enseñó a los médicos que cuanto mejor fuera el control tensional, mejor sería el resultado. Al final del siglo xx se encontraron algunos fallos en estos datos lógicos. Se llegó al conocimiento general

que los episodios que estábamos intentando evitar (ataques cardíacos, ictus, insuficiencia renal) no eran sólo complicaciones de la presión arterial elevada, sino propios de la enfermedad vascular.

Si la prevención de estos episodios era el objetivo del tratamiento, sería mejor centrarse en los episodios que en la presión arterial. Por tanto, cambiemos de objetivo: en lugar de evaluar el efecto hipotensor de un fármaco, deberíamos evaluar el efecto preventivo del fármaco sobre tales episodios. Sería necesario hallar un mejor marcador para definir una respuesta favorable antes de que se produzca el episodio [23].

La relación entre la consecución de los objetivos del tratamiento (reducción tensional) y los resultados es casi imposible de valorar críticamente, debido a la distinta facilidad para controlar la presión arterial y a las diferentes combinaciones de fármacos, comorbilidades y poblaciones de pacientes.

El infarto de miocardio, la angina, ictus, fallo renal, fallo cardíaco y muerte súbita tienen patologías diferentes. La agrupación de muchos de ellos, como principales variables del resultado en un ensayo a gran escala, hace considerar incorrectamente que todos están influidos igualmente por un fármaco. Además, algunos fármacos que no están prescritos para reducir la presión arterial (aspirina, estatinas) pueden tener efectos beneficiosos profundos sobre episodios mórbidos graves, que sirven como variable del resultado en estos estudios. Entonces ¿cómo debemos actuar? La mayoría de los efectos cardiovasculares adversos proceden de alteraciones estructurales progresivas de la pared arterial y el ventrículo izquierdo. Disponemos actualmente de técnicas para identificar y controlar estas y otras alteraciones vasculares y cardíacas, que siguen desarrollándose.

Disponemos, en estos momentos, de un monitor (Pulse Wave CR-2000) que permite estudiar parámetros hemodinámicos de pequeñas y grandes arterias [24,25]. Podremos valorar la situación vascular de los pacientes hipertensos y otros con trastornos cardiovasculares, y ver el comportamiento evolutivo de los diferentes hipotensores disponibles y de otros fármacos como las estatinas [26].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan N. Clinical hypertension. 7 ed. New York: Williams & Wilkins; 1999.
2. Martell N, García F, Rodríguez A, Galgo A, López MD, Abad E, et al. Riesgo cardiovascular absoluto en hipertensos y su evolución con el tratamiento hipertensivo. *Hipertensión* 2001; 18: 72-7.
3. Neutel JM, Smith DHG, Weber MA. Is high blood pressure a late manifestation of the hypertension syndrome? *Am J Hypertens* 1999; 12: 215-23.
4. Gosse P, Gasparoux P, Ansoborlo P, Lemetayer P, Clementy J. Prognostic value of ambulatory measurement of the timing of Korotkoff sounds in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 1997; 10: 552-7.
5. Safar ME, Cloarec-Blanchard L, London GM. Arterial alterations in hypertension with a disproportionate increase

En resumen, podríamos insinuar que después de conocer la existencia de un paciente afecto de hipertensión, efectuado su estudio diagnóstico y pronóstico e iniciado el tratamiento farmacológico hipotensor, nos quedamos con un muy pobre cumplimiento por la falta de concienciación del problema que sufre el propio paciente [20], a pesar de todos los esfuerzos empleados.

Mi opinión sería que la visualización de la gráfica de la MAPA, con una explicación médica de soporte, puede conseguir altas tasas de cumplimiento, que hagan, por otra parte, rentable todos los esfuerzos efectuados.

Cuando un paciente ve su gráfica basal y la posterior tras el tratamiento médico indicado si es posible, tiene muy clara la necesidad de mejorar dicha curva y el momento de tomar la medicación. Por otra parte, las indicaciones de su médico con respecto a otros factores de riesgo presentes y la importancia de hacer este tratamiento de forma continua pueden ser los objetivos futuros para mejorar los porcentajes de control.

CONCLUSIONES

1. ¿Qué parámetro nos interesa?
 - a) La PAD, en la HTA sistólico-diastólica.
 - b) La PAS y la PP, en la HTA sistólica pura.
2. La PAS y la PP definen mejor los trastornos de distensibilidad.
3. La HTA sigue poco controlada: sólo el 27% de los pacientes estudiados (NAHNES III, fase 2).
4. La frecuencia del pulso también es un factor de riesgo importante.
5. Puede haber otros factores de riesgo a tener en cuenta antes de la aparición de la HTA: el llamado 'síndrome hipertensivo'.
6. La MAPA es una exploración diagnóstica, que nos puede ayudar a mejorar el cumplimiento tensional evolutivo.
7. Actualmente poseemos métodos incruentos de exploración vascular, que pueden ayudarnos en el pronóstico y seguimiento de los pacientes hipertensos.

in systolic over diastolic blood pressure. *J Hypertens* 1996; 14 (Suppl 2): S103-10.

6. Levy D. The role of systolic blood pressure in determining risk for cardiovascular disease. *J Hypertens* 1999 (Suppl 1): S15-8.
7. Mancia G, Giannattasio C, Failla M, Sega R, Parati G. Systolic blood pressure and pulse pressure: role of 24 h mean values and variability in the determination of organ damage. *J Hypertens* 1999 (Suppl 5): S55-61.
8. Stott DJ, Bowman A. Blood pressure and aging. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 771-2.
9. Hsu CY. Does treatment of non-malignant hypertension reduce the incidence of renal dysfunction? A meta-analysis of 10 randomised, controlled trials. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 99-106.
10. London GM, Guerin A. Influence of arterial pulse and

- reflective waves on systolic blood pressure and cardiac function. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 2): S3-6.
11. Owens P, Lyons S, O'Brien E. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive subforms. *J Hypertens* 1998; 16: 1735-43.
 12. Morcet JF, Safar M, Thomas F, Guize L, Benetos S. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens* 1999; 17: 1671-6.
 13. Palatini P, Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999; 3: 219-24.
 14. Palatini P. Elevated heart rate as predictor of increased cardiovascular morbidity. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S3-10.
 15. Díez A, Sarrias X. Concepto de ritmos biológicos. Ritmo nictemeral de la presión arterial. Monitorización ambulatoria de presión arterial. Técnicas y aplicaciones. Barcelona: Mosby/Doyma; 1996.
 16. O'Brien E. Recommendations for devices for measuring ambulatory blood pressure based on validation evidence. *Nefrologia* 2002; 22 (Suppl 3): S3.
 17. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AK, Morgan DJ, et al. The importance of arterial compliance in cardiovascular drug therapy. *Clin Pharmacol* 1998; 38: 202-12.
 18. Gradman AH, Gray J, Maggiamo DO. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. *Clin Ther* 1999; 21: 442-53.
 19. Weber MA. Strategies for improving blood pressure control. *Am J Hypertens* 1998; 11: 897-9.
 20. Alderman MH. Barriers to blood pressure control. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1268.
 21. Sheps SG. Overview of JNC VI: new directions in the management of hipertensión and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 1999; 12: 65-72.
 22. Subcomité para la elaboración de las recomendaciones. Recomendaciones (1999) para el tratamiento de la hipertensión arterial. OMS y Sociedad Internacional de Hipertensión. *Hipertensión* 1999; 16: 206-44.
 23. Cohn JN. Hypertension therapeutic research: a plea for change in the new millenium. *Am J Hypertens* 2002; 15: 97.
 24. Conh JN. Vascular wall function as a risk marker for cardiovascular disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S41.
 25. Large and small artery compliance changes during hemodialysis. *Am J Hypertens* 2002; 14: 1096.
 26. Leibovitz E, Hazanov N, Zimlichman R, Shargorodsky M, Gavish D. Treatment with atorvastatin improves small artery compliance in patients with severe hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1096.