farmacología Cardiovascular 54

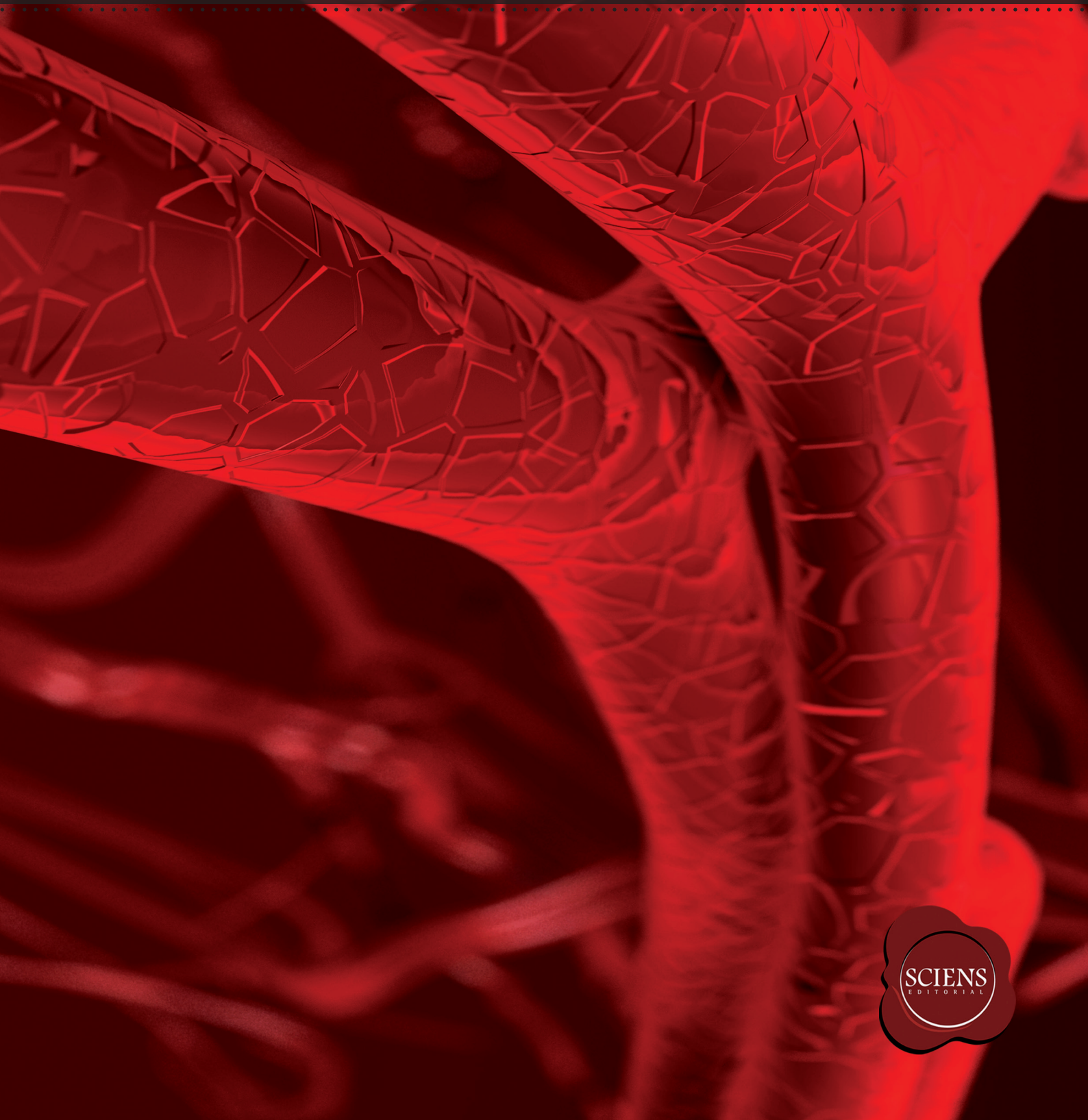
Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 18 | N° 54 | SEGUNDA ETAPA | JULIO DE 2022

ISSN 2344-9799

Fármacos para la enfermedad de Chagas, diferencias económicas en el tratamiento de acuerdo con las fases de la enfermedad
Dr. Ezequiel J. Zaidel

Mediciones hemodinámicas centrales en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

Dr. Pedro Forcada



SCIENS EDITORIAL

Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Sumario

Artículos y revisiones

5 | Fármacos para la enfermedad de Chagas, diferencias económicas en el tratamiento de acuerdo con las fases de la enfermedad
Dr. Ezequiel J. Zaidel

10 | Mediciones hemodinámicas centrales en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial
Dr. Pedro Forcada

Director
Luis María Zieher

Director Asociado
Pablo Terrens

Editores
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel
Héctor Alejandro Serra

Asesora científica
Carol Kotliar

Consejo científico asesor
Alberto Carli
Alberto Gallo
Alejandro Hita
Beatriz Kennel
Belisario E. Fernández
Branco Mautner
Camilo Lis
Claudio Bellido
Cristina Arranz
Daniel Cragnolino
Daniel Grassi
Darío Scublinsky
Domingo Turri
Edmundo Cabrera Fischer
Flavio M. Devoto
Francisco J. Stéfano
Gabriel Waisman
Hernán Gómez Llambí
Inés Bignone
Jorge González Zuelgaray
Jorge Toblli
José Navia
Juan Manuel Telayna
Laura R. Guelman
Luis Cicco
Marcelo A. Estrín
Marcos Marín
Mario Bendersky
Martín O´Flaherty
Noemí Cacace Linares
Oscar Iavicoli
Pedro Lipszyc
Ricardo Bolaños
Roberto Peidró
Rodolfo Martín
Rubén Ianantuonno
Sebastián Ameriso
Sergio Perrone
Silvia B. Zieher

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en cáracter individual e independiente.
El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista ***Farmacología Cardiovascular***, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.
La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.
Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.
Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista ***Farmacología Cardiovascular*** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Fecha de recepción: 17 de marzo de 2022 // **Fecha de aceptación:** 3 de mayo de 2022

Fármacos para la enfermedad de Chagas

Diferencias económicas en el tratamiento de acuerdo con las fases de la enfermedad

Dr. Ezequiel J. Zaidel

Médico cardiólogo.
Docente de farmacología. Universidad de Buenos Aires.
Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes
1ra Cátedra de Farmacología, FMED, Universidad de Buenos Aires (UBA).
contacto: ezaidel@fsg.edu.ar

Resumen

La enfermedad de Chagas es una enfermedad desatendida. El costo del tratamiento antiparasitario durante la fase aguda o la fase crónica sin patología demostrable es muy bajo (70 dólares, única vez) en comparación con el tratamiento de las complicaciones crónicas cardíacas, neurológicas, trombóticas, y digestivas.

Palabras clave

Enfermedad de Chagas – Costos – Costo-efectividad – Insuficiencia cardíaca.

Introducción y objetivos

La Enfermedad de Chagas es considerada en la actualidad la más desatendida de todas las enfermedades tropicales desatendidas (1). Hace ya varios años que esta enfermedad fue clasificada en una fase aguda, una crónica sin patología demostrada, y una crónica con compromiso cardíaco principalmente (2).

El objetivo de esta revisión fue analizar cuál es el impacto económico comparativo del tratamiento de las diferentes fases de la enfermedad de Chagas.

Métodos

Realicé una revisión no estructurada en la literatura acerca de los tratamientos indicados a sujetos con enfermedad de Chagas, y los mismos fueron estratificados en función del estadio de la enfermedad, el número de

Zaidel Ezequiel José. "Fármacos para la enfermedad de Chagas, diferencias económicas en el tratamiento de acuerdo con las fases de la enfermedad". Farmacología Cardiovascular 2022;54:5 -8.

sujetos estimados en dicho estadio, el costo del tratamiento (costo estimado), y la duración del mismo. Para el análisis de costos se realizó una búsqueda en sitios web actuales de costo directo de tratamiento, sin subvención.

Resultados

Todos los pacientes supervivientes a la fase aguda, la cual es usualmente inadvertida, pasan a un estadio crónico sin patología evidenciable en los estudios de imágenes.

El tratamiento durante dichas fases consta de un antiparasitario, que puede ser Benznidazol o Nifurtimox, el cual tiene una duración máxima de 60 días y un costo de aproximadamente 70 dólares (considerado al costo directo en Argentina en 2022), una única vez en la vida, y los estados o prestadores de salud suelen financiar el tratamiento. Unos 5 millones de sujetos se encuentran a nivel global en dicha situación, pero menos del 1 % accede al diagnóstico y tratamiento apropiado. De ellos, el país con mayor cantidad de sujetos candidatos a recibir estos tratamientos se encuentra en Argentina (según estimaciones de la OMS, 1.7 millones) (2). Un dato interesante es que en la actualidad se está evaluando que el tratamiento con menor dosis o por menor tiempo podría ser igualmente efectivo.

En el otro extremo se encuentran aproximadamente 100.000 sujetos que viven con una cardiopatía crónica de Chagas. En ellos, los tratamientos son fármacos para la insuficiencia cardíaca crónica (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, beta bloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, digoxina, fármacos utilizados durante las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda (diuréticos, inotrópicos, soporte respiratorio y hemodinámico, asistencia ventricular) medicamentos antiarrítmicos (principalmente amiodarona) y antitrombóticos (anticoagulantes orales o parenterales), y dispositivos cardíacos implantables (marcapasos, desfibriladores). Algunos de los fármacos más recientemente introducidos en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca demostraron similar eficacia en sujetos con y sin enfermedad de Chagas (ivabradina, antagonistas del receptor de angiotensina y de neprilisina, inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 renal) y son actualmente recomendados en forma rutinaria (3).

El costo mensual del tratamiento de sujetos con cardiopatía es ampliamente superior a 70 dólares y en vez de ser por única vez, es a largo plazo. Dentro de ese costo, algunas variables son menos frecuentes, pero implican gastos descomunales, tal es el caso de las hospitalizaciones, las cirugías (implante de dispositivos, ablación de arritmias), e incluso el trasplante cardiaco.

Como ejemplo, un trasplante cardiaco tiene un coste estimado de 130 mil dólares, sin contar el coste del tratamiento inmunosupresor posterior y la sobrevida baja (aproximadamente 50 % a 10 años) (4).

En la tabla 1 se describen las diferencias económicas en los tratamientos de la enfermedad de Chagas de acuerdo con la fase de la enfermedad.

Discusión y conclusiones

Dado que se estima que alrededor de 30% de los pacientes desarrollarán compromiso cardíaco, se debe intensificar la pesquisa, principalmente en países-regiones endémicas, así como en países no endémicos en sujetos provenientes de áreas endémicas. Diferentes barreras impiden un acceso apropiado al diagnóstico y al tratamiento y fueron descriptas para países endémicos y no endémicos (5).

La pandemia por COVID-19 ha sido especialmente dificultosa para los pacientes con Enfermedad de Chagas, ya que son un grupo de riesgo sub-diagnosticado y el impacto económico negativo de la pandemia afectó particularmente a los sujetos de menos recursos dificultando aún más el acceso a los tratamientos (6).

Poniendo de lado los beneficios médicos, psicológicos, y sociales, y sin realizar análisis más complejos de costo-efectividad, parece obvio que diagnosticar y tratar a la enfermedad de Chagas en las fases aguda y crónica sin patología demostrable es rentable.

Tabla 1

Coste del tratamiento de la enfermedad de Chagas en función de la fase de la enfermedad y la duración.

Fase	Sujetos estimados	Tratamiento	Duración	Costes
Aguda	10.000 anuales	Benznidazol o Nifurtimox	60 días	70 dólares única vez
Crónica sin patología demostrada	5 millones	Benznidazol o Nifurtimox	60 días	70 dólares única vez
Crónica sin patología demostrada en mayores de 50 años	1 millón	-	-	-
Crónica con cardiopatía	100.000	iECA, ARA2, BB, Digoxina	Crónico	10 dólares cada mes
		ivabradina, ARNI, SGLT2i	Crónico, en pacientes seleccionados	100 dólares cada mes
		Amiodarona	Crónico, en la mayoría de los pacientes	10 dólares cada mes
		Marcapasos	Única vez	Más de 1000 dólares, única vez
		Desfibrilador	Única vez	más de 1000 dólares, única vez
		Fármacos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada	Al menos una vez	Más de 2000 dólares, al menos una vez

		Anticoagulantes	Crónico, en pacientes seleccionados	10 a 100 dólares cada mes
		Ablación de arritmias	Única vez, pacientes seleccionados	más de 1000 dólares, única vez
		Trasplante cardíaco	Única vez, pacientes seleccionados	Más de 100.000 dólares, única vez
Crónica con compromiso neurológico	<10.000	Fármacos para el tratamiento hospitalario del ACV	Única vez, pacientes seleccionados	Más de 2000 dólares, al menos una vez
Crónica con eventos trombóticos	<10.000	Fármacos para el tratamiento hospitalario de ETEV	Única vez, pacientes seleccionados	Más de 2000 dólares, al menos una vez
Crónica con patología gastrointestinal	<10.000	Fármacos para la motilidad del tracto gastrointestinal	Crónico, en pacientes seleccionados	10 a 100 dólares cada mes
		Hospitalización y cirugías del tracto digestivo	Ùnica vez, pacientes seleccionados	Más de 2000 dólares, al menos una vez

Referencias bibliográficas

• 1. Zaidel EJ, Sosa Liprandi Á. Neglected of the neglected: Crude reality of Chagas disease. Desatendida de las desatendidas: cruda realidad de la enfermedad de Chagas. Medicina (Buenos Aires). 2021;81(4):675-676.

• 2. Echeverría LE, Marcus R, Novick G, et al. WHF IASC Roadmap on Chagas Disease. Glob Heart. 2020;15(1):26. Published 2020 Mar 30. doi:10.5334/gh.484.

• 3. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138(12): e169-e209. doi:10.1161/CIR.0000000000000599.

• 4. De: https://www.abc.es/sociedad/20140904/abci-precio-trasplantes-espana-201409031417.html. Fecha de acceso: 01-05-2022.

• 5. Miranda-Arboleda AF, Zaidel EJ, Marcus R, et al. Roadblocks in Chagas disease care in endemic and nonendemic countries: Argentina, Colombia, Spain, and the United States. The NET-Heart project. PLoSNegl Trop Dis. 2021;15(12): e0009954. Published 2021 Dec 30. doi:10.1371/journal.pntd.0009954.

• 6. Zaidel EJ, Forsyth CJ, Novick G, et al. COVID-19: Implications for People with Chagas Disease. Glob Heart. 2020;15(1):69. Published 2020 Oct 13. doi:10.5334/gh.891.

Fecha de recepción: 28 de abril de 2022 // **Fecha de aceptación:** 16 de mayo de 2022

Mediciones hemodinámicas centrales en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

Dr. Pedro Forcada
Doctor en Medicina.
Cardiólogo, especialista en Hipertensión Arterial y Mecánica Cardiovascular.
Profesor adscripto de la Universidad de Buenos Aires y asociado de la Universidad Austral y CEMIC. Buenos Aires.
Jefe del Laboratorio Vascular No Invasivo de Cardioarenales y DIM. Buenos Aires.
Miembro titular SAC, SAHA y Artery.
Expresidente Artery LATAM 2016-2018.
Correspondencia a: pforcada@gmail.com

Resumen

La Hipertensión Arterial (HTA) es una de las causas principales de invalidez y muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo, dado que es el principal factor de riesgo relacionado con las complicaciones cardiovasculares (CV) mayores como infarto de miocardio, accidente cerebral, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y renal.

La Rigidez Arterial parecería ser uno de los objetivos más atractivos al momento de detectar la enfermedad aterosclerótica en sus estadios más tempranos, ya que está a mitad de camino entre la evanescente disfunción endotelial y la presencia evidente de la enfermedad, como el remodelado y placas.

La Hemodinamia Central utilizando la Velocidad de la Onda del Pulso en varios territorios, la Presión Aórtica Central y los índices de Aumentación y Amplificación, ofrecen varias formas no invasivas, simples y precisas para evaluar el endurecimiento arterial, que está estrechamente ligado al comienzo de la hipertensión y su evolución.

La Rigidez Arterial varía según la edad y los patrones hemodinámicos centrales son muy diferentes cuando se compara un adolescente con hipertensión sistólica espúrea, un hombre adulto joven, una mujer post menopáusica o un anciano.

El diagnóstico preciso de HTA, definir el nivel de la enfermedad hipertensiva, y el proceso refinado de diagnóstico o la terapéutica, así como el cálculo del Riesgo Cardiovascular Global pueden obtenerse mediante el uso de la Hemodinamia Central, mucho mejor que con las tablas de cálculo de riesgo clínico e incluso, las determinaciones bioquímicas.

Palabras clave

Presión Aórtica Central – Rigidez Arterial – Velocidad de la onda del pulso – Índice de aumentación – Índice de amplificación – Hipertensión arterial.

Introducción

La Hipertensión Arterial es una de las causas principales de discapacidad y muerte en los países desarrollados y en vías de Desarrollo, y el factor de riesgo principal que lleva a la mayoría de las complicaciones cardiovasculares (CV) como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca y renal.

El diagnóstico de hipertensión parece ser simple y varias guías han sido escritas en todo el mundo durante los últimos 20 años para hacer fácil el diagnóstico de la enfermedad, establecer el riesgo y determinar el tratamiento.

No obstante, la hipertensión aún permanece largamente sin diagnóstico ni tratamiento en todo el mundo, especialmente en los países subdesarrollados, en los que es el factor de riesgo principal relacionado con las complicaciones CV mayores y aún, cuando parece estar controlada, una gran proporción de pacientes sufre complicaciones y permanecen en el alto riesgo, lo que se considera “riesgo residual”. Es urgente la toma de medidas para modificar esta situación (1).

Forcada Pedro. “Mediciones hemodinámicas centrales en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial”. Farmacología Cardiovascular 2022;54:10-14.

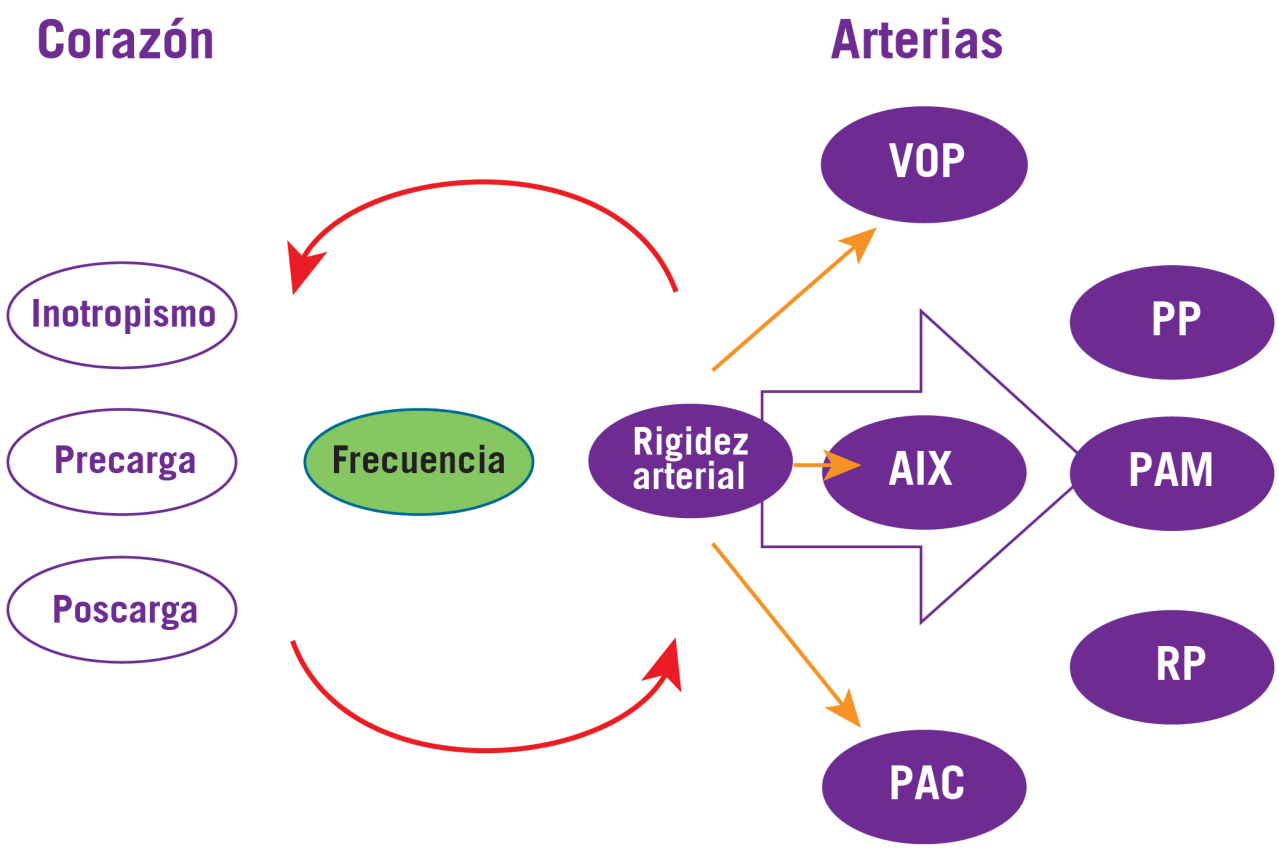
Sin contar los países desarrollados, la situación conocida como la "regla de las mitades" (la mitad de los pacientes no sabe que es hipertenso, la mitad que lo saben no están tratados y la mitad de los tratados están fuera de objetivo) revela una falta de alerta sobre la hipertensión como factor de riesgo CV y un inadecuado tratamiento y control, con la consecuente elevada frecuencia de morbilidad y mortalidad, ubicándose en el primer lugar dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) (1).

Aunque el diagnóstico de la hipertensión pareciera depender tan solo de la medición de la presión arterial, diagnosticarla y tratarla es mucho más difícil y la mortalidad parece depender más del compromiso aterosclerótico arterial que únicamente de los niveles de presión.

Desde las Guías Europeas de Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial de 2007, se incorporó la evaluación de las arterias como órgano blanco y marcador de riesgo CV, en el cálculo de riesgo CV global e investigaciones posteriores revelaron que tanto como

Figura 1

La rigidez arterial en contexto del aparato cardiovascular



Referencias

VOP: Velocidad de la onda del pulso
AIX: Índice de aumentación
PAC: Presión aórtica central
PP: Presión de pulso
PAM: Presión arterial media
RP: Resistencias periféricas

Modificado de referencia 6.

dos tercios de los pacientes asignados clínicamente a bajo riesgo tenían un compromiso vascular importante y esto determinaba un riesgo CV mayor (2).

El rol de la Rigidez Arterial y la hemodinamia central

El nivel de enfermedad aterosclerótica puede determinarse usando la función endotelial, como un marcador temprano, la rigidez arterial, el remodelado arterial y la presencia de placas ateroscleróticas, aun aquellas no significativas hemodinámicamente (3, 4).

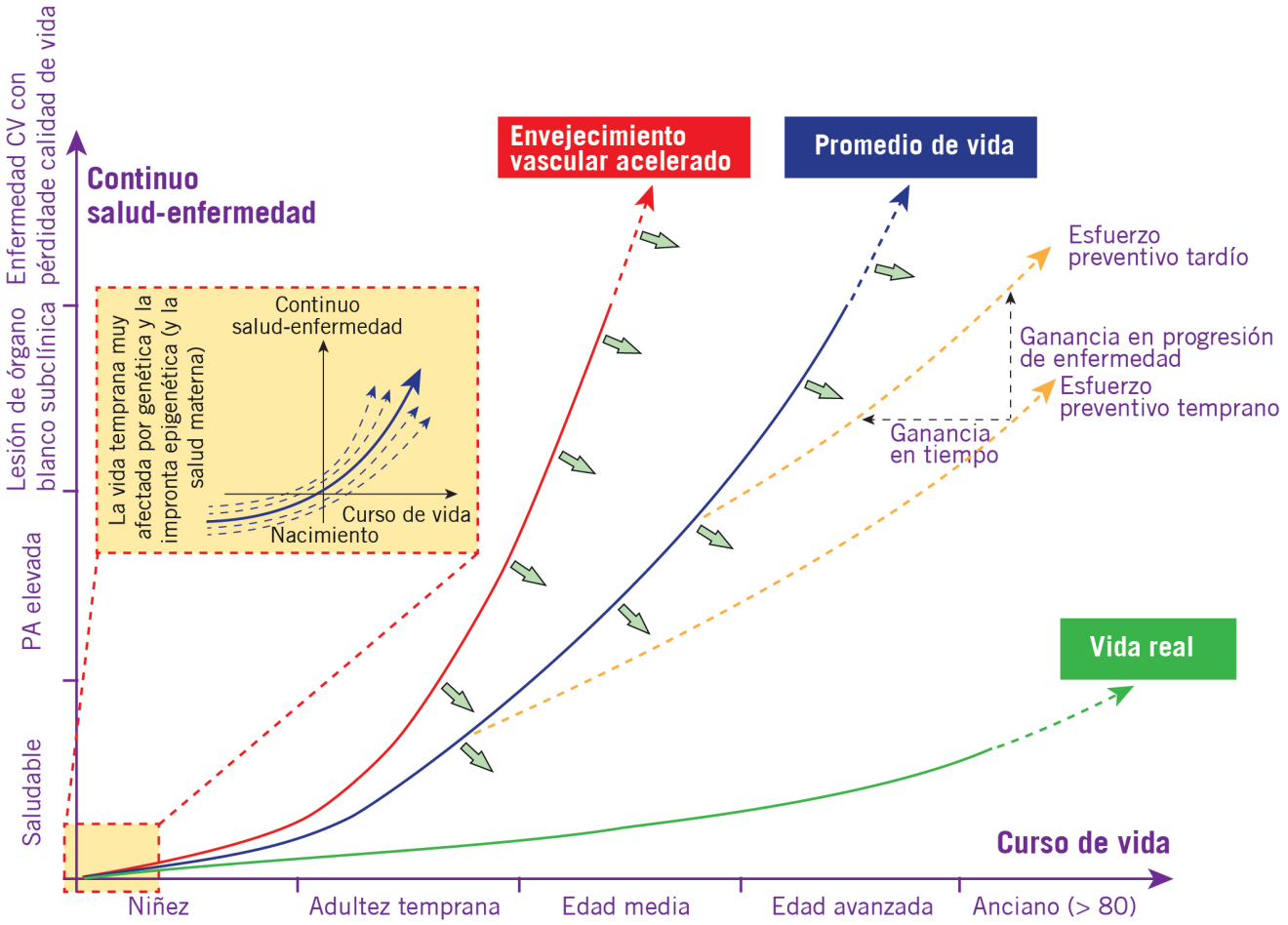
La Rigidez Arterial parece ser uno de los objetivos más atractivos al momento de detectar los estadios tempranos de la enfermedad aterosclerótica, ya que está en la mitad del camino entre la evanescente disfunción endotelial y la presencia evidente de enfermedad arterial como el remodelado o las placas.

La Hemodinamia Central utilizando la Velocidad de la Onda del Pulso en varios territorios, la Presión Aórtica Central y los índices de Aumentación y Amplificación, ofrecen varias formas no invasivas, simples y precisas para evaluar el endurecimiento arterial, que está estrechamente ligado al comienzo de la hipertensión y su evolución (5, 6) (Figura 1).

La Rigidez Arterial difiere de acuerdo con la edad y los patrones de Hemodinamia central son muy diferentes según se trate de un adolescente con hipertensión

Figura 2

La diferencia entre envejecimiento vascular esperado y acelerado



Modificado de referencia 1.

arterial sistólica espúrea, un adulto joven de sexo masculino, una mujer joven premenopáusica, una mujer postmenopáusica o un anciano (7, 8).

El diagnóstico preciso de la hipertensión, definir el nivel de enfermedad arterial y el proceso refinado de la decisión terapéutica de acuerdo con estos hallazgos y de acuerdo con el riesgo CV global, pueden lograrse utilizando la Hemodinamia Central, más allá de lo que puede lograrse usando las tablas de riesgo clínico, incluyendo la presión arterial y marcadores bioquímicos.

En la década de 1950 se medía la rigidez arterial usando inicialmente fórmulas que relacionaban la Velocidad de la Onda del pulso y la distensibilidad arterial como las de Moens-Korteweg y Braunwell-Hill que se aplicaron luego en la década de 1980 para medir la rigidez aórtica usando la velocidad de onda del pulso (VOP) carótido – femoral. Luego, durante la década de 1990 se reunió una amplia cantidad de evidencia que demostró que la VOP carótido – femoral era un marcador de riesgo CV confiable. En ese mismo momento se desarrollaron las fórmulas para calcular la presión aórtica central, conocidas como ecuación general de transferencia que serían luego validadas en la práctica clínica. Entrando al siglo XXI se elaboraron dos consensos de VOP en 2000 y 2012 y otro de VOP y Presión Aórtica Central en 2007 que establecían su importancia diagnóstica y clínica (9, 10).

En 2010 se publicaron los valores de referencia de la VOP en una cohorte europea de gran tamaño y en 2014 lo mismo para los valores de Presión Aórtica Central y Amplificación. Desde entonces, dos grandes metaanálisis validaron con más de 14.000 (¡catorce mil!) pacientes seguidos más de 2 dos y hasta 7 años el poder de la VOP carótido – femoral como marcador de riesgo CV (11, 12).

Una declaración (*Statement*) conjunta de la Sociedad Europea de Cardiología y de ARTERY (acrónimo de Sociedad para el Estudio de la Estructura y Función Vascular) y las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) para la medición de la Rigidez Arterial fueron publicadas en 2015 y finalmente toda esa evidencia fue probada usando los resultados del estudio SPRINT y con los resultados del estudio SPARTE (13-16).

La VOP carótido – femoral es un sólido marcador de riesgo CV independiente de la Presión Arterial y determina con certeza el envejecimiento vascular acelerado y los efectos del tratamiento sobre el mismo, más allá de la respuesta de la Presión Arterial (17-19) (Figura 2).

En contraste, la Presión Aórtica Central aún resulta un parámetro difícil de medir, pobremente comprendido la mayoría de las veces, aun cuando hay evidencia muy sugestiva de los estudios CAFÉ (subestudio de ASCOT) y LIFE acerca de su impacto sobre el cálculo de riesgo CV y del efecto del tratamiento, como marcador subrogado de rigidez arterial (20, 21).

Discusión

En un futuro cercano, habrá equipos más simples y económicos para medir ambos parámetros en la práctica clínica. La respuesta a diferentes medidas, tanto no farmacológicas (estilo de vida) como farmacológicas y el monitoreo de 24 horas de los marcadores de rigidez arterial son los nuevos desafíos para lograr una Prevención CV mejor y más efectiva, llegando a la raíz del problema y lograr un tratamiento más efectivo basado en la fisiopatología de la enfermedad arterial (22).

En hipertensión arterial, la evaluación de la rigidez arterial puede ser particularmente útil, más allá de su valor pronóstico en la reestratificación del riesgo CV, en tres situaciones diferentes:

1. En hipertensos jóvenes para diferenciar la Hipertensión Sistólica Espúrea de la verdadera Hipertensión, aun cuando hay bastante polémica sobre esta entidad nosológica.

2. En adultos de edad mediana (40 a 60 años) donde puede detectar el Envejecimiento Vascular Acelerado permitiendo intervenciones tempranas y reducción del riesgo CV.

La interacción entre la VOP y los índices de Aumentación / Amplificación permiten comprender mejor la fisiopatología de la hipertensión y tomar decisiones terapéuticas más específicas y efectivas.

3. En los ancianos, la VOP permite explicar la alta pulsatilidad presente en la Hipertensión Sistólica Aislada, y la principal causante del daño de órganos blanco y por lo tanto es un marcador pronóstico y un objetivo terapéutico. Eventualmente, los pacientes con SUPERNOVA (*Super Normal Vascular Ageing* o envejecimiento supernormal), con VOP extremadamente baja para le edad cronológica, podrían ser un grupo de interés en el futuro para comprender los diferentes mecanismos de protección vascular (23, 24).

Referencias bibliográficas

• 1. Olsen M, Angell S, Asmar S, Boutouyrie P, et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. The Lancet Commissions 2016; 388 (10060): 2665-2712.

• 2. Mancia G, de Backer G, Co-Chairperson (Belgium), Dominiczak A (UK), et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2007, 25: 1105–1187. ISBN 0263-6352

• 3. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension. Circ Res. 2015; 116: 1007–1021.

• 4. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1237-1263.

• 5. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. Mc Donald's Blood Flow in Arteries. Theoretical and Clinical Principles. 6th ed. Ed Hodder Arnold, 2011 London. United Kingdom. ISBN-13 9780340985014.

• 6. Safar ME, O´Rourke MF, Frolich ED. Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. Ed Springer 2014. London. United Kingdom. ISBN 044451788.

• 7. Nilsson P, Olsen M, Laurent S. Early Vascular Ageing. New Directions in Cardiovascular Protection. London. United Kingdom. Ed. Elsevier. 2015. ISBN 9780128013878.

• 8. Sebba Barroso W, Barbosa E, Mota-Gomes M. Rigidez arterial e hemodinâmica central. Do endotélio à camada média. São Paulo. Brasil. Atha Mais Editora, 2020. ISBN: 978-85-94197-04-7

• 9. Forcada P. Twenty Years of Non-Invasive Vascular Evaluation: from Bench to Bedside from Theoretical to Precision Medicine. J Non Invasive Vasc Invest 2022, 7: 030. DOI: 10.24966/NIVI-7400/100030.

• 10. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function and the European Network of Non Invasive Investigation of Large Arteries: Expert Consensus on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid Femoral Pulse Wave Velocity. Journal of Hypertension 2012, 30:445–448.

• 11. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration Group: Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "Establishing normal and reference values". European Heart Journal 2010; 31: 2338–2350.

• 12. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction an Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. J Am Coll Cardiol 2014; 63:636–646.

• 13. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis 2015; 241: 507-532.

• 14. Townsend RR, MD, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Hypertension: Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness a Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2015; 66:000-000. Ahead Pub DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.

• 15. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity with Survival a Secondary Analysis of SPRINT. JAMA Network Open. 2019;2(10): e1912831.

• 16. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, et al: SPARTE Study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients with Hypertension at Medium to Very High Risk. Hypertension. 2021;78: 996–995.

• 17. Nilsson P, Boutouryie P, Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment. Hypertension 2009;54: 3-10.

• 18. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. J Hypertens. 2010; 28:2336–2341.

• 19. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 932–943.

• 20. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial Stiffness as Surrogate End Point: Needed Clinical Trials. Hypertension. 2012; 60:518-522.

• 21. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, et al. Randomized Trial of Guiding Hypertension Management Using Central Aortic Blood Pressure Compared with Best-Practice Care. Principal Findings of the BP GUIDE Study. Hypertension. 2013; 62: 1138-1145.

• 22. Weber T, Protegerou A, Agharazii M, et al. International Academic 24-Hour Ambulatory Aortic Blood Pressure Consortium: Twenty-Four–Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. Hypertension. 2022;79: 00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17765.

• 23. Nowak K, Rossman M, Chonchol M, Seals D. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. Hypertension. 2018; 71: 389-402.

• 24. Laurent S, Boutouyrie P, Guimarães Cunha P, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging
From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging. Hypertension. 2019; 74: 218-228.