

# EFECTIVIDAD DE LOSARTAN COMPARADO CON ENALAPRIL ADMINISTRADOS DURANTE TRES MESES EN LA REDUCCION DEL INDICE DE PERFORMANCE MIOCARDICO DE PACIENTES HIPERTENSOS

Dra. Ana Cecilia Matos Novoa\*; Dr. Juan José Ríos Mauricio\*\*

## RESUMEN

**Objetivos:** Comparar la efectividad de losartan y enalapril en la reducción del índice de performance miocárdico (IPM) de pacientes hipertensos.

**Material y métodos:** Estudio experimental, comparativo, pre y post-test, aleatorio y simple ciego realizado en HRDT, entre Octubre 2006 y Setiembre 2007. Incluyó 68 pacientes hipertensos a quienes se administró por 3 meses, losartan 50-100mg/d (n=34) o enalapril 10-20mg/12h (n=34). El IPM se obtuvo por ecocardiografía doppler tisular y la efectividad del tratamiento se comprobó si a los 3 meses disminuyó aproximadamente 0.1. Para medir la significancia estadística ( $p < 0.05$ ) se aplicaron las prueba t de Student y prueba Z para proporciones.

**Resultados:** El IPM se redujo de  $0.52 \pm 0.04$  a  $0.42 \pm 0.05$  en los pacientes tratados con losartan y de  $0.53 \pm 0.03$  a  $0.45 \pm 0.04$  ( $p < 0.001$ ) en los que recibieron enalapril. A los 3 meses, el IPM fue menor en los pacientes tratados con losartan versus enalapril ( $p < 0.01$ ). La reducción del IPM fue similar ( $-0.1 \pm 0.04$  y  $-0.08 \pm 0.03$ , respectivamente,  $p = 0.16$ ), aunque losartan fue más efectivo, la diferencia no fue significativa. El 68% de pacientes que recibieron losartan y 59% de los tratados con enalapril lograron efectividad ( $p = 0.224$ ).

**Conclusiones:** Losartan o enalapril administrados durante tres meses reducen significativamente el IPM, aunque losartan fue más efectivo que enalapril, la diferencia no fue significativa.

**Palabras clave:** Índice de performance miocárdico, hipertensión arterial, efectividad, losartan, enalapril.

(\*): Médico Internista. Asistente Hospital Regional Docente de Trujillo.

(\*\*): Cardiólogo Asistente. Hospital Regional Docente de Trujillo.  
Profesor Principal TC de la Universidad Nacional de Trujillo.

## ABSTRACT

**Aim:** To compare losartan and enalapril effectiveness in myocardial performance index (MPI) reduction of hypertensive patients.

**Material and methods:** At HRDT, from October 2006 to September 2007, we carried out an experimental, comparative, pre and post – test, randomized and simple – blind trial which included 68 hypertensive patients who received losartan 50 – 100mg/d (n=34) or enalapril 10 – 20mg/12h (n=34) for three months. MPI was evaluated by tissue – doppler echocardiography and treatment effectiveness was demonstrated if after three months it decreased 0.1 approximately. To measure the statistic significance ( $p < 0.05$ ) we used t-Student test and Z- test for proportions.

**Outcomes:** MPI lowered from  $0.52 \pm 0.04$  to  $0.42 \pm 0.05$  in patients who received losartan, and it descended from  $0.53 \pm 0.03$  to  $0.45 \pm 0.04$  in patients treated with enalapril ( $p < 0.001$ ). At three months, MPI was smaller in losartan versus enalapril treated patients ( $p < 0.01$ ). MPI reduction was similar ( $-0.1 \pm 0.04$  and  $-0.08 \pm 0.03$ , respectively,  $p = 0.16$ ) although losartan was more effective than enalapril, it wasn't significant. 68% of losartan treated patients and 59% of enalapril treated patients obtained effectiveness ( $p = 0.224$ ).

**Conclusions:** The therapy with losartan or enalapril for three months reduce MPI in significant way, although losartan was more effective than enalapril, it wasn't significant.

**Keywords:** Myocardial performance index, arterial hypertension, effectiveness, losartan, enalapril.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por un aumento persistente de la resistencia vascular periférica que se

traduce en daño vascular generalizado<sup>1-3</sup>. Se define operacionalmente como los valores sostenidos de presión arterial sistólica superiores o iguales a 140mmHg y/o de presión arterial diastólica superiores o iguales a 90mmHg, en condiciones basales<sup>4</sup> y se sabe que constituye la causa más común y a la vez factor de riesgo de ictus, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, lo cual la convierte en un importante problema de salud pública mundial<sup>2-4</sup>.

Esta patología ocasiona cambios estructurales y hemodinámicos en el corazón, entre ellos hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis, incremento de la resistencia periférica, reducción de la reserva coronaria y disminución de la compliance arterial y ventricular<sup>5-10</sup>; los cuales podrían generar disfunción tanto sistólica como diastólica<sup>11-16</sup>. En este contexto, la ecocardiografía constituye una herramienta útil para determinar el efecto regresivo que los antihipertensivos podrían tener sobre los cambios anatómicos y funcionales asociados a hipertensión<sup>9, 17-20</sup>.

En 1995, Tei y col. crearon un método no invasivo de valoración global de la función miocárdica al que denominaron índice de performance miocárdico, el cual resultaba de la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y del tiempo de relajación isovolumétrica dividido por el tiempo de eyección; concluyendo que se trataba de un método útil, fácil y reproducible<sup>21-23</sup>. Si bien, inicialmente se obtuvo mediante ecocardiografía MB doppler pulsado; en la actualidad, el doppler tisular ha demostrado que sus mediciones serían más exactas y factibles<sup>24-28</sup>. Su utilidad clínica ha sido postulada en diversas patologías con alteración de la función miocárdica<sup>28-30</sup>, ya sea de origen cardiovascular<sup>31-40</sup>, entre ellas hipertensión arterial<sup>41-48</sup> o de etiología intrínsecamente no cardíaca<sup>42,47,50-54</sup>. Respecto al comportamiento del índice de performance miocárdico en pacientes hipertensos, la mayoría de autores coinciden en que sus valores son mayores que en personas sanas y se incrementaría en presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción tanto sistólica como diastólica<sup>41-48</sup>.

El tratamiento antihipertensivo juega un papel importante en la prevención y regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y disfunción tanto sistólica como diastólica<sup>20,48,55-58</sup>, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) los que han mostrado mayor eficacia en el logro de este objetivo<sup>48, 59-71</sup>. Se afirma que los BRA tendrían una ventaja teórica sobre los IECA, basada en la existencia de otras vías alternativas de síntesis de angiotensina II (ATII) distintas a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual no sería bloqueada por

IECA, pero sí afectada por los BRA a nivel de su acción sobre los receptores AT1; asimismo potenciarían los efectos favorables de la estimulación de los receptores AT2 como vasodilatación, antiproliferación celular y reparación tisular<sup>61-71</sup>. Estudios realizados en músculo liso cardíaco muestran que los IECA inhiben sólo 70% de la acción de ATII, mientras que los BRA lo hacen en 100%<sup>72</sup>. Por otro lado, la administración prolongada de IECA da lugar al fenómeno de escape, caracterizado por el retorno de los valores séricos de ATII a los existentes previamente al tratamiento<sup>73</sup>. Por tanto, ya que los BRA podrían ser más eficaces que los IECA en bloquear los efectos deletéreos de la ATII sobre el miocardio y la pared vascular, tienen el potencial de ser iguales o superiores a los IECA en términos de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica<sup>66-72</sup>. Además, los BRA serían mejor tolerados y presentarían menos efectos adversos que los IECA<sup>74-77</sup>.

Dentro de los IECA, enalapril es uno de los antihipertensivos más utilizados en nuestro medio, por su accesibilidad económica y adecuado cumplimiento por parte del paciente. Por otra parte, losartan es un bloqueador específico, selectivo y competitivo de los receptores AT1 de la angiotensina II que ofrece algunas ventajas como mejor cumplimiento, efecto sostenido por 24 horas y menor incidencia de reacciones adversas<sup>74-77</sup>. Ambos fármacos, han demostrado que disminuyen la resistencia vascular periférica y coronaria, mejoran la disfunción sistólica y diastólica, reducen y previenen el remodelamiento ventricular, son eficaces en la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, disminuyen la progresión a insuficiencia cardíaca y reducen la morbimortalidad de origen cardiovascular en pacientes hipertensos<sup>12, 48, 55-73,78-86</sup>. Si bien el control de la presión arterial es similar con enalapril o losartan<sup>87</sup>, algunos autores reportan mayor regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la fibrosis miocárdica, así como mejoramiento de la función sistólica y diastólica con losartan<sup>12,68-70,88</sup>. No obstante, otros estudios clínicos realizados no encuentran diferencias significativas entre losartan y enalapril<sup>89,90</sup> o sostienen la superioridad de este último<sup>91</sup>.

Algunos investigadores han señalado que los efectos favorables de enalapril y losartan podrían presentarse a corto plazo. Warner y col<sup>79</sup>, encontraron mejoría en la disfunción diastólica luego de dos semanas de tratamiento con losartan. Por otro lado, Lang et al<sup>88</sup>, encontraron mejoría clínica y de la función ventricular izquierda a las doce semanas de tratamiento con enalapril y losartan, aunque fue mayor en los pacientes que recibieron losartan. Es en este contexto que el índice de performance miocárdico podría ser una medida de utilidad para determinar los beneficios a corto plazo de

los antihipertensivos, ya que en los pacientes hipertensos generalmente coexisten la disfunción sistólica y diastólica y esta última podría preceder a la hipertrofia del ventrículo izquierdo en la evolución fisiopatológica de la hipertensión arterial<sup>11,12,15,16</sup>.

Existen pocos estudios que muestren el efecto de los antihipertensivos sobre el índice de performance miocárdico. La mayoría de ellos han sido desarrollados en pacientes post infarto agudo de miocardio, encontrándose que al octavo día de tratamiento el índice de performance miocárdico se reduce, ya sea con IECA como perindopril<sup>92</sup> o BRA como irbersartan<sup>93</sup>. Moller et al<sup>94</sup> coincidieron en la reducción del índice de performance miocárdico luego de administrar captopril o losartan por tres meses a pacientes post infarto agudo de miocardio. Al parecer, el acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (TRI), sería el principal componente relacionado a la reducción del índice de performance miocárdico<sup>70,79</sup>.

En los últimos cinco años, se han desarrollado los estudios ONTARGET<sup>95, 96</sup> que evalúa la efectividad de telmisartan y ramipril como monoterapia y la terapia combinada de los mismos en pacientes con alto riesgo de eventos vasculares y VALID<sup>97</sup>, el cual valorará la eficacia de valsartan en disfunción diastólica. Dentro de sus objetivos ambos estudios han contemplado el efecto de estos fármacos sobre la función miocárdica global. Según los primeros resultados del estudio ONTARGET<sup>96</sup> publicado recientemente, no se encontró diferencia en el efecto antihipertensivo de telmisartan, ramipril o la combinación de ambos, ni tampoco en la presentación de eventos cardiovasculares durante cinco años de seguimiento. El efecto sobre el índice de performance miocárdico aún no ha sido publicado y se esperan sus resultados en el subestudio ecocardiográfico que se daría a conocer en el transcurso de este año.

Actualmente, en nuestro medio no existen estudios que valoren la efectividad de los antihipertensivos en la reducción del índice de performance miocárdico en pacientes hipertensos. Nuestro propósito fue evaluar la efectividad del tratamiento antihipertensivo administrado a corto plazo, es decir por tres meses, en la reducción de los valores del índice de performance miocárdico, y si este efecto es mayor con losartan comparado con enalapril.

**Objetivos:**

Comparar la efectividad entre losartan y enalapril en la reducción del índice de performance miocárdico de pacientes hipertensos.

Determinar los valores del índice de performance miocárdico en pacientes hipertensos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo experimental, comparativo, aleatorio y simple ciego, de diseño clásico con grupo control equivalente pre y post – test, que compara la efectividad de losartan con enalapril en la reducción del índice de performance miocárdico de pacientes hipertensos. Se desarrolló en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre los meses de Octubre 2006 a Setiembre 2007.

### MATERIAL

a) Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial esencial, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos que acudieron al Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo Octubre 2006 – Setiembre 2007 (199 pacientes en total), seleccionándose como población objetivo, aquellos que cumplieron con los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión:**

Diagnóstico de HTA estadio 1 ó 2, según los Criterios del JNC – VII<sup>4</sup>.

Paciente que recibe tratamiento antihipertensivo por primera vez o,

Haber abandonado el tratamiento antihipertensivo más de tres meses.

#### **Criterios de exclusión:**

Estar recibiendo antihipertensivos al momento del ingreso al estudio.

No obtener los objetivos terapéuticos en el control de presión arterial (PA < 140/90 mmHg), luego de 8 semanas de tratamiento con dosis máximas del antihipertensivo en estudio (losartan 100mg cada 24 horas o enalapril 20mg cada 12 horas).

Alergia y/o reacciones adversas a IECA o BRA.

Otras patologías en las que el índice de performance miocárdico está alterado: amiloidosis cardiaca<sup>31</sup>, infarto de miocardio<sup>32</sup>, insuficiencia cardiaca<sup>33-35</sup>, cardiomiopatía dilatada o hipertrófica<sup>36</sup>, cardiopatía valvular<sup>37</sup>, disfunción diastólica pura<sup>38</sup>, malformaciones congénitas<sup>39</sup>, postoperados de cirugía cardiaca<sup>40</sup>.

Patologías de origen no intrínsecamente cardiaco en las que el índice de performance miocárdico puede estar alterado: diabetes mellitus<sup>42, 47</sup>, enfermedades tiroideas<sup>49</sup>, hiperparatiroidismo<sup>50</sup>, síndrome metabólico<sup>51</sup>, dislipidemia<sup>51</sup>, insuficiencia renal crónica<sup>52</sup>, sepsis<sup>53</sup>, hipertensión inducida por el embarazo<sup>54</sup>.

Gestantes o en estado de lactancia.

b) Muestra de estudio: Se seleccionaron 68 pacientes repartidos en dos grupos de 34 pacientes, uno recibió losartan y el otro enalapril. La selección de los pacientes se realizó mediante muestreo aleatorio sistemático. Los pacientes que fueron retirados del estudio, se reemplazaron por otros con diagnóstico de Hipertensión

Arterial que cumplieron los criterios de inclusión establecidos.

**MÉTODOS**

a) Selección de la población en estudio y muestra de estudio: Durante el periodo comprendido entre los meses de Octubre 2006 a Setiembre 2007, acudieron al Hospital Regional Docente de Trujillo 199 pacientes con diagnóstico de Hipertensión arterial, de los cuales se excluyeron 81 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. De los 118 pacientes aptos para la investigación se seleccionaron en forma aleatoria sistemática 68 pacientes; sin embargo fueron retirados del estudio 8 pacientes, 3 en el grupo que recibió losartan y 5 en el grupo que recibió enalapril, por no haber alcanzado las metas terapéuticas establecidas, aún luego de utilizar dosis máximas, es decir losartan 100mg cada 24 horas o enalapril 20mg cada 12 horas. Por otro lado, durante la investigación 11 pacientes (7 en el grupo que recibió losartan y 4 en el grupo que recibió enalapril) no tuvieron control ecocardiográfico a los tres meses de tratamiento, por lo que fueron excluidos del estudio. Ningún paciente presentó reacciones adversas a losartan o enalapril durante los tres meses de tratamiento. Por este motivo, los 19 pacientes excluidos fueron reemplazados por otros que cumplieron con los criterios de admisión al estudio, completándose finalmente la muestra de 68 pacientes, de los cuales 34 recibieron tratamiento con losartan y los otros 34 recibieron enalapril.

b) Intervención experimental: Los pacientes seleccionados fueron asignados en forma aleatoria sistemática a uno de dos grupos, el primer grupo compuesto por 34 pacientes, recibió losartan 50mg cada 24 horas (Grupo A), y el otro grupo con 34 pacientes también, recibió enalapril 10mg cada 12 horas (Grupo B) durante 3 meses (Se consideró este tiempo suficiente para determinar los efectos de ambos fármacos, ya que Lang<sup>88</sup> encontró mejoría clínica y de la función ventricular izquierda a las doce semanas de tratamiento; así también Moller<sup>94</sup> encuentra reducción del índice de performance miocárdico con losartan y captopril administrados durante tres meses).

Luego de cuatro semanas, se evaluaron los niveles de presión arterial en los pacientes y si no se logró el objetivo terapéutico ( $\leq 140/90$ mmHg), se aumentó las dosis a losartan 100mg cada 24 horas o enalapril 20mg cada 12 horas, según fue el caso. Los pacientes que a las ocho semanas no lograron los niveles de presión arterial deseable, recibieron además otro fármaco antihipertensivo, con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos; no obstante esto motivó a que sean retirados del estudio.

Previamente, a los pacientes incluidos en cada grupo se les realizó ecocardiografía doppler tisular con ecógrafo TOSHIBA NEMIO 20 con angio doppler y color tissue,

para determinar el índice de performance miocárdico al inicio y luego de tres meses del tratamiento.

c) Diseño experimental: Pre y post- test con grupo control equivalente.

d) Variables y escala de medición:

Variable	Tipo	Escala de medición
Variables Dependientes: - Índice de performance miocárdico.	Cuantitativa	Razón
<b>Variable Independiente:</b> Tratamiento: - Losartán 50mg/d o, - Enalapril 10mg c/12h	Cualitativa Cualitativa	Nominal Nominal

e) Recolección de la información: Los pacientes seleccionados ingresaron al estudio previa información y autorización por escrito. La recolección de la información consistió en dos aspectos:

e.1. Evaluación de los pacientes hipertensos: Al momento de ingreso al estudio, a todos los pacientes se les recolectó los datos de sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), presión arterial al inicio del tratamiento; además se les indagó acerca de la presencia de diagnóstico previo de hipertensión arterial y si esta respuesta era afirmativa, se averiguó el tiempo de diagnóstico y el tiempo de abandono del tratamiento antihipertensivo hasta la fecha en que se inició nuevamente el tratamiento con losartan o enalapril. Por otro lado, previamente al inicio del tratamiento se les realizó un electrocardiograma con el fin de corroborar que no existiera cardiopatía isquémica asociada y ver si existía alguna alteración previa. Asimismo, se les realizó ecocardiografía doppler tisular, para determinar el índice de performance miocárdico de inicio. Por otro lado, también se registró la fracción de eyección al inicio del tratamiento para corroborar la ausencia de insuficiencia cardiaca sistólica. Luego de la fase preliminar se procedió a asignar a los pacientes al esquema terapéutico establecido en forma aleatoria sistemática, el cual consistió en losartan 50mg cada 24 horas o enalapril 10mg cada 12horas. Antes de iniciar el mismo, A las cuatro y ocho semanas posteriores al inicio del tratamiento, se realizó monitorización de los valores de presión arterial, para evaluar si se había logrado el objetivo terapéutico, y ver la necesidad de incrementar la dosis del esquema terapéutico utilizado. Los pacientes que presentaron valores de presión arterial mayores a 140/90mmHg, modificaron su tratamiento a losartan 100mg cada 24 horas o enalapril 20mg cada 12 horas, según correspondiera. La necesidad de aumento de dosis fue documentada para el registro

respectivo. Si a las ocho semanas post tratamiento no se hubiese logrado el objetivo terapéutico, se administró un segundo fármaco antihipertensivo al esquema utilizado, esto último fue motivo de exclusión del estudio. Los pacientes que sí lograron el objetivo terapéutico, continuaron el esquema antihipertensivo establecido hasta completar tres meses. Al cabo de dicho periodo, se realizó el estudio ecocardiográfico para determinar el Índice de performance miocárdico por doppler tisular. Todos los hallazgos se registraron en la Ficha de recolección de datos que fue elaborada para este estudio (ver Anexo 1).

e.2. Evaluación del índice de performance miocárdico (IPM)<sup>17-29, 98</sup>: El índice de performance miocárdico (índice de Tei), fue evaluado mediante ecocardiografía doppler tisular antes de iniciar el tratamiento con losartan o enalapril y luego de tres meses de recibir dichos fármacos. El examen ecocardiográfico estuvo a cargo de un médico cardiólogo entrenado en ecocardiografía doppler tisular<sup>99</sup> quien desconocía el tratamiento antihipertensivo que recibía el paciente, y se llevó a cabo con equipo TOSHIBA NEMIO 20 con angio doppler y color tissue y transductor de 3.75 MHz. Para realizar el examen ecocardiográfico con doppler tisular, se esperó aproximadamente tres minutos previos al procedimiento, a fin de garantizar la estabilidad hemodinámica. La imagen del doppler tisular fue obtenida localizando el transductor sobre el anillo mitral desde la vista apical de cuatro cámaras. El transductor fue ajustado para excluir las señales de alta frecuencia que podrían generarse por movimientos de la pared torácica y alineado lo más perpendicular posible al plano del anillo mitral. Las ondas doppler fueron impresas en papel a velocidad de 50mm/s y se registraron cinco ciclos cardiacos consecutivos.

Para el cálculo del índice de performance miocárdico, se tomaron las medidas en milisegundos de: a) el intervalo de tiempo desde el final del esquema que representa el flujo a través del anillo mitral hasta el inicio de siguiente, durante toda la diástole y; b) la duración del tiempo de eyección durante la sístole (onda S). Se tomaron como valores al promedio obtenido de tres medidas consecutivas realizadas de cada uno de los intervalos en medición. Los componentes del índice de performance miocárdico se registraron en milisegundos. El tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) se valoró como el intervalo de tiempo entre el final del flujo a través del anillo mitral y el inicio de la eyección. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) se valoró como el intervalo de tiempo entre el final de la eyección y el inicio del siguiente flujo a través del anillo mitral. El tiempo de eyección (TE) se valoró como el intervalo de tiempo durante la eyección. La suma del tiempo de contracción

y relajación isovolumétrica (TCI + TRI) fue equivalente al intervalo de tiempo desde el final del esquema que representa el flujo a través del anillo mitral hasta el inicio de siguiente, durante toda la diástole menos la duración del tiempo de eyección durante la sístole. El índice de performance miocárdico (IPM) se obtuvo aplicando la siguiente fórmula:

f) Análisis estadístico: Los datos obtenidos fueron procesados mediante el Programa estadístico SPSS V. 11.0. Los resultados se presentaron en tablas de una y dos entradas y gráficos pertinentes, expresados en

$$\text{IPM (Índice de Tei)} = \frac{\text{TCI} + \text{TRI}}{\text{TE}}$$

porcentajes y promedios, según el tipo de variable. Para determinar cuál tratamiento es más efectivo en la reducción del índice de performance miocárdico se aplicaron la prueba t de Student para diferencia de promedios y la prueba Z para proporciones, considerándose significancia estadística si  $p < 0.05$ .

g) Definiciones operacionales:

Hipertensión Arterial: Se define de acuerdo a los criterios establecidos por JNC-VII4, como los valores sostenidos de presión arterial sistólica superiores o iguales a 140mmHg y/o de presión arterial diastólica superiores o iguales a 90mmHg, en condiciones basales, es decir en reposo por lo menos 5 minutos y 30 minutos luego de haber fumado o ingerido café, al menos evidenciado en dos oportunidades diferentes.

Índice de performance miocárdico (Índice de Tei)<sup>21-23</sup>: Índice que evalúa la función miocárdica global, tanto sistólica como diastólica, combinando los intervalos de tiempo de ambas. Se define como la suma del tiempo de la contracción isovolumétrica y de la relajación, divididos por el tiempo de eyección. Se estima como valores normales a los valores menores de 0.4 ( $0.39 \pm 0.05$ ) y sus rangos van de 0.30 a 0.39<sup>11, 17, 21-23</sup>.

Efectividad en la reducción del índice de performance miocárdico: La efectividad evalúa la eficacia aplicada a la práctica clínica habitual<sup>100</sup>. Se consideró que el tratamiento antihipertensivo fue EFECTIVO cuando disminuyó los valores del índice de performance miocárdico en aproximadamente 0.1<sup>94</sup>.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** El presente trabajo se realizó respetando los lineamientos de la Declaración de Helsinki II sobre las recomendaciones que guían a los medios de investigación biomédica que involucra a seres humanos<sup>101</sup>.

## RESULTADOS

### A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO (Cuadro N° 1):

No se encontró diferencia significativa entre los pacientes que recibieron losartan o enalapril, con respecto a edad, sexo, e índice de masa corporal. El 25% de pacientes eran mayores de 70 años, 8 pacientes que recibieron losartan (23.5%) y 9 pacientes a quienes se les administró enalapril (26.5%), sin diferencia significativa. Por otro lado, el 68% de pacientes tenía sobrepeso, 71% (24 pacientes) de los que recibieron losartan y 65% (22 pacientes) entre quienes recibieron enalapril, sin diferencia significativa.

De los pacientes que recibieron losartan, 8 (23.5%) habían tenido diagnóstico previo de hipertensión arterial, mientras que en el grupo que recibió enalapril 7 (20.6%). No se evidenció diferencia significativa entre los grupos.

Menos del 24% del total de pacientes hipertensos en estudio requirieron aumentar las dosis del tratamiento antihipertensivo, 7 pacientes (21%) entre los que recibieron losartan y 9 pacientes (26%) de los que recibieron enalapril. No hubo diferencia significativa entre los grupos.

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos, la mayoría de pacientes no tenía alteraciones (59% en el grupo que recibió losartan y 53% entre los pacientes que recibieron enalapril, sin diferencia significativa). Sin embargo, el 26% de pacientes que recibieron losartan y el 21% de pacientes a quienes se les administró enalapril tuvieron hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma, aunque la diferencia no fue significativa.

En el análisis ecocardiográfico de la fracción de eyección, ésta fue similar en ambos grupos (0.59 en el grupo que recibió losartan y 0.58 en el grupo que recibió enalapril).

### B. VARIACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL:

En el grupo que recibió losartan la presión arterial al inicio del estudio fue  $156 \pm 10$  mmHg /  $91 \pm 9$  mmHg y a los tres meses de tratamiento fue  $136 \pm 7$  mmHg /  $77 \pm 6$  mmHg ( $p < 0.0001$ ) con una reducción de  $20.4 \pm 8.7$  mmHg /  $13.9 \pm 7.6$  mmHg. Entre los pacientes que recibieron enalapril, la presión arterial inicialmente fue  $155 \pm 15$  mmHg /  $89 \pm 9$  mmHg y luego de tres meses de tratamiento  $138 \pm 7$  mmHg /  $79 \pm 6$  mmHg ( $p < 0.001$ ), con una reducción de  $17.6 \pm 11.4$  /  $9.8 \pm 6.9$  mmHg.

Al comparar los valores de presión arterial al inicio y luego de tres meses de tratamiento en ambos grupos, no hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ).

### C. ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO Y SUS COMPONENTES:

Las figuras N° 1 y 2 muestran imágenes ecocardiográficas obtenidas por doppler tisular de algunos de nuestros pacientes estudiados, donde se enfatiza en la forma como calculamos el índice de performance miocárdico.

Al inicio del tratamiento antihipertensivo, el índice de performance miocárdico (IPM) en todos los pacientes hipertensos fue de  $0.53 \pm 0.04$  y luego de tres meses  $0.44 \pm 0.05$  ( $p = 0.00045$ ). Respecto a sus componentes, los valores del tiempo de relajación isovolumétrica (TRI), tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) y tiempo de eyección (TE) al inicio del estudio fueron  $81.3 \pm 5.7$  ms,  $63.5 \pm 5.37$  ms y  $274.7 \pm 8.5$  ms, respectivamente.

Luego de tres meses de tratamiento antihipertensivo el TRI fue de  $64.4 \pm 7.5$  ms, el TCI  $62.3 \pm 7.41$  ms y el TE  $289.8 \pm 10.2$  ms, evidenciándose reducción del TRI y aumento del TE, en forma significativa (Cuadro N° 2).

En los pacientes que recibieron losartan el IPM al inicio fue de  $0.52 \pm 0.04$  y a los tres meses de tratamiento  $0.42 \pm 0.05$  ( $p = 0.0012$ ). En relación a sus componentes, el TRI se redujo desde  $80.4 \pm 6.5$  ms a  $61.44 \pm 6.8$  ms ( $p = 0.00083$ ), el TCI disminuyó  $62.1 \pm 5.9$  ms a  $61.8 \pm 7.9$  ms ( $p = 0.71$ ) y el TE aumentó desde  $274.3 \pm 8.5$  ms a  $290.9 \pm 11.9$  ms ( $p = 0.0056$ ) (Cuadro N° 3). Por otro lado, entre los pacientes tratados con enalapril el IPM disminuyó desde  $0.53 \pm 0.03$  a  $0.45 \pm 0.05$  luego de tres meses de tratamiento ( $p = 0.00097$ ). Al examinar la variación de sus componentes, el TRI se redujo de  $82.3 \pm 4.6$  ms a  $67.4 \pm 7.02$  ms ( $p = 0.00046$ ), el TCI disminuyó de  $64.8 \pm 4.53$  ms a  $62.85 \pm 7.03$  ms ( $p = 0.09$ ) y el TE se incrementó desde  $275.2 \pm 8.5$  ms hasta  $288.6 \pm 8.1$  ms ( $p = 0.00098$ ) (Cuadro N° 4).

Al comparar los valores del IPM según el tratamiento antihipertensivo, se encontró que no hubo diferencia significativa entre los grupos al inicio del estudio. No obstante, luego de tres meses, el IPM fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron losartan comparado con los que recibieron enalapril ( $0.42 \pm 0.05$  versus  $0.45 \pm 0.04$ ;  $p = 0.009$ ), tal como se evidencia en el Cuadro N° 5 y el gráfico N° 1. Sin embargo, la reducción en los valores del IPM fue similar para ambos grupos ( $-0.1 \pm 0.04$  con losartan y  $-0.08 \pm 0.03$  con enalapril,  $p = 0.16$ ). Asimismo, no hubo diferencia significativa respecto a los componentes de TCI y TE, pero sí se evidenció que la reducción en los valores del TRI fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron losartan comparado con enalapril ( $-18.97 \pm 6.04$  ms y  $-14.9 \pm 5.3$  ms, respectivamente,  $p = 0.005$ ), tal como lo presenta el cuadro N° 6 y gráfico N° 2.

**D. EFECTIVIDAD EN LA REDUCCIÓN DEL ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO:**

El tratamiento antihipertensivo administrado durante tres meses fue efectivo en la reducción del índice de performance miocárdico en el 63.2% del total de pacientes (43/68). Al comparar la efectividad en ambos grupos de tratamiento, se evidenció que la efectividad

en la reducción del IPM se logró en 23 pacientes que recibieron losartan (67.7%; 23/34) y en 20 pacientes a quienes se les administró enalapril (58.8%; 20/34); si bien el porcentaje de pacientes en quienes se logró efectividad fue mayor en el grupo que recibió losartan, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.224$ ) (Gráfico N°3).

**CUADRO N° 1: CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.**

VARIABLE	TODOS LOS PACIENTES (n=68)	LOSARTAN (n=34)	ENALAPRIL (n=34)
Edad (años)*	62.3 ± 12.3	63.2 ± 11.8	61.4 ± 12.9
> 70 años (%)	17 (25.0)	8 (23.5)	9 (26.5)
Sexo*			
Masculino(%)	31 (45.6)	16 (47.1)	15 (44.1)
Femenino(%)	37 (54.4)	18 (52.9)	19 (55.9)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	28.6 ± 6.8	29.1 ± 6.5	28.1 ± 7.1
≤ 25 Kg/m <sup>2</sup> (%)	17 (25.0)	8 (23.5)	9 (26.5)
25 – 30 Kg/m <sup>2</sup> (%)	46 (67.6)	24 (70.6)	22 (64.7)
≥ 30 Kg/m <sup>2</sup> (%)	5 (7.4)	2 (5.9)	3 (8.8)
Dx previo de HTA(%)*	15 (22.1)	8 (23.5)	7(20.6)
Tiempo de Dx (años)*	5.1 ± 2.4	5.3 ± 2.3	5.0 ± 2.6
Tiempo de abandono de tto(meses)*	7.3 ± 2.6	7.8 ± 3.2	6.7 ± 1.7
Aumento de dosis del antihipertensivo (%)*	16 (23.5)	7 (20.6)	9 (26.5)
Cambios EKG*			
Normal(%)	38 (55.9)	20 ( 58.8)	18 (52.9)
HVI (%)	16 (23.5)	9 (26.5)	7 (20.6)
Otros(%)	14 (20.6)	5 (14.7)	9 (26.5)
Fracción de eyección (FE)*	0.59 ± 0.04	0.59 ± 0.04	0.58 ± 0.04

\*  $p > 0.05$  , NS.

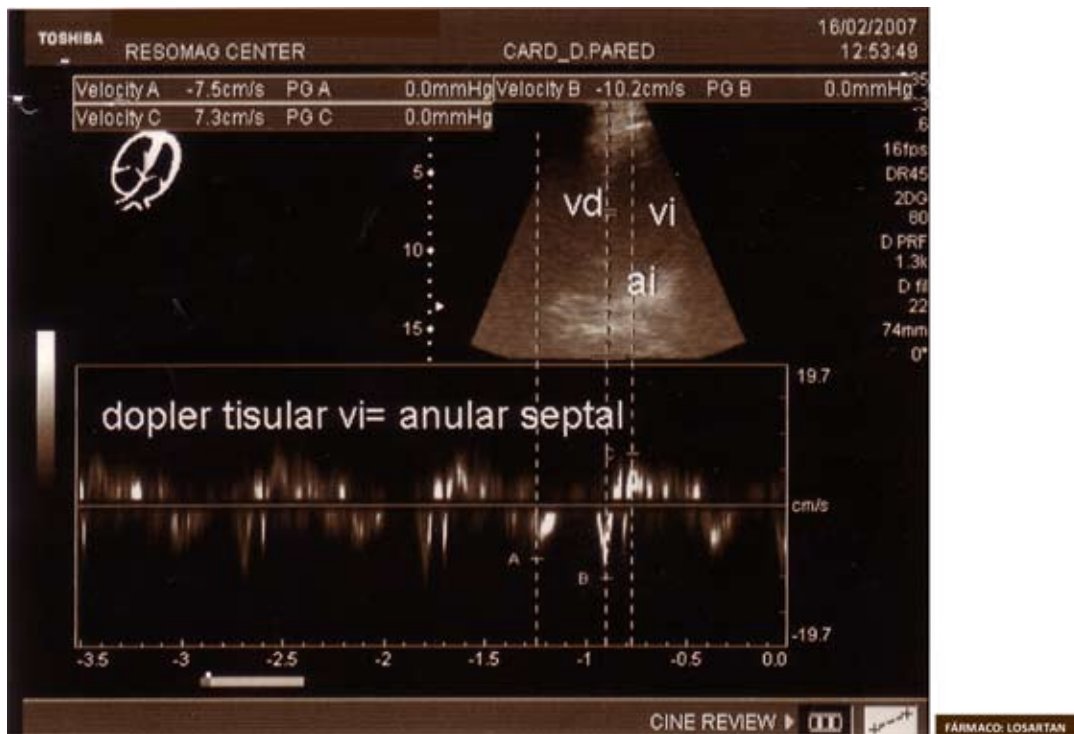


Figura N° 1. Índice de performance miocárdico.  $a = b + c + d = 429\text{ms}$ ,  $b = \text{TE} = \text{tiempo de eyección (ms)} = 284\text{ms}$ ,  $c = \text{TCI} = \text{tiempo de contracción isovolumétrica (ms)} = 76\text{ms}$ ,  $d = \text{TRI} = \text{tiempo de relajación isovolumétrica (ms)} = 69\text{ms}$ .  $\text{IPM} = \text{Índice de performance miocárdico} = (a - b) / b = (\text{TCI} + \text{TRI}) / \text{TE} = (429 - 284)\text{ms} / 284\text{ms} = (76 + 69\text{ms}) / 284\text{ms} = 0.51$ .



Figura N° 2. Índice de performance miocárdico.  $a = b + c + d = 446\text{ms}$ ,  $b = \text{TE} = \text{tiempo de eyección (ms)} = 306\text{ms}$ ,  $c = \text{TCI} = \text{tiempo de contracción isovolumétrica (ms)} = 69\text{ms}$ ,  $d = \text{TRI} = \text{tiempo de relajación isovolumétrica (ms)} = 71\text{ms}$ .  $\text{IPM} = \text{Índice de performance miocárdico} = (a - b) / b = (\text{TCI} + \text{TRI}) / \text{TE} = (446 - 306)\text{ms} / 306\text{ms} = (69 + 71)\text{ms} / 306\text{ms} = 0.46$ .

**CUADRO Nº 2: INDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO EN TODOS LOS PACIENTES HIPERTENSOS SEGÚN MOMENTO DE EVALUACIÓN (n=68).**

VARIABLE	MOMENTO DE EVALUACIÓN		t	p
	AL INICIO	A LOS 3 MESES		
	X ± DE	X ± DE		
IPM	0.53 ± 0.04	0.44 ± 0.05	19.55	0.00045
*TCI (ms)	63.50 ± 5.37	62.31 ± 7.41	1.50	0.138
*TRI (ms)	81.34 ± 5.67	64.41 ± 7.46	23.24	0.00034
*TCI + TRI(ms)	144.84 ± 9.60	126.72 ± 12.04	16.72	0.00062
*TE (ms)	274.74 ± 8.46	289.75 ± 10.19	- 15.35	0.00083

IPM = Índice de performance miocárdico. TCI = Tiempo de contracción isovolumétrica. TRI = Tiempo de relajación isovolumétrica. TE = Tiempo de eyección. ms = milisegundos. X = Promedio, DE = Desviación estándar.

**CUADRO Nº 3: INDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON LOSARTAN SEGÚN MOMENTO DE EVALUACIÓN (n=34).**

VARIABLE	MOMENTO DE EVALUACIÓN		t	p
	AL INICIO	A LOS 3 MESES		
	X ± DE	X ± DE		
IPM	0.52 ± 0.04	0.42 ± 0.05	13.45	0.0012
*TCI (ms)	62.18 ± 5.88	61.76 ± 7.84	0.37	0.711
*TRI (ms)	80.41 ± 6.54	61.44 ± 6.75	18.31	0.00053
*TCI + TRI (ms)	142.59 ± 10.93	123.21 ± 11.63	12.43	0.0028
*TE (ms)	274.27 ± 8.51	290.88 ± 11.93	- 9.63	0.0056

IPM = Índice de performance miocárdico. TCI = Tiempo de contracción isovolumétrica. TRI = Tiempo de relajación isovolumétrica. TE = Tiempo de eyección. ms = milisegundos. X = Promedio, DE = Desviación estándar.

**CUADRO Nº 4: INDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON ENALAPRIL SEGÚN MOMENTO DE EVALUACIÓN (n=34).**

VARIABLE	MOMENTO DE EVALUACIÓN		t	p
	AL INICIO	A LOS 3 MESES		
	X ± DE	X ± DE		
IPM	0.53 ± 0.03	0.45 ± 0.04	14.76	0.00097
*TCI (ms)	64.82 ± 4.53	62.85 ± 7.03	1.73	0.094
*TRI (ms)	82.27 ± 4.56	67.38 ± 7.02	16.37	0.00046
*TCI + TRI (ms)	147.09 ± 7.56	130.24 ± 11.56	11.26	0.0037
*TE (ms)	275.21 ± 8.52	288.62 ± 8.12	- 15.46	0.00098

IPM = Índice de performance miocárdico. TCI = Tiempo de contracción isovolumétrica. TRI = Tiempo de relajación isovolumétrica. TE = Tiempo de eyección. ms = milisegundos. X = Promedio, DE = Desviación estándar.

**CUADRO Nº 5: INDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO SEGÚN TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO Y MOMENTO DE EVALUACIÓN.**

VARIABLE	MOMENTO DE EVALUACIÓN	LOSARTAN (n=34)	ENALAPRIL (n=34)	Diferencia	IC 95% de la diferencia		t	p
		X ± DE	X ± DE	X ± DE	Inferior	Superior		
IPM	Al inicio	0.52 ± 0.04	0.53 ± 0.03	-0.01 ± 0.05	-0.03	0.003	-1.73	0.093
	A los 3 meses	0.42 ± 0.05	0.45 ± 0.04	-0.03 ± 0.06	-0.05	-0.01	-2.79	0.009 *
TCI	Al inicio	62.18 ± 5.88	64.82 ± 4.53	-2.65 ± 7.52	-5.27	-0.02	-1.98	0.054
	A los 3 meses	61.76 ± 7.84	62.85 ± 7.03	-1.09 ± 9.69	-4.47	2.29	-0.67	0.517
TRI	Al inicio	80.41 ± 6.54	82.27 ± 4.56	-1.85 ± 7.61	-4.51	0.81	-1.42	0.165
	A los 3 meses	61.44 ± 6.75	67.38 ± 7.02	-5.94 ± 7.96	-8.72	-3.17	-4.35	0.001 *
TCI + TRI	Al inicio	142.59 ± 10.93	147.09 ± 7.56	-4.51 ± 12.07	-8.71	-0.29	-1.92	0.064
	A los 3 meses	123.21 ± 11.63	130.24 ± 11.56	-7.03 ± 12.50	-11.39	-2.67	-3.28	0.002 *
TE	Al inicio	274.27 ± 8.51	275.21 ± 8.52	-0.94 ± 11.86	-5.08	3.20	-0.46	0.647
	A los 3 meses	290.88 ± 11.93	288.62 ± 8.12	2.26 ± 16.99	-3.67	8.19	0.79	0.443

IPM= Índice de performance miocárdico; TCI= Tiempo de contracción isovolumétrica; TRI= Tiempo de relajación isovolumétrica; TE = Tiempo de eyeción; ms = milisegundos; X= Promedio, DE= Desviación estándar. IC 95%= Intervalos de confianza al 95%. \*p < 0.05.

\* t = - 1.73, p = 0.09, NS.

\*\* t = - 2.79, p = 0.009.

**CUADRO Nº 6: VARIACIÓN DEL ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO EN LOS PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS DURANTE TRES MESES.**

VARIABLE	TODOS LOS PACIENTES (n=68)	LOSARTAN (n=34)	ENALAPRIL (n=34)	Diferencia	IC 95% de la diferencia		t	p
	X ± DE	X ± DE	X ± DE	X ± DE	Inferior	Superior		
IPM	-0.09 ± 0.04	-0.10 ± 0.04	-0.08 ± 0.03	0.013 ± 0.05	-0.005	0.031	1.44	0.160
TCI (ms)	-1.19 ± 6.54	-0.41 ± 6.42	-1.97 ± 6.65	1.56 ± 9.01	-1.58	4.70	1.01	0.320
TRI (ms)	-16.93 ± 5.67	-18.97 ± 6.04	-14.88 ± 5.30	-4.09 ± 7.85	-6.83	-1.35	-3.04	0.005 *
TE (ms)	15.02 ± 7.56	16.62 ± 10.06	13.41 ± 5.06	3.21 ± 11.42	-0.78	7.19	1.64	0.111

IPM = Índice de performance miocárdico. X = Promedio, DE = Desviación estándar. IC 95% = Intervalos de confianza al 95%. TCI = Tiempo de contracción isovolumétrica; TRI = Tiempo de relajación isovolumétrica; TE = Tiempo de eyeción; ms = milisegundos; \* p < 0.05.

\* t = 1.44, p = 0.160, NS.

\* Z = 0.76, p = 0.224, NS.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Nosotros estudiamos 68 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial, cuyo promedio de edad fue de  $62.3 \pm 12.3$  años, el 23.5% de pacientes a quienes se administró losartan (8 pacientes) y 26.5% de pacientes que recibieron enalapril (9 pacientes), eran mayores de 70 años, sin diferencia significativa. Asimismo, el promedio de edad no difirió entre los grupos ( $63.2 \pm 11.8$  y  $61.4 \pm 12.9$  años, respectivamente). Estos hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura mundial, así Elliott et al.<sup>2</sup> refieren que la hipertensión arterial es más frecuente en pacientes mayores de 65 años, Staessen y col<sup>3</sup> sostienen que la incidencia de hipertensión arterial aumenta con la edad y afecta a cerca de 35% de la población adulta y más del 60 a 70% de personas mayores de 70 años. Asimismo, el JNC – VII<sup>4</sup> afirma que aproximadamente el 75% de personas mayores de 70 años padecen de hipertensión arterial. En nuestro estudio se evidenció leve predominio del sexo femenino, coincidente con lo establecido por otros autores<sup>2,3</sup>.

Por otro lado, en nuestra población de estudio el promedio de índice de masa corporal fue de  $28.6 \pm 6.8 \text{Kg/m}^2$  y no hubo diferencia entre los pacientes que recibieron losartan o enalapril ( $29.1 \pm 6.5$  y  $28.1 \pm 7.1 \text{Kg/m}^2$ , respectivamente). Si bien es cierto el promedio de los pacientes estudiados no llegó a los criterios de obesidad, sí hubo predominio de pacientes con sobrepeso alcanzando cerca del 68% (70.6% de los pacientes que recibieron losartan y 64.7% de los que recibieron enalapril, sin diferencia significativa). Malnick y col<sup>102</sup> refieren que la prevalencia actual de sobrepeso en el mundo alcanza cerca del 65% de toda la población y es más frecuente entre los pacientes hipertensos.

Respecto al impacto que la edad, el género y el índice de masa corporal podría tener sobre los valores obtenidos del índice de performance miocárdico, existen posiciones divergentes. Mishra y col<sup>47</sup>, en un estudio realizado en 1862 indios americanos de 45 a 74 años con factores de riesgo cardiovascular encontraron que el índice de performance miocárdico no se correlacionó con la edad, género o índice de masa corporal. No obstante, Spencer<sup>103</sup> y Nada<sup>104</sup> reportan en forma independiente, valores elevados del índice de performance miocárdico a partir de la sexta década de la vida. Asimismo, Masugata y col<sup>46</sup> encontró que el índice de performance miocárdico se incrementaba a partir de los 70 años de edad, sin influencia de la hipertensión arterial. De otra parte, otros autores<sup>51</sup> han demostrado que la presencia de sobrepeso, obesidad y dislipidemia podrían generar aumento de los valores del índice de performance miocárdico en relación a la modificación

de la relajación ventricular.

Del total de pacientes evaluados, 22% tenía diagnóstico previo de hipertensión arterial con un tiempo aproximado de diagnóstico de 5 años y 7 meses de haber abandonado el tratamiento. No hubo diferencia significativa entre los grupos. No obstante, este hecho, podría haber influenciado algunos resultados obtenidos, puesto que a mayor tiempo de enfermedad se generarían cambios estructurales y anatómicos como hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica<sup>5-10</sup> y consecuentemente disfunción sistólica y diastólica<sup>11-16</sup>, lo cual se haría evidente en la evaluación del índice de performance miocárdico.

Es así que, en los hallazgos electrocardiográficos, aunque el 56% de la población hipertensa estudiada no tenía alteraciones, el 23.5% de pacientes presentaba hipertrofia ventricular izquierda (26% de pacientes que recibieron losartan y el 21% de pacientes a quienes se les administró enalapril, sin diferencia significativa). La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda se incrementa con el tiempo de evolución y la severidad de la hipertensión arterial, reportándose en aproximadamente 30 a 50%<sup>4-6,8,9</sup>. Si bien la proporción encontrada en nuestros pacientes hipertensos en estudio es menor, podría explicarse porque 78% de ellos tenían diagnóstico de hipertensión arterial por primera vez y más del 50% no presentaba alteraciones electrocardiográficas, lo que sugiere la no existencia de complicaciones asociadas a hipertensión arterial. Por otro lado, algunos autores afirman que la hipertrofia ventricular izquierda puede aparecer tardíamente en la evolución fisiopatológica de la enfermedad y más bien es precedida por disfunción diastólica y alteraciones de relajación ventricular, como prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica<sup>5, 11, 12, 15, 16</sup>, las cuales serían mejor detectadas por ecocardiografía, la cual constituye una herramienta útil en la determinación del efecto regresivo del tratamiento antihipertensivo sobre los cambios anatómicos y funcionales asociados a hipertensión<sup>17-20</sup>.

El tratamiento antihipertensivo ideal debe normalizar los valores de presión arterial en forma consistente y durante las 24 horas del día manteniendo el ritmo circadiano, y a la vez, prevenir las complicaciones cardiovasculares, regresionar la hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica así como mejorar la disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica, sin comprometer la calidad de vida del paciente<sup>55-58, 105</sup>. Entre los 68 pacientes hipertensos, menos del 24% del total de pacientes hipertensos en estudio requirieron aumentar las dosis del tratamiento antihipertensivo para lograr el objetivo terapéutico. En el grupo que recibió losartan 7 pacientes (21%) aumentaron la dosis de

50 a 100mg/d; mientras que entre los pacientes que recibieron enalapril, 9 pacientes (26%) aumentaron las dosis de 10 a 20mg cada 12horas, sin diferencia significativa entre los grupos. La mayoría de autores reportan que el control de la presión arterial con monoterapia alcanza en el mejor de los casos entre 55 a 70%<sup>2-4</sup>. En estudios a corto plazo, como el que reporta Ittka y col 87 se logró el objetivo terapéutico en 51% de los pacientes que recibieron losartan y en 53% de los que recibieron enalapril por tres meses. Por otro lado, Wu y col 106 encontraron que en 40 pacientes a quienes se les administro losartan por tres meses se logró el objetivo terapéutico en 63% de los pacientes. Asimismo, luego de seis meses de tratamiento con losartan, se ha reportado tasas de respuesta óptima que van desde 56 a 76%<sup>83,107</sup>, semejante a lo obtenido con enalapril que ha mostrado respuesta óptima de 60%<sup>108</sup>, estos resultados estarían en función de la presencia de complicaciones cardiovasculares asociadas, presencia de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción miocárdica sistólica o diastólica. En nuestro estudio, 78% de nuestros pacientes eran diagnosticados por primera vez y sin ninguna patología cardiovascular asociada, razón por la que en 79% de los pacientes que recibieron losartan y 74% de los que recibieron enalapril no fue necesario utilizar dosis máximas de antihipertensivos.

Los valores iniciales de presión arterial en nuestros pacientes fueron de  $156 \pm 13$  mmHg para la presión arterial sistólica y  $93 \pm 9$  mmHg para la diastólica, lo cual coincide con lo hallado por otros autores<sup>16,79,90,106</sup> en pacientes con hipertensión arterial de reciente diagnóstico y sin complicaciones asociadas. No obstante, Wachtell<sup>82</sup> y Avanza<sup>89</sup> reportan valores superiores, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. El efecto del tratamiento antihipertensivo en los valores de la presión arterial tanto sistólica como diastólica fue evidente en todos los pacientes, cualquiera que haya sido el tratamiento recibido. Estudios realizados para evaluar el efecto antihipertensivo de losartan muestran un grado de reducción que varía entre 11 a 28mmHg en la presión arterial sistólica y 8 a 16mmHg en la diastólica<sup>67, 69, 70, 82, 83, 87,89, 90,106,107</sup>. Por otro lado, algunos autores han demostrado que el tratamiento con enalapril puede reducir los valores de presión arterial sistólica en 10 a 24mmHg y de la diastólica en 10 a 14mmHg<sup>69, 87, 89, 90</sup>. No obstante, es evidente que la reducción en los valores de presión arterial fue mayor cuando existía hipertrofia ventricular izquierda asociada y el tratamiento fue mayor de seis meses<sup>67, 70, 82, 83, 89, 90</sup>. La mayoría de autores que comparan el efecto antihipertensivo de losartan con el de enalapril no encuentran diferencia significativa entre la reducción en los valores de presión arterial<sup>69, 87, 89, 90</sup>.

Si bien el control de la presión arterial es similar con enalapril o losartan, su efecto sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y de la fibrosis miocárdica, así como mejoramiento de la función sistólica y diastólica podría ser diferente. Se afirma que los bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) tendrían una ventaja teórica sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), basada en la existencia de otras vías alternativas de síntesis de angiotensina II (ATII) distintas a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual no sería bloqueada por IECA, pero sí afectada por los BRA a nivel de su acción sobre los receptores AT1; a la vez que potenciarían los efectos favorables de la estimulación de los receptores AT2 de vasodilatación, antiproliferación celular y reparación tisular<sup>65-71</sup>. Por otro lado, estudios realizados en músculo liso cardiaco han demostrado que los BRA inhiben el 100% de la acción de ATII, mientras que los IECA logran inhibir sólo el 70% de su acción<sup>72</sup>; además se ha postulado que la administración de IECA al menos durante seis meses puede generar el fenómeno de escape, caracterizado por el retorno de los valores séricos de ATII a los existentes previamente al tratamiento<sup>73</sup>. Por tanto, los BRA podrían ser más eficaces que los IECA en bloquear los efectos deletéreos de la ATII sobre el miocardio y la pared vascular, ser iguales o superiores a los IECA en términos de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica<sup>68-72</sup> y presentar menos efectos adversos, mejor tolerancia y cumplimiento<sup>74-77</sup>.

Los efectos favorables de enalapril y losartan se detectan generalmente a partir del sexto mes de tratamiento; no obstante, algunos investigadores han señalado que estos beneficios podrían presentarse a corto plazo. Warner y col<sup>79</sup>, encontraron mejoría en la disfunción diastólica, especialmente a nivel de la relajación ventricular, mejor tolerancia y respuesta hipertensiva al ejercicio luego de dos semanas de tratamiento con losartan. Por otro lado, Lang et al<sup>88</sup>, encontraron mejoría clínica y de la función ventricular izquierda a las doce semanas de tratamiento con enalapril y losartan, aunque fue mayor en los pacientes que recibieron losartan. Es en este contexto que el índice de performance miocárdico podría ser una medida de utilidad para determinar los beneficios a corto plazo de los antihipertensivos, ya que en los pacientes hipertensos generalmente coexisten la disfunción sistólica y diastólica y esta última podría preceder a la hipertrofia del ventrículo izquierdo en la evolución fisiopatológica de la hipertensión arterial<sup>11, 12, 15, 16, 44, 47, 48</sup>.

El índice de performance miocárdico, creado por Tei y col. en 1995, es un método no invasivo, útil, fácil, reproducible y de valoración global de la función

miocárdica, tanto sistólica como diastólica<sup>21-23</sup>, el cual podría detectar alteraciones precoces que se producen en la hipertensión arterial y sería de utilidad para determinar los beneficios a corto plazo de los antihipertensivos. El reconocimiento precoz de la disfunción miocárdica es de crucial importancia ya que más allá de disminuir los niveles de presión arterial y la postcarga, iniciar tratamiento precoz con IECA o BRA podría proteger y mejorar la función miocárdica global, razón por la que se haría necesaria la evaluación periódica de la función sistólica y diastólica a través del índice de performance miocárdico con el objeto de guiar las intervenciones terapéuticas a fin de prevenir el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, la presencia de daño de órgano blanco y mejorar la supervivencia<sup>44, 47, 48</sup>.

Se sabe que los valores normales del índice de performance miocárdico son de  $0.39 \pm 0.05$ <sup>11, 17, 21-23</sup> y que en pacientes con hipertensión arterial podría estar elevado y se incrementaría en presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción tanto sistólica como diastólica<sup>41-48</sup>. Al inicio del tratamiento antihipertensivo, el índice de performance miocárdico (IPM) en todos los pacientes hipertensos fue de  $0.53 \pm 0.04$  y luego de tres meses  $0.44 \pm 0.05$ , evidenciándose reducción significativa. Respecto a sus componentes, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI) disminuyó significativamente desde  $81.3 \pm 5.7$ ms a  $64.4 \pm 7.5$ ms, el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI) se redujo en forma no significativa desde  $63.6 \pm 6.4$ ms hasta  $62.3 \pm 7.4$ ms y el tiempo de eyección (TE) aumentó significativamente desde  $274.7 \pm 8.5$  a  $289.8 \pm 10.2$ ms. Nuestros hallazgos coinciden con lo establecido en la literatura. Andersen y col<sup>42</sup> reportaron en 45 pacientes hipertensos sin complicaciones valores de IPM de  $0.51 \pm 0.17$ , y de sus componentes TRI en  $76 \pm 28$ ms, TCI  $62 \pm 19$ ms y TE  $281 \pm 35$ ms. Mishra<sup>47</sup> al estudiar 820 pacientes hipertensos no complicados encuentra valores de IPM de  $0.44 \pm 0.17$  y TE de  $293 \pm 32$ ms.

Otros factores como la presencia de disfunción diastólica pura, senectud e hipertrofia ventricular izquierda podrían alterar el índice de performance miocárdico incrementando sus valores. Fernández<sup>45</sup> en un estudio realizado en 56 pacientes hipertensos con disfunción diastólica pero sin hipertrofia ventricular izquierda encuentra valores de IPM de  $0.47 \pm 0.13$ , TRI  $111 \pm 25$ ms, TCI  $87 \pm 23$ ms y TE  $315 \pm 29$ ms. Además, Masugata<sup>46</sup> evaluó el IPM en 502 pacientes hipertensos de 50 a 96 años, con el fin de determinar si la edad aumentaba sus valores; entre los pacientes hipertensos de 50 a 89 años no hubo diferencia significativa obteniéndose valores de IPM de  $0.37 \pm 0.18$ , pero en los pacientes hipertensos de 90 a 96 años el IPM se

incrementó significativamente a  $0.44 \pm 0.12$ .

La presencia de hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes hipertensos incrementa los valores del índice de performance miocárdico. Así, Ikeda et al<sup>41</sup> en un estudio realizado en 185 pacientes hipertensos encuentran valores de IPM de  $0.40 \pm 0.13$  y TRI de  $79.7 \pm 15.3$ ms en los pacientes sin hipertrofia ventricular izquierda (HVI), mas este valor aumenta significativamente entre aquellos que tenían HVI, alcanzando IPM de  $0.51 \pm 0.15$  y TRI de  $91.1 \pm 19.9$ ms. Asimismo Yilmaz<sup>43</sup> encuentra IPM de  $0.56 \pm 0.11$  en 17 pacientes hipertensos sin complicaciones, pero en 47 pacientes hipertensos con HVI asociada el valor de IPM aumentó significativamente a  $0.68 \pm 0.19$ . Keser y col<sup>44</sup> reportaron en 22 pacientes hipertensos sin HVI valores de IPM de  $0.51 \pm 0.17$  y los de sus componentes el TRI en  $106 \pm 24$ ms, el TCI en  $85 \pm 24$ ms y el TE en  $320 \pm 42$ ms; no obstante, en 27 pacientes hipertensos con HVI los valores de IPM fueron  $0.68 \pm 0.18$  y los de sus componentes fueron: TRI  $134 \pm 22$ ms, TCI  $98 \pm 22$ ms y TE  $322 \pm 44$ ms. Por otro lado, Yakabe y col<sup>48</sup> en 30 pacientes hipertensos sin HVI encontraron IPM de  $0.40 \pm 0.12$  y TE de  $312 \pm 28$ ms, pero estos valores fueron mayores en los 25 pacientes hipertensos con HVI alcanzando valores de IPM de  $0.50 \pm 0.12$  y TE  $306 \pm 23$ ms.

Si bien los valores del índice de performance miocárdico, y de sus componentes (tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de contracción isovolumétrica y tiempo de eyección) obtenidos en nuestro estudio son semejantes a los valores obtenidos en pacientes hipertensos sin complicaciones; nosotros incluimos a 16 pacientes con diagnóstico electrocardiográfico de hipertrofia ventricular izquierda, lo cual podría haber elevado el valor del índice de performance miocárdico. Idealmente se debió haber excluido a este grupo de pacientes o realizar una subdivisión grupal que permita resultados más fidedignos.

Existen pocos estudios que muestren el efecto de los antihipertensivos sobre el índice de performance miocárdico. La mayoría de ellos han sido desarrollados en pacientes post infarto agudo de miocardio, encontrándose que al octavo día de tratamiento el índice de performance miocárdico se reduce, ya sea con IECA como perindopril<sup>92</sup> o BRA como irbersartan<sup>93</sup>. Moller et al<sup>94</sup> coincidieron en la reducción del índice de performance miocárdico luego de administrar captopril o losartan por tres meses a pacientes post infarto agudo de miocardio, aunque fue más evidente con la administración de captopril a dosis altas. Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados porque las dosis empleadas de 150 mg de captopril al día no son equivalentes a 50 mg diarios de losartan<sup>75-77</sup>.

En los pacientes que recibieron losartan el IPM se redujo significativamente desde  $0.52 \pm 0.04$  a  $0.42 \pm 0.05$  después de tres meses de tratamiento, siendo significativa la reducción del TRI desde  $80.4 \pm 6.5$  ms a  $61.4 \pm 6.8$  ms y el aumento del TE desde  $274.3 \pm 8.5$  ms a  $290.9 \pm 11.9$  ms, el TCI disminuyó no significativamente de  $62.2 \pm 5.9$  ms a  $61.8 \pm 7.8$  ms. Entre los pacientes tratados con enalapril el IPM disminuyó significativamente desde  $0.53 \pm 0.03$  a  $0.45 \pm 0.05$ , el TRI se redujo significativamente de  $82.3 \pm 4.6$  ms a  $67.4 \pm 7.02$  ms, el TCI disminuyó de manera no significativa de  $64.8 \pm 4.5$  ms a  $62.9 \pm 7.1$  ms y el TE se incrementó en forma significativa desde  $275.2 \pm 8.5$  ms a  $288.6 \pm 8.1$  ms.

Al comparar los valores del IPM según el tratamiento antihipertensivo, se encontró que no hubo diferencia significativa entre los grupos al inicio del estudio, aunque luego de tres meses, el IPM fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron losartan comparado con los que recibieron enalapril. Sin embargo, la reducción fue similar para ambos grupos. Si bien, el tratamiento con losartan fue más efectivo que enalapril en reducir los valores del índice de performance miocárdico y obtuvo reducción de al menos 0.1 en los valores del IPM, la diferencia entre ambos no fue significativa. Respecto a la variación de los componentes del IPM según el tratamiento recibido, no hubo diferencia significativa en la reducción del TCI y el TE, pero sí se evidenció que el TRI disminuyó significativamente en mayor medida en los pacientes que recibieron losartan comparado con enalapril.

Yakabe et al<sup>48</sup> encuentra que en pacientes hipertensos tratados al menos durante un año con BRA los valores de IPM fueron de  $0.42 \pm 0.15$ , y en los que recibieron IECA el IPM fue de  $0.44 \pm 0.22$ , sin diferencia significativa. No obstante, no se hizo un estudio prospectivo para evaluar el efecto antes y después del tratamiento, sino que fue una medida obtenida en un solo momento, dificultando la evaluación del efecto farmacológico sobre el índice de performance miocárdico.

Al respecto, Tan y col<sup>109</sup> evaluaron en 40 pacientes hipertensos el efecto del bloqueador de canales de calcio cilnidipino sobre el índice de performance miocárdico, constituyéndose en el primer estudio en usar el índice de performance miocárdico para evaluar el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la función del ventrículo izquierdo. El IPM al inicio del tratamiento fue  $0.46 \pm 0.10$  y al concluir dos meses de tratamiento disminuyó significativamente a  $0.40 \pm 0.11$ . En el análisis de los componentes del IPM, los valores de TCI fueron al inicio del tratamiento  $57.48 \pm 20.06$  ms y al final del mismo  $61.93 \pm 31.03$  ms, sin diferencia significativa; el TRI disminuyó significativamente de

$75.66 \pm 28.27$  ms a  $57.01 \pm 19.95$  ms y el TE aumentó en forma no significativa de  $288.04 \pm 27.63$  ms a  $293.80 \pm 24.27$  ms. Los autores concluyeron que el índice de performance miocárdico está alterado en pacientes hipertensos, incluso antes de que se desarrolle hipertrofia ventricular izquierda, convirtiéndolo en un parámetro de utilidad en la evaluación de la función global miocárdico; por otro lado se demostró que el tratamiento con cilnidipino redujo los valores del índice de performance miocárdico y por tanto, mejoró la función miocárdica. Asimismo, en este estudio, el principal componente involucrado en la modificación del índice de performance miocárdico fue el tiempo de relajación isovolumétrica, el cual se acortó.

En los últimos cinco años, se han desarrollado los estudios ONTARGET<sup>95,96</sup> que evalúa la efectividad de telmisartan y ramipril como monoterapia y la terapia combinada de los mismos en pacientes con alto riesgo de eventos vasculares y VALID<sup>97</sup>, el cual valorará la eficacia de valsartan en disfunción diastólica. Dentro de sus objetivos ambos estudios han contemplado el efecto de estos fármacos sobre la función miocárdica global. En los primeros resultados del estudio ONTARGET<sup>96</sup> publicados recientemente, no se encontró diferencia en el efecto antihipertensivo de telmisartan, ramipril o la combinación de ambos, ni tampoco en la presentación de eventos cardiovasculares durante cinco años de seguimiento. El efecto sobre el índice de performance miocárdico aún no ha sido publicado y se esperan sus resultados en el subestudio ecocardiográfico que se daría a conocer en el transcurso de este año.

Hasta el momento, sólo el estudio de Moller<sup>94</sup> ha planteado el término de efectividad en la reducción del índice de performance miocárdico cuando este alcanzó un descenso de aproximadamente 0.1, ya que se asoció a reducción del riesgo cardiovascular en 75% a 90%. Este trabajo fue realizado en 225 pacientes con infarto agudo de miocardio, de los cuales 113 recibieron losartan a dosis 50mg/d y 112 captopril a dosis altas, es decir 50mg c/8 horas, evaluándose el índice de performance miocárdico luego de tres meses de tratamiento. Se encontró que el IPM disminuyó significativamente en el grupo que recibió losartan (de  $0.59 \pm 0.13$  a  $0.55 \pm 0.15$ ) y en los pacientes que recibieron captopril (de  $0.62 \pm 0.15$  a  $0.55 \pm 0.13$ ), sin diferencia entre los grupos. Asimismo, el promedio de reducción del IPM fue de  $-0.03 \pm 0.14$  en los pacientes que recibieron losartan y de  $-0.08 \pm 0.14$  en los pacientes que recibieron captopril, con diferencia significativa favorable a captopril; no obstante se han cuestionado estos hallazgos por no ser equivalentes las dosis administradas y porque los valores del índice de performance miocárdico fueron más altos entre

quienes recibieron captopril comparado con losartan, haciéndose más notable la reducción.

En nuestro estudio, el tratamiento antihipertensivo administrado durante tres meses fue efectivo en la reducción del índice de performance miocárdico en el 63% del total de pacientes (43/68). Al comparar la efectividad en ambos grupos de tratamiento, se evidenció que la efectividad en la reducción del IPM se logró en 23 pacientes que recibieron losartan (68%) y en 20 pacientes a quienes se les administró enalapril (59%); si bien el porcentaje de pacientes en quienes se logró efectividad fue mayor en el grupo que recibió losartan, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

## CONCLUSIONES

El IPM se encuentra alterado en pacientes hipertensos, encontrándose valores de  $0.53 \pm 0.04$ .

El tratamiento antihipertensivo con losartan durante tres meses reduce significativamente los valores del IPM de  $0.52 \pm 0.04$  a  $0.42 \pm 0.05$ , con un promedio de reducción de  $0.1 \pm 0.04$ .

El tratamiento antihipertensivo con enalapril durante tres meses reduce significativamente los valores del IPM de  $0.53 \pm 0.03$  a  $0.45 \pm 0.04$ , con un promedio de reducción de  $0.08 \pm 0.03$ .

Al final de tres meses de tratamiento, los valores del IPM fueron significativamente menores en los pacientes que recibieron losartan, comparado con enalapril.

Losartan alcanzó reducción de al menos 0.1 en los valores del IPM. No obstante, no hubo diferencia significativa en el grado de reducción del IPM.

El tiempo de relajación isovolumétrica es el principal componente involucrado en la reducción del índice de performance miocárdico, pues se acorta significativamente con el tratamiento antihipertensivo, ya sea con losartan o enalapril, siendo la reducción significativamente más notable en los pacientes a quienes se les administró losartan, comparado con enalapril.

El tiempo de eyección aumentó significativamente con el tratamiento con losartan o enalapril, sin diferencia significativa.

El tiempo de contracción isovolumétrica descendió con ambos tratamientos en forma no significativa.

La efectividad en la reducción del índice de performance miocárdico se logró en 63% de los pacientes hipertensos estudiados, alcanzando el 68% entre los pacientes que

recibieron losartan y el 59% entre quienes recibieron enalapril, sin diferencia significativa entre los grupos.

Este estudio no demostró que el tratamiento antihipertensivo con losartan reduzca el índice de performance miocárdico con mayor efectividad que enalapril, no obstante fue evidente, aunque no significativamente, la tendencia a que la reducción fuera mayor con losartan, en relación a enalapril.

El índice de performance miocárdico constituye un método no invasivo útil en la evaluación de la función miocárdica global, tanto sistólica y diastólica que detecta los cambios anatómicos y funcionales precoces que se desarrollan en la hipertensión arterial. Asimismo, se modifica con el tratamiento antihipertensivo a corto plazo, como en este caso, luego de tres meses, lo cual sugiere que podría ser de utilidad en la evaluación periódica de los pacientes hipertensos.

## LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

En este estudio no se lograron controlar algunos factores que podrían haber elevado los valores iniciales del índice de performance miocárdico como edad mayor de 70 años, presencia de elevada proporción de pacientes con sobrepeso y presencia de hipertrofia ventricular izquierda en cerca del 25% de los pacientes hipertensos estudiados.

Hubiera sido preferente que todos los pacientes hipertensos tengan diagnóstico reciente y sin tratamiento antihipertensivo previo.

La consistencia del estudio podría haberse debilitado al tener las características de simple ciego, ya que en la práctica clínica habitual el investigador conoce el tratamiento recibido, aunque el médico cardiólogo que realizó la ecocardiografía doppler tisular desconocía los mismos.

Durante el proceso de recolección de la muestra se tuvo dificultades para obtener el segundo examen ecocardiográfico de control por falta de recursos económicos, lo que motivó a la prolongación del estudio, con el fin de obtener el número de pacientes requerido.

No hubo grupo placebo, por lo que no se puede determinar claramente si los cambios en el índice de performance miocárdico se debe sólo al efecto del tratamiento antihipertensivo con losartan o enalapril o, a la historia natural de la enfermedad. Sin embargo el uso de placebo en estas condiciones no sería ético.

**ANEXOS**  
**ANEXO 1**  
**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**“EFFECTIVIDAD DE LOSARTAN COMPARADO CON ENALAPRIL ADMINISTRADOS DURANTE TRES MESES EN LA REDUCCIÓN DEL ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO DE PACIENTES HIPERTENSOS”.**

**I. Datos generales:**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Historia Clínica : \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_  
Antecedentes Patológicos: \_\_\_\_\_  
Fecha de diagnóstico de HTA: \_\_\_\_\_ Fecha aprox. abandono del tto: \_\_\_\_\_  
Tratamiento antihipertensivo previo: \_\_\_\_\_  
Fecha de captación: \_\_\_\_\_ Fecha de estudio posterior: \_\_\_\_\_

**II. Hallazgos anormales en el electrocardiograma:** \_\_\_\_\_

**III. Esquema de tratamiento utilizado:**

a) Losartan ( ) b) Enalapril ( )

**IV. Datos al ingreso al estudio:**

a) Niveles de presión arterial: PAS : \_\_\_\_\_ PAD: \_\_\_\_\_  
b) Variables ecocardiográficas:  
MPI : Índice de performance miocárdico o Índice de Tei = \_\_\_\_\_  
ICT (ms) : Tiempo de contracción isovolumétrica = \_\_\_\_\_  
EJT (ms): Tiempo de eyección: \_\_\_\_\_  
IRT (ms): Tiempo de relajación isovolumétrica: \_\_\_\_\_  
FE : \_\_\_\_\_

**VI. Datos durante los controles mensuales del paciente:**

a) Niveles de presión arterial a las cuatro semanas de tratamiento:  
PAS : \_\_\_\_\_ PAD: \_\_\_\_\_  
b) Niveles de presión arterial a las ocho semanas de tratamiento:  
PAS : \_\_\_\_\_ PAD: \_\_\_\_\_  
c) ¿Hubo incremento de dosis del fármaco? Sí ( ) No ( )

**VII. Datos al concluir el estudio, luego de 3 meses:**

a) Niveles de presión arterial: PAS : \_\_\_\_\_ PAD: \_\_\_\_\_  
b) Variables ecocardiográficas:  
MPI : Índice de performance miocárdico o Índice de Tei = \_\_\_\_\_  
ICT (ms) : Tiempo de contracción isovolumétrica = \_\_\_\_\_  
EJT (ms): Tiempo de eyección: \_\_\_\_\_  
IRT (ms): Tiempo de relajación isovolumétrica: \_\_\_\_\_

**VII. Observaciones:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calvo CG. Concepto, clasificación y diagnóstico de la hipertensión arterial. EN: Ramiro M, Harsabe J, Lifsbitz A, López J, Ed. El Internista. México: Mc Graw – Hill Interamericana; 2002: 218 – 224.
2. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 201 – 259.
3. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629 – 1641.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure (JNC – VII). *JAMA* 2003; 289: 2560 – 2572.
5. Wachtell K, Smith G, Gerds E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2000; 85: 466 – 472 .
6. Kahan T, Bergfeldt L. Left ventricular hypertrophy in hypertension: its arrhythmogenic potential. *Heart* 2005; 91: 250 – 256.
7. González A, López B, Díez J. Myocardial fibrosis in arterial hypertension. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 ( Suppl D ) : D18 – D22.
8. Mancia G, Scopelliti F, Grassi G. Hypertension and the heart. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 198 – 202.
9. Wachtell K, Rokkedal J, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, Smith G. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (The LIFE Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 54 – 60.
10. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin–angiotensin–aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:H 435–H 446.
11. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 368 – 373.
12. Kitzman DW. Diastolic Heart Failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 17 – 27.
13. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. *Eur Heart J* 2003; 24: 320 – 328.
14. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic Heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3: 1 – 14.
15. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacrétaez E, Allemann Y. Diastolic dysfunction in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 106 – 113.
16. Plana J, Poblet T, Sobrino J, Pou G, Felip A, Modol J, et al. Prevalencia de disfunción diastólica en los pacientes hipertensos de nuevo diagnóstico y sin tratamiento. *Hipertensión* 2006; 23: 49 – 53.
17. Slama M, Maizel J. Echocardiographic measurement of ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 241 – 248.
18. Bountiokos M, Schinkel A, Bax JJ, Lampropoulos S, Poldermans D. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 2006; 151: 1323.e7 – 1323.e12.
19. Galderisi M, Caso P, Severino S, Petrocchi A, DE Simone L, Izzo A, et al. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Hypertension* 1999, 17 : 685 – 693
20. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test – retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 424 – 430.
21. Tei C. New non – invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135 – 136.
22. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357 – 366.
23. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Non – invasive Doppler derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Ecocardiography* 1997; 10: 169 – 178.
24. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed – wave tissue doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20 (6): 503 – 510.
25. Voon WC, Su HK, Yen HW, Lin TH, Lai WT, Sheu SH. Left ventricular Tei index: Comparison between flow and tissue doppler analyses. *Echocardiography* 2005; 22: 730 – 735.
26. Su HM, Lin TH, Voon WC, Lee KT, Chu CS, Yen HW, et al. Correlation of Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography with invasive measurements of left ventricular performance. *Echocardiography* 2007; 24: 252 – 257.
27. Bastidas R, Pinto J. Comparación del índice e performance miocárdico por Doppler pulsado de flujo y Doppler pulsado tisular. *Revista Peruana de Cardiología* 2007; XXXIII: 4 – 14.
28. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Value of measuring myocardial performance index by tissue doppler echocardiography in normal and diseased heart. *Jpn Heart J* 2003; 44: 403 – 416.
29. Pellett AA, Tolar WG, Merwin DG, Kerut EK. The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography* 2004; 21: 669 – 672.
30. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol* 2005; 48: 52 – 58.
31. Tei C, Dujardin KS, Hodge, DO, Kyle RA, Tajik J, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658 – 664.
32. Schwammenthal E, Addler Y, Amichai K, Sagie A, Behar S, Hod H, et al. Prognostic value of global myocardial performance index in acute myocardial infarction. *CHEST* 2003; 124: 1645 – 1651.
33. Bruch C, Schwermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar. Tei index in patients with mild – moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1888 – 1895.
34. Ärnlov J, Ingelsson E, Risérus U, Andrén B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler – derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart J* 2004; 25: 2220 – 2225.
35. González J, Prohías J, Anello H, Rodríguez L. Índice de Tei, nuevo indicador doppler para el estudio de la insuficiencia cardíaca. *Rev Cubana Med* 2004; 43(4): 214 – 220.
36. Dujardin KS, Tei C, Cheng T, Hodge D, Rossi A, Seward J. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82 : 1071 – 1076.
37. Bruch C, Schermund A, Dages N, Katz M, Bartel T, Erbel R. Tei – index in symptomatic patients with primary and secondary mitral regurgitation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 101 – 110.
38. Palmieri V, Russo C, Palmieri E, Arezzi E, Pezzullo S, Minichiello S, et al. Isolated left ventricular diastolic dysfunction: implications for exercise left ventricular performance in patients without congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiography* 2006; 19: 491 – 498.
39. Rahmann A, Hui W, Dsebissowa F, Schubert S, Hübler M, Hetzer R, lange P. Comparison of the tissue Doppler – derived left ventricular tei index to that obtained by pulse – Doppler in patients with congenital and acquired heart disease. *Pediatr Cardiol* 2005;

- 26: 391 – 395.
40. Murphy GS, Marymont JH, Szokol JW, Avram MJ, Vender JS. Correlation of the myocardial performance index with conventional echocardiographic indices of systolic and diastolic function: a study in cardiac surgical patients. *Echocardiography* 2007; 24: 26 – 33.
  41. Ikeda Y, Kobayashi K, Satomi S, Shirotani T, Kuniyoshi T, Nakatani M, et al. Relationship between left ventricular geometry and the Tei index in patients with hypertension. *Am Heart J* 1999; 12: 189A, poster n° E022.
  42. Andersen NH, Poulsen SH, Helleberg K, Ivarsen P, Knudsen ST, Mogensen CE. Impact of essential hypertension and diabetes mellitus on left ventricular systolic and diastolic performance. *Eur J Echocardiography* 2003; 4: 306 – 312.
  43. Yilmaz R, Sevdaliveva T, Unlu D, Ulucay A. The effect of left ventricular geometry on myocardial performance index in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 217 – 22.
  44. Keser N, Yildiz S, Kurtog N, Ismet D. Modified Tei index: a promising parameter in essential hypertension? *Echocardiography* 2005; 22: 296 – 304.
  45. Fernandes JM, Romao BO, Rivera IR, Mendonca MA, Moises VA. Myocardial performance index in hypertensive patients with isolated diastolic dysfunction: Comparison between conventional pulse wave Doppler and tissue Doppler. *Eur J Echocardiography* 2006; 7 (Suppl): S168, poster n° 970.
  46. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, et al. Cardiac function as assessed by echocardiography in the oldest old  $\geq$  90 years of age. *Int Heart J* 2007; 48: 497 – 504.
  47. Mishra RK, Kiser JR, Palmieri V, Roman MJ, Galloway JM, Fabsitz RR, et al. Utility of the myocardial performance index in a population with high prevalence of obesity, diabetes, and hypertension: The Strong Heart Study. *Echocardiography* 2007; 24: 340 – 347.
  48. Yakabe K, Ikeda S, Naito T, Yamaguchi K, Iwasaki T, Nishimura E, et al. Left ventricular mass and global function in essential hypertension after antihypertensive therapy. *J Int Med Res* 2000; 28: 9 – 19.
  49. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004; 95: 135 – 143.
  50. Baykan M, Erem C, Erdogan T, Ersöz HO, Gedikli O, Korksmaz L, et al. Assessment of left ventricular diastolic function and the Tei index by tissue Doppler imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 483 – 488.
  51. Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29: 897 – 903.
  52. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B, Brodin LA, Lind B, Barany P, et al. Left ventricular in patients with chronic kidney disease evaluated by color tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 125 – 132.
  53. Torres – Rojo YI, Gutiérrez – Bernal JL, Castillejos – Zenteno CF, Macías – León C, Viveros – Rentarúa E. Índice de funcionamiento miocárdico global con ecocardiografía doppler en pacientes con sepsis. *Rev Méx Cardiol* 2005; 16: 60 – 64.
  54. Vásquez – Blanco M, Roisinblit J, Grosso O, Rodríguez G, Robert S, Berensztein CS, et al. Disminución de la función del ventrículo izquierdo en la hipertensión inducida por la gestación. *Am J Hypertens* (Ed. Esp) 2001; 14: 271 – 275.
  55. Van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 82 – 91.
  56. Brilla CG. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 324 – 331.
  57. Devereux RB, Wachtell K, Gerdtz E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 202: 2350 – 2356.
  57. Trenkwalder P. Preventing the cardiovascular complications of hypertension. *Eur Heart J Supplements* 2004; 6 (Supplement H): H37 – H42.
  58. Bishop T, Figueredo VM. Hypertensive therapy: attacking the renin – angiotensin system. *West J Med* 2001; 175: 119 – 124.
  59. Wong J, Patel RA, Kowey PR. The clinical use of angiotensin – converting enzyme inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 116 – 130.
  60. Heagerty AM. Effect of AT1 – receptor blockade on cardiovascular structure and function. *Eur Heart J Supplements* 2004; 6 (Suppl H): H17 – H21.
  61. Rullope LM, Rosei EA, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, et al. Angiotensin receptor blockers: Therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196 – 209.
  62. Maggioni AP. Efficacy of angiotensin receptor blockers in cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20: 295 – 308.
  63. Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2005; 18: 720 – 730.
  64. Appel GB, Appel AS. Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 105 – 115.
  65. Sleight P. The renin – angiotensin system: a review of trials with angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocking agents. *Eur Heart J Supplements* 2002; 4 (Suppl A): A53 – A57.
  66. Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega - trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am Heart J* 2004; 148: 747 – 754.
  67. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 326 – 341.
  68. Klingbeil AU, Schneider M, Markus P, Messerli FH, Scmieder RE. A meta – analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41 – 46.
  69. Cardona – Muñoz EG, Ayub – Ayala M, Delgado – Hurtado JM, Armendáriz – Borunda J, Rincón – Sánchez AR, Galván – Ramírez ML, et al. Efectos estructurales y funcionales del bloqueo selectivo del receptor AT1 de angiotensina II en pacientes hipertensos. *Rev Mex Cardiol* 2006; 17: 83 – 87.
  70. Willenheimer R. Angiotensin receptor blockers in heart failure after ELITE II trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 1468 – 1471.
  71. Urata H, Arakawa K. Angiotensin II – forming systems in cardiovascular diseases. *Heart Fail Rev* 1998; 3: 119 – 124.
  72. Tang WHW, Vagelos RH, Yee YG, Benedict CR, Willson K, Liss CL, et al. Neurohormonal and clinical responses to high – versus low – dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 70 – 78.
  73. Byyny RL, Merrill DD, Bradstreet TE, Sweet CS. An inpatient trial of the safety and efficacy of losartan compared with placebo and enalapril in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 313 – 319.
  74. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl 1): S73 – S86.
  75. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 797 – 814.
  76. Johnston CI. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan.

- Lancet 1995; 346: 1403 – 1407.
77. Huang CM, Young MS. Long – term survival of non – elderly patients with severe heart failure treated with angiotensin – converting enzyme inhibitors: assessment of treatment with captopril and enalapril survival study (ACCESS). *Circ J* 2002; 66: 886 – 890.
  78. Warner JG, Metzger C, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1567 – 1572.
  79. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491 – 1498.
  80. Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Beevers G, De faire U, Fyhrquist F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995 – 1003.
  81. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002; 144: 1057 – 1064.
  82. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Maisadi M, et al. Effects of angiotensin II receptor blockade – based therapy with losartan on left ventricular hypertrophy and geometry in previously treated hypertensive patients. *Blood Press* 2006; 15: 107 – 115.
  83. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747 – 752.
  84. Konstam MAS, Patten Rd, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman Sm et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000; 139: 1081 – 7.
  85. Pitt B, Poole – Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582 – 1587.
  86. Ittka T, Per O, Jensen H. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343 – 1351.
  87. Lang RM, Elkayam FU, Yellen LG, Krauss D, McKelvie RS, Vaughan DE, et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 983 - 991.
  88. Avanza AC, El Aouar LM, Mill JG. Reduction in left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with enalapril, losartan or the combination of enalapril and losartan. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74: 111 – 117.
  89. Uribe JD, Hernández M, Guevara J, Segura X. Losartan versus enalapril en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial sistémica. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74: 192 – 199.
  90. Onodera H, Matsunaga T, Tamura Y, Maeda N, Higuma T, Sasaki S. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 689.e11 – 689.e16.
  91. Nearchou S, Nearchou MD, Tsakiris TK, Lolaka MD, Zarcos I, Skoufas DP, et al. Influence of perindopril on left ventricular global performance during the early phase of inferior acute myocardial infarction: assessment by Tei index. *Echocardiography* 2003; 319 - 327.
  92. Nearchou NS, Tsakiris AK, Lolaka MD, Karatzis EN, Tsiafoutis IN, Flessa CD, et al. Influence of angiotensin II receptors blocking on overall left ventricle's performance of patients with acute myocardial infarction of limited extent: Echocardiographic assessment. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 191 – 198.
  93. Moller JE, Dahlström Ulf, Gotzche O, Lahiri A, Skagen K, Andersen GD, et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the optimal trial in myocardial infarction with angiotensin II antagonist losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy. *Am Heart J* 2004; 147: 494 - 501.
  94. Sleight P. PROGRESS beyond HOPE and LIFE: The ONTARGET trial programme. *Eur Heart J Supplements* 2003; 5 (Suppl F) : F40 – F47.
  95. The ONTARGET investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547 – 1559.
  96. Janardhanan R, Daley WL, Naqvi TZ, Mulvagh SL, Aurigemma G, Zile M, et al. Rationale and design: The valsartan in diastolic dysfunction (VALIDD) trial: evolving the management of diastolic dysfunction in hypertension. *Am Heart J* 2006; 152: 246 – 252.
  97. Piñero D, Bustamante M, Migliore R, Guevara E, Roisinblit J, Ed. *Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005: 129 – 167, 219 – 315, 959 – 966).
  98. Ríos JJ, Romero R. Determinación de la presión de llenado ventricular izquierdo por doppler tisular en pacientes con disfunción cardíaca sistólica y diastólica. *Revista Peruana de Cardiología* 2007; XXXIII: 16 – 19.
  99. Laporte R. Extrapolación de los resultados de ensayos clínicos a la práctica habitual. EN: *Principios básicos de la investigación clínica*. Barcelona 2004; 61 – 78. [http:// www. lcf.uab.es/libre/libre.htm](http://www.lcf.uab.es/libre/libre.htm)
  100. Organización Mundial de la Salud. Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con sujetos humanos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1996 (publicación OMS N° 563).
  101. Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity. *Q J Med* 2006; 99: 563 – 579.
  102. Spencer KT, Kirkpatrick JN, Mor – Avi V, Decara JM, Lang RM. Age dependency of the Tei index of myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 350 – 352.
  103. Nada T, Fukuda N, Yamaguchi Y, Shinohara H, Sakabe K, Morishita S, et al. Age – related changes in cardiac performance index (TEI index) with special reference to the difference between the ventricles. *J Cardiol* 2007; 49: 337 – 344.
  104. Meredith P. Modern strategies in hypertension management. *Eur Heart J Supplements* 2004; 6 (Supplement H): H23 – H29.
  105. Wu SCh, Liu ChP, Chiang HT, Lin SL. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents: losartan, amlodipine and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2004; 19: 13 – 18.
  106. Conlin PR, Spencer JD, Williams B, Ribeiro AB, Saito I, Bendict C, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000; 355: 1582 – 1587.
  107. Cuspidi C, Muiesan NL, Valagussa L, Salvetti M, Di Baggio C, Agabiti – Rosei et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293 – 2300.
  108. Tan HW, Li L, Zhang W, Ma ZY, Zhong XZ, Zhang Y. Effect of cilnidipine on left ventricular function in hypertensive patients as assessed by tissue doppler Tei index. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 618 – 624.