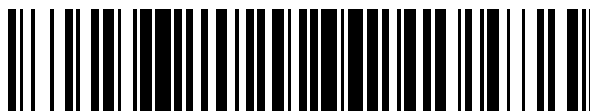


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 893**

51 Int. Cl.:

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/EP2012/005074**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12798615 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2787993**

54 Título: **Tratamiento de la pared arterial mediante la combinación de un inhibidor del SRAA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa**

30 Prioridad:

09.12.2011 SI 201100459 P

27.08.2012 SI 201200268 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.07.2017

73 Titular/es:

IMS Medical d.o.o

Nazorjeva ulica 2

1000 Ljubljana, SI

72 Inventor/es:

SABOVIC , MISO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 622 893 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la pared arterial mediante la combinación de un inhibidor del SRAA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o para su uso en la disminución del agravamiento de los casos de trastornos cardiovasculares o su aparición en pacientes enfermos. Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular y/o sujetos que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

10

15

Antecedentes de la invención

20

La vejez o envejecimiento es la acumulación de cambios en un organismo u objeto a lo largo del tiempo. En los seres humanos, el envejecimiento hace referencia a un proceso multidimensional de un cambio físico, psicológico y social. El envejecimiento se define como el deterioro biológico gradual de la función normal, probablemente como resultado de cambios en componentes celulares, moleculares y tisulares/morfológicos. Estos cambios afectan directamente a la capacidad funcional de los órganos tales como, por ejemplo, el corazón, el cerebro, el riñón y los pulmones, a los sistemas biológicos tales como, por ejemplo, el sistema nervioso, el digestivo y el reproductor y, en última instancia, al organismo en su conjunto.

25

Aunque el envejecimiento afecta a todo el organismo, las consecuencias del envejecimiento están relacionadas con el órgano o sistema implicado. El envejecimiento arterial produce las consecuencias más perjudiciales del envejecimiento. El envejecimiento provoca el declive progresivo de las funciones fisiológicas de las arterias y su morfología. El envejecimiento de las arterias genera cambios hemodinámicos que contribuyen notablemente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Además, el envejecimiento de las arterias las hace más susceptibles al desarrollo de determinadas afecciones, tales como la aterosclerosis. Teniendo en cuenta todos los factores anteriores, el envejecimiento arterial contribuye sustancialmente al desarrollo y agravamiento de las enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y similares. Por lo tanto, el envejecimiento, en especial el envejecimiento arterial, es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo y agravamiento de las enfermedades cardiovasculares. Está muy extendida la creencia de que el envejecimiento en sí no es un factor de riesgo modificable. Sin embargo, esta conclusión no se aplica necesariamente al envejecimiento arterial. Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados, a pesar de las estrategias de tratamiento intensivo actuales. Cabe destacar que no se ha divulgado hasta la fecha ningún tratamiento que pudiera ser eficaz para prevenir, reducir o incluso invertir el proceso de envejecimiento arterial.

30

35

40

El envejecimiento arterial se caracteriza por alteraciones en las células, la matriz y las biomoléculas presentes en la pared arterial. El envejecimiento arterial es la base del inicio y la evolución de las enfermedades cardiovasculares. Aunque el envejecimiento arterial comienza literalmente inmediatamente tras el nacimiento, aparentemente los cambios importantes relacionados con la edad se producen a partir de la madurez. En este período (aproximadamente, entre los 20 y los 65 años), los cambios relacionados con la edad avanzan de forma gradual y continua. Los cambios arteriales morfológicos y funcionales representativos básicos relacionados con la edad son, por ejemplo, la disfunción endotelial, la proliferación/invasión/secreción de células del músculo liso vascular, la fragmentación de la matriz, la colagenización y la glucación, que dan lugar a cambios típicamente relacionados con la edad, tales como, por ejemplo, el aumento de la rigidez arterial y la reducción de la elasticidad de la pared arterial. El fenotipo de la pared arterial asociado con la edad crea un microentorno enriquecido con especies reactivas de oxígeno y moléculas inflamatorias. Varias moléculas de señalización de angiotensina II modificadas por la edad controlan y facilitan los procesos que producen los cambios arteriales relacionados con la edad. Los cambios arteriales relacionados con la edad no presentan síntomas clínicos pero, como se ha descrito anteriormente, pueden conducir el desarrollo y agravamiento de las enfermedades cardiovasculares. Combatir la edad/envejecimiento arterial puede reducir la incidencia/aparición y la evolución de dichas enfermedades cardiovasculares.

45

50

55

60

El envejecimiento arterial es el resultado de cambios graduales de las propiedades funcionales y morfológicas (es decir, estructurales) de la pared arterial. La pared arterial consta de tres capas: íntima, media y adventicia. La parte más interna de la pared arterial es el endotelio (una parte de la íntima), que está expuesta de forma directa a la sangre en la luz arterial. Hay una gran cantidad de evidencias que establecen que el envejecimiento en sí induce la rigidez de la capa media y, por tanto, la rigidez de toda la pared arterial (propiedad morfológica) y el deterioro de la función endotelial (propiedad funcional).

65

Por otro lado, es bien sabido en la técnica que las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial también se ven afectadas negativamente si un sujeto tiene un trastorno cardiovascular o un factor de riesgo de trastorno cardiovascular. De hecho, el envejecimiento arterial puede acelerarse si una sujeto tiene un trastorno cardiovascular o un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

5 Es bien sabido en la técnica que la rigidez arterial y la disfunción endotelial están entre los mecanismos más importantes que facilitan el desarrollo y agravamiento de los trastornos cardiovasculares, tales como la hipertensión, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia y similares. En lo relativo a la correlación entre el envejecimiento arterial, la rigidez arterial y los riesgos cardiovasculares, Mitchell *et al.* han descubierto que el aumento de la rigidez
10 arterial es un marcador de un aumento del riesgo cardiovascular y que la rigidez arterial aumenta con el envejecimiento. (Mitchell, GF *et al.*, Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. Circulation 2010; 121:505-11). Por lo tanto, el envejecimiento arterial, en particular el que afecta al aumento gradual de la rigidez arterial, aumenta el riesgo de trastornos cardiovasculares.

15 Además, es bien sabido en la técnica que se debe distinguir entre el envejecimiento arterial en sujetos aparentemente sanos y el envejecimiento arterial relacionado con las enfermedades cardiovasculares (Najjar, S. S. *et al.*, Arterial Aging, Hypertension 2005; 46:454-462). En el caso de sujetos aparentemente sanos, Najjar *et al.* describen los cambios de la estructura y función arteriales como parte del "envejecimiento normativo", mientras que en el caso de las enfermedades cardiovasculares hacen referencia a cambios acelerados que no son comparables
20 con el envejecimiento normativo. Además, J. M. Bowness describe que los cambios en la composición de la matriz extracelular asociados con el envejecimiento normal se diferencian claramente de los que se producen en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas avanzadas (J. M. Bowness, Atherosclerosis and aging of the arterial wall, Can Med Assoc J 1992; 147(2):201). Además, H.-Y. Lee *et al.* divulgan que las paredes arteriales se ponen rígidas con la edad, y que este proceso de envejecimiento del árbol arterial es heterogéneo, con arterias distales que no
25 presentan estos cambios de rigidez, como ocurre en el proceso aterosclerótico (H.-Y. Lee *et al.*, Circulation Journal 2010; 94; 2258-2262).

Por lo tanto, el envejecimiento arterial es distinto en los sujetos enfermos y sanos, en los que los sujetos enfermos son sujetos que tienen, por ejemplo, al menos un trastorno cardiovascular o que tienen un factor de riesgo de un
30 trastorno cardiovascular y los sujetos sanos sujetos que no tienen un trastorno cardiovascular. Dado que el envejecimiento arterial típicamente se correlaciona con un deterioro de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, puede concluirse que las propiedades de la pared arterial también se ven afectadas dependiendo de si el sujeto está enfermo (por ejemplo, si tiene un trastorno cardiovascular) o sano (por ejemplo, si
35 no tiene un trastorno cardiovascular). Por otro lado, tanto el envejecimiento arterial como el deterioro de las propiedades de la pared arterial facilitan el desarrollo y el agravamiento de los trastornos cardiovasculares.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempeña un papel importante en la regulación de la volemia y la resistencia vascular periférica, las cuales juntas influyen en el gasto cardíaco y en la tensión arterial. Como se puede deducir por el nombre, hay tres componentes importantes en este sistema: renina, angiotensina y
40 aldosterona. La renina, que liberan principalmente los riñones, estimula la formación de angiotensina en la sangre y los tejidos, lo cual estimula a su vez la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal. Al liberar renina en la sangre, esta actúa sobre un sustrato en circulación, el angiotensinógeno, que experimenta una escisión proteolítica para formar el decapeptido angiotensina I. El endotelio vascular, particularmente en los pulmones, tiene una enzima, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que escinde dos aminoácidos para formar el octapéptido, la
45 angiotensina II (All), aunque muchos otros tejidos del cuerpo (corazón, cerebro, vascular) también pueden formar All.

Los inhibidores de la renina son fármacos antihipertensores que inhiben la etapa primera y limitante de la velocidad del SRAA. Los científicos llevan desde la década de los 70 tratando de desarrollar inhibidores potentes con una
50 biodisponibilidad oral aceptable. La primera y la segunda generación se enfrentaron a problemas como una mala biodisponibilidad y la falta de potencia. La tercera generación son inhibidores de la renina no peptídicos, con una biodisponibilidad oral y potencia aceptables para uso clínico en el tratamiento de la hipertensión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) producen vasodilatación mediante la inhibición de la formación de angiotensina II. Este vasoconstrictor se forma por la acción proteolítica de la renina (liberada por los
55 riñones) que actúa sobre el angiotensinógeno circulante para formar angiotensina I. La angiotensina I se convierte después en angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina. Los inhibidores de la ECA también degradan la bradicinina (una sustancia vasodilatadora). Por lo tanto, los inhibidores de la ECA aumentan los niveles de bradicinina mediante el bloqueo de la degradación de la misma, lo que puede contribuir a la acción
60 vasodilatadora de los inhibidores de la ECA. Los inhibidores de la ECA se usan principalmente para tratar la hipertensión, también se pueden prescribir para la insuficiencia cardíaca, la nefropatía diabética, la enfermedad renal, la esclerodermia, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y otras enfermedades. Los inhibidores de la ECA a menudo se combinan con diuréticos en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca.

65 Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, también conocidos como bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA), antagonistas de los receptores AT1 o sartanos, son un grupo de productos farmacéuticos que

modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su uso principal es en la hipertensión (tensión arterial elevada), la nefropatía diabética (daño en los riñones debido a la diabetes), la insuficiencia cardíaca congestiva, la proteinuria y en la prevención del remodelado cardíaco tras el infarto de miocardio. Los BRA son antagonistas de receptores que bloquean los receptores de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁) en los vasos sanguíneos y otros tejidos como la pared arterial y el miocardio. Los BRA actúan sobre la superficie y el interior de la pared arterial.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también conocidos como estatinas, son una clase de fármaco usado para reducir los niveles de colesterol inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa, que es la enzima (EC 1.1.1.88) que controla la velocidad de la ruta del mevalonato, la ruta metabólica que produce el colesterol y otros isoprenoides. La enzima HMG-CoA reductasa desempeña un papel esencial en la producción de colesterol en el hígado. Las estatinas están entre los fármacos más recetados en medicina. Los estudios clínicos han demostrado que las estatinas reducen significativamente el riesgo de infarto de miocardio y la muerte en pacientes con arteriopatía coronaria (APC) diagnosticada y que también pueden reducir los acontecimientos cardíacos en pacientes con altos niveles de colesterol que tienen un riesgo elevado de cardiopatía.

Se sabe que los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa poseen los denominados efectos pleiotrópicos, es decir, efectos que van más allá de su acción principal. Los efectos pleiotrópicos de un fármaco son acciones distintas de aquellas para las que se desarrolló en concreto el agente. Estos efectos pueden estar relacionados o no con el mecanismo principal de la acción del fármaco y habitualmente son inesperados. Como efectos pleiotrópicos asociados a las arterias, tanto los antagonistas de los receptores de la angiotensina II como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa posiblemente podrían mejorar la función endotelial, podrían actuar como antioxidantes, podrían tener efectos inmunomoduladores, podrían tener efectos antiproliferativos y antirremodeladores, y efectos pleiotrópicos vasculares beneficiosos similares (Blum, A *et al.* *Atherosclerosis* 2009; 203:325-30 y Jankowski, P *et al.* *Curr Pharm Des* 2009; 15: 571-84).

La cardiopatía coronaria (CPC) derivada de la aterosclerosis es la principal causa de muerte, y aproximadamente el 40 % de los pacientes con hipertensión tienen hipercolesterolemia, que es fundamental para la patogenia de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares (ECV) (Kannel, WB *et al.*, *Am J Hypertens* 2000;1:3;S-10S). Por el contrario, la hipertensión es un factor de riesgo significativo en pacientes con colesterol elevado y hay una fuerte sinergia entre la hipertensión y la hipercolesterolemia en términos de factores de riesgo para el desarrollo de ECV (Sander, GE, *et al.*, *Curr Hypertens Rep* 2002;4:458-463). Nickenig George, *Circulation* 2004, 110: 1013-1020 enseña a nivel teórico que la terapia de combinación con un BRA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa podría resultar de utilidad en personas con factores de riesgo cardiovascular y, con fines de provocación, también en personas sin enfermedad sintomática pero que tienen más de 55 años, ya que la edad también pasa a ser un factor de riesgo de ECV. Además, los pacientes con dos o más factores de riesgo vinculados con ECV (tal como, por ejemplo, diabetes mellitus de tipo 2, ictus, insuficiencia cardíaca, síndrome metabólico y similares) se beneficiarían de la combinación de la terapia con fármacos hipocolesterolemiantes y antihipertensivos. El autor concluyó que los estudios adicionales y la combinación en una sola pastilla podrían resultar atractivos con respecto a la prevención eficaz de criterios de valoración cardiovasculares, y podrían aumentar potencialmente el seguimiento del tratamiento en pacientes a los que se les ha prescrito una terapia prologada con varios medicamentos.

Las investigaciones llevadas a cabo por Zhen Li *et al.*, *Hypertension* 2004; 44:758-763 sugieren que el bloqueo conjunto de los receptores de AT₁ y de la biosíntesis del colesterol mitiga el estrés oxidativo y la inflamación, independientemente de la tensión arterial o de los efectos relacionados con el colesterol. Examinaron la posibilidad de que las estatinas puedan potenciar los efectos beneficiosos de un BRA en la aterosclerosis. El estudio demostró que la combinación de fluvastatina (un conocido representante de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa) con valsartán (una conocido representante de los BRA) tiene una función preventiva con respecto al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Cuando ratones genosuprimidos que se habían alimentados con una dieta hipercalórica y, en consecuencia, eran muy susceptibles de desarrollar aterosclerosis, recibieron fluvastatina y valsartán al comienzo de la alimentación paralela, se observó una disminución del tamaño de las lesiones de aterosclerosis en comparación con los animales que no recibieron la combinación de fluvastatina y valsartán. Estas observaciones mostraron que la combinación de fluvastatina y valsartán podría prevenir en cierto grado el desarrollo de aterosclerosis, pero no mostraron que pudiera inducir la inversión de las placas ateroscleróticas ya presentes. Por lo tanto, los autores mostraron el posible efecto protector de la combinación, pero no el efecto de inversión de la misma combinación. Desde un punto de vista clínico, se podría llegar a la conclusión de que los autores mostraron solamente efectos protectores de la combinación que podrían aplicarse solo a sujetos sin ningún cambio patológicos, mientras que no mostraron que la combinación pudiera inducir la inversión de los cambios patológicos ya presentes.

Eiichiro Yamamoto *et al.*, *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007, 27:556-563 informan que la combinación de un BRA con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa podría ser la posible estrategia terapéutica para enfermedades vasculares de hipertensión sensible a la sal. Sus estudios muestran que la combinación de olmesartán (un conocido representante de los BRA) y pravastatina (un conocido representante de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa) ejerce efectos vasculares beneficiosos en la hipertensión sensible a la sal, a través de efectos pleiotrópicos diferenciales, y que la pravastatina potencia los efectos vasculares protectores del olmesartán.

El informe de Suzuki, Takayuki *et al.*, *Coronary Artery Disease*: agosto de 2011 - Volumen 22 - número 5 - pág. 352-358, divulga que la terapia de combinación de candesartán (un conocido representante de los BRA) con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa inhibe la evolución de la aterosclerosis más que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa solo en pacientes con cardiopatía coronaria.

5 En Yoshikawa, M. *et al.*, *J Cardiovasc Pharmacol.* febrero de 2009; 53(2): 179-86 se observa que el tratamiento combinado con un BRA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa después de la implantación de un estent es útil para prevenir la reestenosis del estent.

10 G.B. John Mancini *et al.*, *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47:2554-2560 informan que la combinación de los BRA y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa redujo los efectos cardiovasculares (CV) y pulmonares. Esta combinación se asoció con una reducción de la hospitalización por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y de la mortalidad total, no solo en la cohorte de riesgo CV alto sino también en la cohorte de riesgo CV bajo. La combinación también redujo el infarto de miocardio (IM) en la cohorte de riesgo cardiovascular alto.

15 Atsuro Ichihara *et al.*, *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1513-1517 muestran en su estudio de un número relativamente pequeño de pacientes (22) en un período de observación de 6 meses, que la terapia con fluvastatina (20 mg/día) reduce la rigidez arterial, medida con VOP (velocidad de la onda de pulso) en pacientes de hemodiálisis con diabetes mellitus de tipo 2, incluso si sus niveles de lípidos en suero están dentro de intervalos normales. Los autores concluyeron que la administración prolongada de fluvastatina evita un mayor agravamiento de la biomecánica arterial en pacientes de hemodiálisis con diabetes mellitus de tipo 2, incluso con niveles de lípidos en suero en el intervalo normal.

25 El primer informe sobre la mejora de la elasticidad arterial con un BRA lo prepararon Janaka Karalliedde *et al.*, *Hypertension* 2008;51:1617-1623. Los autores analizaron si el BRA valsartán combinado con hidroclorotiazida (HCTZ) mejoraba la rigidez arterial en mayor medida que un fármaco antihipertensor equivalente, el bloqueante del canal de calcio amlodipino, en pacientes que tenían diabetes mellitus de tipo 2 con hipertensión sistólica y albuminuria. El estudio con doble ocultación, aleatorizado y unicéntrico de 24 semanas (tras una fase de reposo farmacológico de 4 semanas se añadieron 25 mg/día de HCTZ a 160 mg de valsartán - la dosis de uso máxima permitida en el RU) muestra que la combinación de valsartán e hidroclorotiazida mejora la rigidez arterial (medida mediante VOP aórtica) y la tasa de excreción de albúmina (marcador de enfermedad renal) en un grado significativamente mayor que el amlodipino.

35 Un estudio multicéntrico, sin ocultación y controlado realizado por Ji Hyun Kim *et al.*, (*Diabetes Metab J.*, junio de 2011; 35(3): 236-242) muestra que un tratamiento de 12 semanas con bloqueantes de los receptores de angiotensina como, por ejemplo, valsartán (tras cuatro semanas se aumentó la dosis diaria inicial de 80 mg de valsartán a 160 mg/día durante las 8 semanas restantes), mejora la rigidez arterial (medida por velocidad de la onda de pulso) en pacientes con diabetes de tipo 2 e hipertensión y que el estado de glucosa de la medida basal está asociado con este efecto. Los autores concluyeron que el valsartán puede ser útil para retardar y reducir la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la rigidez arterial en pacientes de riesgo alto, tales como aquellos tanto con diabetes de tipo 2 como con hipertensión.

45 Horiuchi *et al.*, *Circulation*, 2003; 107:106-112 demuestran que una combinación de dosis bajas de valsartán y dosis bajas de fluvastatina actúa de forma sinérgica para atenuar la formación de la neointima vascular en dosis que no tenían efecto administradas solas y que no tenían ningún efecto sobre la tensión arterial o los niveles de colesterol.

50 En la reciente 3ª Conferencia internacional sobre la combinación fija en el tratamiento de la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes mellitus (*3rd International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus*) de noviembre de 2010 se enseñó sobre varios productos de combinación fija para el tratamiento de la hipertensión o la hiperlipidemia que ya se han comercializado con éxito. Ninguno de los productos de combinación comercializados comprende un inhibidor del SRAA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, pese a que hay muchas publicaciones que establecen los efectos beneficiosos de dicha combinación. Además, se presentó que, de las 1200 combinaciones descritas en los distintos estudios, solo 45 se valoraron como "eficaces", lo que representa tan solo el 3,75 %.

55 Por lo tanto, ya se ha demostrado en estudios anteriores de la técnica anterior la utilidad y eficacia de la combinación de un inhibidor del SRAA y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el tratamiento de los trastornos coronarios y cardiovasculares. Sin embargo, ninguno de los estudios enseña o describe, o tan siquiera ofrece algún indicio de que una composición farmacéutica que comprenda al menos un inhibidor del SRAA y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en la cual el inhibidor del SRAA y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa estén presentes solo en dosis diarias subterapéuticas, se pudiera usar para lograr un efecto positivo en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular. Además, ninguno de los estudios describe o enseña, o tan siquiera ofrece, algún indicio de que una composición farmacéutica que comprenda al menos un inhibidor del SRAA en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica podría usarse para la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial y/o en la

disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular. Además, la bibliografía de la técnica anterior no se refiere al efecto dependiente de la dosis (respuesta a la dosis) en las propiedades de la pared arterial.

5 En la actualidad hay una creencia general de que la estrategia principal en el tratamiento o la prevención de los trastornos cardiovasculares está en reducir los factores de riesgo tales como, por ejemplo, la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes o el tabaquismo, pero no en tratar directamente la pared arterial para lograr disminuir el deterioro adicional de los cambios de la pared arterial. Por lo tanto, hasta la fecha no hay disponible un tratamiento
10 que pueda invertir los cambios patológicos de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular o que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, mientras que hay una creencia general de que los cambios de la pared arterial mencionados anteriormente son definitivamente irreversibles y que el objetivo del tratamiento podría ser solo la disminución de la tasa de deterioro adicional. Por lo tanto, los nuevos enfoques para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial
15 que tienen al menos un trastorno cardiovascular o que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular revisten un gran interés. Puesto que las propiedades de la pared arterial a menudo se correlacionan con la edad arterial, hace falta un nuevo enfoque para la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en estos sujetos.

20 Aparentemente, los nuevos enfoques y estrategias en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares son de gran interés. Por lo tanto, el enfoque que se centra en las propiedades de las paredes arteriales, particularmente en las propiedades funcionales y morfológicas y en el envejecimiento arterial, que permite la prevención, reducción o inversión de los cambios arteriales, podría ser una contribución significativa en la técnica.

25 Además, en vista del hecho de que los principios activos de las composiciones farmacéuticas pueden provocar también efectos secundarios negativos, es una ventaja para el fin de la invención el uso de dosis más bien bajas de los principios activos de las composiciones farmacéuticas.

30 Además, debido a la persistencia prolongada de las propiedades arteriales beneficiosas, es ventajoso utilizar para el fin de la invención un período de descanso entre dos tratamientos para evitar la aparición de 'resistencia'. Además, no hay datos en la literatura sobre un posible efecto prolongado en las funciones arteriales tras la interrupción del tratamiento.

35 Es bien sabido que la diabetes de tipo I y de tipo II inducen un deterioro acelerado y progresivo de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial y que aceleran el envejecimiento arterial. En consecuencia, se facilita la aparición o el agravamiento de trastornos cardiovasculares en pacientes diabéticos, conduciendo a un aumento de la morbilidad/mortalidad cardiovascular. El autor de la presente invención ha mostrado claramente que una combinación de una dosis diaria subterapéutica de al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, mejora satisfactoriamente las propiedades
40 funcionales y morfológicas (deterioradas) de la pared arterial, reduce o invierte el envejecimiento arterial y reduce el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Es importante hacer hincapié en que la combinación de una dosis diaria subterapéutica de al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, trata la complicación de la diabetes (pared arterial lesionada), pero no la propia diabetes.

45 **Sumario de la invención**

Los objetivos de la presente invención mencionados anteriormente se logran de manera sorprendente proporcionando una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica y/o sistólica en más del 15 %, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol LDL en un sujeto en más del 15 %, para su uso como se establece en las reivindicaciones. Puesto que la composición es apropiada para su uso
50 en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial y la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, también es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares. Sorprendentemente, todos los efectos mencionados anteriormente se logran en una cantidad sustancial de sujetos enfermos, es decir, sujetos que tienen un riesgo de cardiopatía coronaria (factor de riesgo de CPC, 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, en sujetos que ya tienen al menos un trastorno cardiovascular y/o en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo para el desarrollo de un trastorno cardiovascular.

65 En un aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos enfermos.

En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos enfermos.

5 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos enfermos.

10 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

15 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

20 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

25 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

30 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

35 En otro aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

40 En otro aspecto más, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

45 En otro aspecto más, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

50 En otro aspecto más, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

55 En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que un ciclo de intervención consiste en un período de tratamiento con una duración entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, y un período de descanso con una

60 En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que un ciclo de intervención consiste en un período de tratamiento con una duración entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, y un período de descanso con una

duración de 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses, y en el que un ciclo de intervención se puede repetir un número ilimitado de veces.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en el que el trastorno cardiovascular o el riesgo de trastorno cardiovascular se selecciona de:

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, y muy preferentemente, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, y muy preferentemente, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, y muy preferentemente, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos, y de forma aún más preferente, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de los mismos, y en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de las mismas, preferentemente simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de las mismas, de forma más preferente fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de las mismas, y de forma aún más preferente fluvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptable de las mismas.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

En aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a la composición farmacéutica que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se utiliza en el presente documento, las propiedades morfológicas de la pared arterial se entienden preferentemente como las propiedades de rigidez de las arterias. De

manera preferente, la rigidez arterial se puede determinar basándose en los parámetros de velocidad de la onda de pulso (VOP) y el índice β de rigidez.

5 La rigidez arterial se describe más adecuadamente en la actualidad mediante el parámetro velocidad de la onda de pulso (VOP). La VOP se calcula a partir de las mediciones del tiempo de tránsito de pulso y la distancia recorrida por el pulso entre dos sitios de registro. Preferentemente, la VOP se mide en arterias elásticas tales como la aorta, la carótida, la arteria ilíaca o la arteria femoral. Por lo tanto, la VOP representa la velocidad de la transmisión del pulso a través del árbol arterial. Cuanto más rígidas sean las arterias, más rápida será la transmisión del pulso y, en consecuencia, mayor será la VOP. La VOP se puede medir de forma sencilla y reproducible usando un aparato de ultrasonidos tal como el aparato Aloka ProSound Alpha 10 con un sistema eTracking de alta resolución. Los aparatos de ultrasonidos deberán estar equipados preferentemente con un programa informático para la determinación automática de los parámetros de la rigidez arterial a través del análisis de ondas de pulso. También pueden utilizarse para el cálculo de la VOP otros dispositivos ampliamente usados como Sphygmocor®, Compylor® o similares.

15 El índice β de rigidez también es un parámetro que es una medida de la rigidez arterial. Describe la rigidez arterial local. Por consiguiente, la determinación del índice β de rigidez es un método para medir la rigidez a partir del diámetro de la arteria y la anchura de la alteración por la tensión arterial y el pulso. El índice β de rigidez se mide preferentemente utilizando una arteria carótida común utilizando un aparato de ultrasonidos tal como Aloka ProSound Alpha 10 con un sistema eTracking de alta resolución. Los aparatos de ultrasonidos deberán estar equipados preferentemente con un programa informático para la determinación de los parámetros de la rigidez arterial mediante el análisis de ondas de pulso.

20 Como se usa en el presente documento, las propiedades funcionales de la pared arterial se caracterizan preferentemente por la función endotelial de la pared arterial.

25 La función endotelial se puede evaluar mediante una diversidad de métodos. El método más usado es la medición por ultrasonidos de la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral tras una isquemia breve inducida por el inflamiento mediante esfigmomanómetro. En consecuencia, se produce hiperemia reactiva, que depende de la función endotelial, y se dilata la arteria humeral. La diferencia presente entre el diámetro medido tras la hiperemia y el diámetro basal se toma como la DMF. La DMF se usa generalmente de forma invasiva con máquinas/sistemas de ultrasonidos de alta resolución; las mediciones podrían realizarse de forma manual o automática (como es el caso cuando se utiliza el aparato Aloka ProSound Alpha 10).

30 Las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial son imprescindibles para permitir la función apropiada de las arterias. En este sentido, la expresión "función apropiada de las arterias" se refiere a la acomodación de la pared arterial a un amplia gama de afecciones fisiológicas a las que se pueden ver expuestas las arterias durante las fluctuaciones de carga breves y prolongadas.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "envejecimiento arterial" se refiere a los cambios, en particular los cambios graduales de las propiedades morfológicas (es decir, estructurales) y funcionales de la pared arterial. Preferentemente, "envejecimiento arterial" se refiere exclusivamente a los cambios, en particular los cambios graduales de las propiedades morfológicas de la pared arterial.

40 Como se usa en el presente documento, "envejecimiento arterial" se basa preferentemente en el cambio estructural de las arterias con envejecimiento provocado, por ejemplo, por el pulso arterial de larga duración en la arteria central, que tiene un efecto directo sobre las proteínas estructurales de la matriz, el colágeno y la elastina de la pared arterial, lo que altera las uniones musculares y provoca que las fibras de elastina se fatiguen y se fracturen. Además, la acumulación de productos finales de la glucación avanzada (PGA) en las proteínas altera sus propiedades físicas y provoca la rigidez de las fibras. Es más, el contenido de calcio de la pared arterial aumenta con la edad, lo que también contribuye al envejecimiento arterial (H.-Y. Lee *et al.*, Circulation Journal 2010; 94; 2258-2262).

45 En los sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular y/o que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, las expresiones "alteración de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial" y "envejecimiento arterial" deben interpretarse preferentemente como que estos cambios pueden estar provocados o acelerados por el estado de salud del sujeto, en particular si el sujeto tiene al menos un factor de riesgo de cardiopatía coronaria, tiene al menos un trastorno cardiovascular y/o tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

50 Preferentemente, los "sujetos enfermos" tienen un riesgo de una cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente de más del 12 %, más preferentemente de más del 15 %, muy preferentemente de más del 20 %. En particular, los "sujetos enfermos" pueden clasificarse como "sujetos enfermos con una puntuación de riesgo de Framingham moderada" de desde más del 10 % al 20 %, y "sujetos enfermos con una puntuación de riesgo de Framingham alta" de más del 20 %. La puntuación de riesgo de Framingham para la cardiopatía coronaria se calcula basándose en lo descrito en "The

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)", *Circulation* 2002; 106: 3143-3421. El cálculo de la puntuación de riesgo de Framingham para una cardiopatía coronaria (CPC) (riesgo a 10 años) es a base de la página ATP III del sitio web del NHLBI (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/) a la que se hace referencia en la página 3229 de dicho artículo. El algoritmo subyacente al cálculo de la ecuación del riesgo de Framingham en estos sistemas de cálculo fue descrito por Anderson, KM *et al.* en "An updated coronary risk profile. A statement for health professionals", *Circulation* (1991), 83:356-362.

Con la puntuación de riesgo de Framingham para la CPC (10 años) se evalúan el riesgo de cardiopatías coronarias tales como el infarto de miocardio y la muerte. Los parámetros incluidos en la puntuación de riesgo de Framingham para las CPC son como sigue: género, edad, nivel total de colesterol, nivel de colesterol de las HDL, tabaquismo, tensión arterial sistólica e hipertensión tratada/sin tratar.

La expresión "sujetos enfermos" puede también incluir "sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular" y a los "sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular".

Como se usa en el presente documento, "sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular" son preferentemente sujetos que tienen un trastorno cardiovascular manifiesto. La expresión "trastorno cardiovascular" (TC) se refiere a un trastorno cardiovascular o a un episodio cardiovascular tal como, por ejemplo, una cardiopatía isquémica, arteriopatía carotídea e intracerebral, una arteriopatía periférica, un aneurisma aórtico y similares, y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Preferentemente TC se refiere al infarto de miocardio, ictus, demencia, isquemia crítica de las extremidades, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente al infarto de miocardio, ictus, demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, muy preferentemente después de un infarto de miocardio.

Como se usa en el presente documento, los "sujetos que tienen un factor de riesgo de trastorno cardiovascular" tienen por ejemplo un trastorno o un estilo de vida riesgoso que puede provocar un trastorno cardiovascular. Los trastornos que representan un factor de riesgo de un trastorno cardiovascular son por ejemplo la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Un estilo de vida riesgoso que representa un factor de riesgo de un trastorno cardiovascular, es preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis diaria subterapéutica" en el contexto de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se refiere a una dosis que no cambia sustancialmente el nivel de colesterol. En este sentido, el término "sustancialmente" significa que no puede observarse para la principal indicación un efecto terapéutico con respecto a estos niveles de colesterol. En una realización preferente, el nivel de colesterol de las LDL no cambia en más del 15 %, preferentemente en no más del 10 %, más preferentemente en no más del 8 %. Preferentemente, el nivel de colesterol de las LDL no se disminuye en más del 15 %, preferentemente en no más del 10 %, más preferentemente en no más del 8 %. En otra realización preferente, el nivel de colesterol de las HDL no cambia en más del 15 %, preferentemente en no más del 12 %, más preferentemente en no más del 10 %. Preferentemente, el nivel de colesterol de las HDL no se disminuye en más del 15 %, preferentemente en no más del 12 %, más preferentemente en no más del 10 %.

La dosis diaria terapéutica recomendada para un inhibidor de la HMG-CoA reductasa está normalmente en el intervalo de 10 mg a 80 mg. Por ejemplo, para la fluvastatina activa, la dosis diaria terapéutica recomendada está en el intervalo de 40 mg a 80 mg. Para la atorvastatina, la dosis diaria terapéutica recomendada está en el intervalo de 10 mg a 40 mg.

Como se usa en el presente documento, la expresión "dosis diaria subterapéutica" en el contexto de al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona se refiere a una dosis que no cambia sustancialmente la tensión arterial. Preferentemente, la tensión arterial sistólica no cambia en más del 15 %, preferentemente en no más del 10 %. En otra realización preferente, la tensión arterial diastólica no cambia en más del 15 %, preferentemente en no más del 10 %.

La dosis diaria terapéutica recomendada para un antagonista de los receptores de la angiotensina II está habitualmente en el intervalo de 20 mg y 320 mg. Por ejemplo, la dosis diaria terapéutica recomendada de valsartán activo está en el intervalo de 40 mg a 320 mg. Para el losartán, la dosis diaria terapéutica recomendada está en el intervalo de 25 mg a 100 mg. Para el telmisartán, la dosis diaria terapéutica recomendada está en el intervalo de 40 mg a 320 mg.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" comprende cualquiera y cada una de las sales no tóxicas de los compuestos divulgados. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables comprenden las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y las sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitación, sales metálicas tales como la sal sódica, la sal potásica, la sal de cesio y similares; metales

alcalinotérreos, tales como la sal cálcica, la sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como la sal trietilamina, la sal piridina, la sal picolina, la sal etanolamina, la sal trietanolamina, la sal diciclohexilamina, la sal N,N'-dibencil etilenediamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el fosfato, el sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como el citrato, el lactato, el tartrato, el maleato, el fumarato, el mandelato, el acetato, el dicloroacetato, el trifluoroacetato, el oxalato, el formato y similares; sulfonatos tales como el metanosulfonato, el bencenosulfonato, el p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como el arginato, el glutamato y similares. Las sales de adición de ácidos pueden formarse mezclando una solución del compuesto particular con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como el ácido clorhídrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido succínico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido carbónico, el ácido fosfórico, el ácido oxálico, el ácido dicloroacético y similares. Las sales básicas se pueden formar mezclando una solución del compuesto particular y una base no tóxica farmacéuticamente aceptable, tal como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, el hidróxido de colina, el carbonato sódico y similares.

La expresión "dosis diaria" del principio o principios farmacéuticamente activos corresponde a la cantidad total de dicho activo/los activos que se administra/administran a un sujeto al día. La dosis diaria puede administrarse con cualquier frecuencia adecuada, tal como una dosificación de una vez al día o, como alternativa, en una dosificación dividida, por ejemplo una dosificación dos veces al día o dosificaciones que deben administrarse 3 o 4 veces al día.

La expresión "mejora residual" se refiere a un cambio en la mejora de un parámetro según se mide tras un determinado período de tiempo (por ejemplo, un período de descanso) en relación con la mejora conseguida tras un período de tratamiento. La mejora residual tras dicho período de tiempo se proporciona como un porcentaje de la mejora inicial (medido por ejemplo tras la determinación del tratamiento). Como ejemplo, al principio del tratamiento la DMF era del 2 %. Tras un período de tratamiento la DMF era del 4 % (100 % de mejora) y tras un período de descanso después del periodo tratamiento la DMF era del 3 %, lo que conduce a una mejora residual del 50 %.

Si no se define de otra forma en el contexto en que se utiliza, el término "sustancialmente" significa que el valor que sigue al término puede desviarse en el ± 10 %, preferentemente en el ± 5 %.

Como se usa en el presente documento, la expresión "período de tratamiento" se define como el período de tiempo en el cual se le administra a un sujeto la dosis diaria de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

El período de tratamiento es preferentemente de al menos una semana, más preferentemente de al menos 10 días, aún más preferentemente de al menos dos semanas, o más preferentemente al menos un mes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "período de descanso" se define como el período de tiempo en el cual no se administra a un sujeto la composición farmacéutica de la presente divulgación.

El término "antiinflamatorio" se refiere a la propiedad de una sustancia o tratamiento que reduce la inflamación. Las sustancias antiinflamatorias deberían suprimir la inducción de la expresión de proteínas funcionales inflamatorias, tales como las enzimas que participan en la producción de los mediadores químicos de diversas citocinas y la inflamación, así como suprimir la transferencia de información en células que participan en la activación y/o suprimir la expresión de la acción mediante mediadores químicos de diversas citocinas y de la inflamación.

Un "antioxidante" se conoce como una molécula que puede neutralizar los radicales libres aceptando o donando un electrón para eliminar el estado desapareado. Normalmente, esto significa que la molécula antioxidante se convierte en un radical libre en el proceso de neutralizar una molécula radical libre en una molécula que no lo es. Sin embargo, la molécula antioxidante habitualmente será un radical libre mucho menos reactivo que el radical libre neutralizado. Por lo tanto, un antioxidante inhibe la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere los electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres. A su vez, estos radicales pueden iniciar reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan las reacciones en cadena de oxidación eliminando los radicales libres intermediarios e inhiben otras reacciones de oxidación.

55 Figuras

Figura 1: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con puntuación de riesgo de Framingham para CPC (a 10 años) moderada (más del 10-20 %): A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 1)

Figura 2: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con una puntuación de riesgo de Framingham alta (>20 %): A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 2)

Figura 3: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 3, Estudio II)

Figura 4: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 3, Estudio I)

Figura 5: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 4, Estudio II)

Figura 6: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 4, Estudio I)

Figura 7: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes tras un infarto de miocardio (pacientes que tienen arteriopatía coronaria): A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 5, Estudio II)

Figura 8: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes CON infarto de miocardio: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 5, Estudio I)

Figura 9: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con hipertensión arterial: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 6, Estudio I)

Figura 10: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en pacientes con hipercolesterolemia: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 7, Estudio I)

Figura 11: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en participantes con factor de riesgo de trastorno cardiovascular - tabaquismo: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 8, Estudio I)

Figura 12: Mejoras en las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en participantes con factor de riesgo de trastorno cardiovascular - obesidad: A) dilatación mediada por flujo (DMF) y B) velocidad de la onda de pulso (VOP) y C) índice β de rigidez de la arteria carótida antes y después de 30 días de tratamiento con la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 9, Estudio I)

Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica y/o sistólica en más del 15 % y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL de un sujeto en más del 15 %, para su uso como se establece en la reivindicación 1.

En una segunda realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica y/o sistólica en más del 15 % y de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL del sujeto en más del 15 %, para su uso como se establece en la reivindicación 2.

En una tercera realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica y/o sistólica en más del 15 % y de al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la que dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL del sujeto en más del 15 %, para su uso como se establece en la reivindicación 3.

En una realización preferente de la primera, segunda o tercera realización, los sujetos enfermos tienen un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 10 %, preferentemente de más del 12 %, más preferentemente de más del 15 %, muy preferentemente de más preferente del 20 %.

La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para su uso como se establece en las reivindicaciones. La presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

La presente divulgación se dirige también a la composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

La presente divulgación se dirige también a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

El trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, arteriopatía carotídea e intracerebral, arteriopatía periférica, aneurisma aórtico o cualquiera de las combinaciones de los mismos.

El trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, ictus, demencia, isquemia crítica de las extremidades, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente infarto de miocardio, ictus o demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente un infarto de miocardio.

La presente divulgación se dirige también a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

Adicionalmente, la presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

La presente divulgación se dirige también a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

El factor de riesgo de un trastorno cardiovascular es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedad inflamatoria crónica, psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos; más preferentemente diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, aún más preferentemente diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial o hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, muy preferentemente diabetes mellitus de tipo 1 o diabetes mellitus de tipo 2.

En otra divulgación preferente, el factor de riesgo de un trastorno cardiovascular es un estilo de vida riesgoso seleccionado del grupo que consiste en tabaquismo, obesidad, sedentarismo, estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente tabaquismo, obesidad, sedentarismo, estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente tabaquismo, obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, muy preferentemente tabaquismo u obesidad.

Adicionalmente, la presente divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular y/o que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

De acuerdo con la presente divulgación, la expresión dosis diaria subterapéutica se refiere a la dosis que no cambia el nivel de colesterol y la tensión arterial, por lo tanto los efectos beneficiosos a esta dosis se atribuyen únicamente/completamente a los efectos pleiotrópicos del antagonista de los receptores de la angiotensina II y del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica está entre el 1 y el 50 %, más preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada para un principio activo particular. La dosis diaria subterapéutica no produce efectos secundarios, lo que es una limitación importante de las dosificaciones terapéuticas, en particular para la utilización a largo plazo, durante la cual podrían producirse complicaciones o efectos secundarios conocidos o desconocidos. Es bien sabido que los efectos secundarios están relacionados con la dosis del fármaco utilizado, siendo más frecuentes a dosificaciones altas.

Por lo tanto, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

Preferentemente, el trastorno cardiovascular (TC) se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, arteriopatía carotídea e intracerebral, arteriopatía periférica, aneurisma aórtico o similar, y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el TC se selecciona del grupo que consiste en infarto de miocardio, ictus, demencia, isquemia crítica de las extremidades, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente infarto de miocardio, ictus, demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Preferentemente, el factor de riesgo de un TC es un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de TC, como por ejemplo la diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, trastorno inflamatorio crónico tal como, por ejemplo, la artritis reumatoide, psoriasis y similares, y cualquiera de las combinaciones de las mismas, o un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de TC como, por ejemplo, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y similares, y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el factor de riesgo de TC se selecciona del grupo que consiste en la diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, muy preferentemente diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, la divulgación se dirige a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

La presente divulgación se dirige también a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades

funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoca un alto riesgo de aparición de trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica puede comprender al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria que es de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene:

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea y cerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

La composición farmacéutica también puede comprender al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria que es de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria que es de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene:

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoca con un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular elegido del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

La expresión inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), tal como se usa en la presente divulgación, puede incluir el inhibidor de renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el antagonista de los receptores de la angiotensina II y cualquiera de las combinaciones de los mismos. El inhibidor de la renina puede ser, por ejemplo, el aliskirén.

La expresión inhibidor de la ECA, tal como se usa en la presente divulgación, puede incluir, pero sin limitación, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, trandolapril, moexipril, quinapril, ramipril y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, el inhibidor de la ECA puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, perindopril, lisinopril, enalapril, moexipril, ramipril y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente, puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, perindopril y ramipril, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión antagonista de los receptores de la angiotensina II, tal como se usa en la presente divulgación puede incluir, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferentemente, el

antagonista de los receptores de la angiotensina II puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, e incluso más preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II es valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, la expresión inhibidor del SRAA, tal como se usa en la presente divulgación, puede incluir adicionalmente una o más combinaciones con otro principio activo tal como, por ejemplo, pero sin limitación, una combinación con un diurético, tal como, por ejemplo, tiazida tal como, por ejemplo, clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, indapamida, meticlotiazida, metolazona y politiazida, preferentemente hidroclorotiazida e indapamida; un diurético de asa tal como, por ejemplo, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida, preferentemente furosemida y torsemida; un diurético ahorrador de potasio tal como, por ejemplo, amilorida, eplerenona, espironolactona y triamtereno, preferentemente eplerenona y espironolactona; e inhibidores de la Ca tal como, por ejemplo, acetazolamida, diclorfenamida y metazolamida; más preferentemente hidroclorotiazida; una combinación con bloqueantes de los canales de calcio tal como, por ejemplo, los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos que pueden seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y pranidipina, preferentemente amlodipina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y cualquiera de las combinaciones de las mismas.

Preferentemente, el al menos un inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona de la composición farmacéutica de la presente divulgación se selecciona del grupo que consiste en el inhibidor de renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el antagonista de los receptores de la angiotensina II y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

Más preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y cualquiera de las combinaciones de los mismos. Más preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. Aún más preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en losartán, valsartán, telmisartán, olmesartán, irbesartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos. Muy preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en valsartán, telmisartán, olmesartán, irbesartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el antagonista de los receptores de la angiotensina II de la composición farmacéutica es valsartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente valsartán.

En otra realización particularmente preferente de la divulgación, el antagonista de los receptores de la angiotensina II de la composición farmacéutica es telmisartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización particularmente preferente de la divulgación, el antagonista de los receptores de la angiotensina II de la composición farmacéutica es olmesartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente olmesartán medoxomil.

En otra realización particularmente preferente de la divulgación, el antagonista de los receptores de la angiotensina II de la composición farmacéutica es irbesartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como se usa en la presente divulgación, puede incluir, pero sin limitación, mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, preferentemente simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, e incluso más preferentemente, fluvastatina, rosuvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.

Además, la expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como se usa en la presente divulgación, puede incluir adicionalmente una o más combinaciones con otro principio activo tal como, por ejemplo, pero sin limitación, una

combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol tal como ezetimiba, una combinación con bloqueantes de los canales de calcio tal como, por ejemplo, los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos que pueden seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, por amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, preferentemente amlodipina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas y cualquiera de las combinaciones de las mismas.

En una realización preferente de la presente divulgación, el al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la composición farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas. Preferentemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas. Más preferentemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas.

En una realización particularmente preferente de la divulgación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la composición farmacéutica es fluvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, preferentemente, fluvastatina sódica.

En otra realización particularmente preferente de la divulgación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la composición farmacéutica es atorvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, preferentemente, atorvastatina cálcica.

En otra realización particularmente preferente de la divulgación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa de la composición farmacéutica es rosuvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma y, preferentemente, rosuvastatina cálcica.

En una realización preferente de la divulgación, las composiciones farmacéuticas se caracterizan por que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II seleccionado del grupo que consiste en valsartán, telmisartán, olmesartán, irbesartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina, rosuvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas. Preferentemente, el antagonista de los receptores de la angiotensina II y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa están presentes en la composición farmacéutica con una proporción de pesos de 20:1 a 1:20, preferentemente con una proporción de pesos de 10:1 a 1:10, más preferentemente con una proporción de pesos de 5:1 a 1:5.

En otra realización preferente de la divulgación, el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de mismo.

En una realización particularmente preferente de la presente divulgación, el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina sódica. Preferentemente, el valsartán y la fluvastatina sódica están presentes en la composición con una proporción de pesos de 9:1 a 1:9, preferentemente con una proporción de pesos de 5:1 a 1:1, más preferentemente con una proporción de pesos de 3:1 a 1:1, aún más preferentemente con una proporción de pesos de 2,5:1 a 1,6:1, muy preferentemente con una proporción de pesos de 2:1. En otra realización más preferente, el valsartán y la fluvastatina sódica están presentes en la composición con una proporción de pesos de 9:1 a 1:9, preferentemente con una proporción de pesos de 1:1 a 1:5, más preferentemente con una proporción de pesos de 1:1 a 1:3, aún más preferentemente con una proporción de pesos de 1:1,6 a 1:2,5, muy preferentemente con una proporción de pesos de 1:2.

En otra realización preferente de la divulgación, el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable el mismo.

En una realización particularmente preferente de la presente divulgación, el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina cálcica. Preferentemente, el valsartán y la fluvastatina cálcica están presentes en la composición con una proporción de pesos de 9:1 a 1:9, preferentemente con una proporción de pesos de 5:1 a 1:1, más preferentemente con una proporción de pesos de 3,5:1 a 1,5:1, aún más preferentemente con una proporción de pesos de 3:1 a 2:1, muy preferentemente con una proporción de pesos de 2,5:1. En otra realización más preferente de la divulgación, el valsartán y la atorvastatina cálcica están presentes en la composición con una proporción de pesos de 20:1 a 1:1, preferentemente con una proporción de pesos de 12:1 a 5:1, más preferentemente con una proporción de pesos de

10:1 y 6:1, aún más preferentemente con una proporción de pesos de 9:1 a 7:1, muy preferentemente con una proporción de pesos de 8:1.

5 En una realización preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia sustancialmente los niveles de colesterol.

10 En una realización más preferente de la presente divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL en un sujeto en más del 15 %, preferentemente en más del 10 %, más preferentemente en más del 8 %. Todavía más preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL en un sujeto en más del 15 %, preferentemente en más del 10 %, más preferentemente en más del 8 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

15 En otra realización más preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las HDL en un sujeto en más del 15 %, preferentemente en más del 12 %, más preferentemente en más del 10 %. Todavía más preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las HDL en un sujeto en más del 15 %, preferentemente en más del 12 %, más preferentemente el 10 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

20 En una realización preferente de la presente divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia sustancialmente la tensión arterial sistólica.

25 En otra realización preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia sustancialmente la tensión arterial diastólica.

30 En una realización más preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial sistólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 4 %, muy preferentemente en más del 4 %. Todavía más preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial sistólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 4 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, muy preferentemente al menos 1 mes.

35 En otra realización más preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 5 %. Todavía más preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 5 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

45 En una realización preferente de la presente divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las LDL en más del 15 %, preferentemente en más del 10 %, más preferentemente en más del 8 %. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las LDL en más del 15 %, preferentemente en más del 10 %, más preferentemente en más del 8 % cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 50 1 mes.

55 En otra realización preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las HDL en más del 15 %, preferentemente en más del 12 %, más preferentemente en más del 10 %. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las HDL en más del 15 %, preferentemente en más del 12 %, muy preferentemente en más del 10 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

60 En otra realización preferente más de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial sistólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 4 %. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial sistólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 % muy preferentemente en más del 4 %, cuando se administra durante al menos 10 65

días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

5 En otra realización preferente más de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial diastólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 5 %. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial diastólica en un sujeto en más del 10 %, preferentemente en más del 8 %, más preferentemente en más del 6 %, muy preferentemente en más del 5%, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

15 En una realización preferente de la presente divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente divulgación está entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis terapéutica diaria recomendada. Preferentemente, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona está entre 1 y 75 mg, entre 1 y 60 mg, entre 1 y 50 mg, entre 1 y 45 mg, entre 1 y 40 mg y/o entre 1 y 25 mg.

20 En una realización más preferente de la divulgación, la renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y la dosis diaria subterapéutica está entre 1 y 75 mg, preferentemente entre 1 y 60 mg, más preferentemente entre 1 y 50 mg, todavía más preferentemente entre 1 a 40 mg, muy preferentemente entre 10 a 30 mg, y preferentemente en particular 20 mg.

25 En otra realización más preferente de la divulgación, la renina-angiotensina-aldosterona es telmisartán o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la dosis subterapéutica de los mismos está entre 1 a 20 mg, preferentemente entre 1 a 10 mg, muy preferentemente 5 mg.

30 En una realización preferente de la divulgación, la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa está entre 1 a 40 mg, preferentemente entre 1 a 30 mg, más preferentemente entre 1 y 25 mg, todavía más preferentemente entre 1 y 20 mg, muy preferentemente entre 1 y 15 mg, y preferentemente en particular entre 1 y 12 mg.

35 En una realización más preferente de la divulgación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, y la dosis subterapéutica de la misma está entre 1 y 20 mg, preferentemente entre 1 y 10 mg, muy preferentemente 10 mg.

40 En otra realización más preferente de la divulgación, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, y la dosis subterapéutica está entre 1 y 10 mg, preferentemente entre 1 y 5 mg, muy preferentemente 5 mg.

45 En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de la propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

50 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente fluvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento y la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial de un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

65 En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria subterapéutica, y fluvastatina o cualquiera

de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

- 5 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis terapéutica diaria recomendada, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis terapéutica diaria recomendada, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

- 15 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

- 20 En una realización de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- 30 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

- 35 b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

- 40 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

- 45 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, por mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente fluvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y es adecuada para su uso en el mantenimiento y la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- 60 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

- 65

b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular elegido del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria subterapéutica, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial de un sujeto que tiene

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

10 En una realización adicional de la divulgación, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede utilizarse de manera continuada durante toda la vida sin interrupción.

15 De forma inesperada, se descubrió que se lograba sorprendentemente el efecto de mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tenía al menos un trastorno cardiovascular o tenía al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular al utilizar la composición de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, tras el tratamiento definido como un período de tratamiento, que puede durar entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 días y 9 meses, aproximadamente 2 semanas y 9 meses, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

20 Por lo tanto, en una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 días y 9 meses, aproximadamente 2 semanas y 9 meses, y aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

30 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 semana y 9 meses, unos 10 días y 9 meses, aproximadamente 2 semanas y 9 meses, y aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

55 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o un factor de riesgo de trastorno cardiovascular en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

65 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de

la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la mevastatina, la pitavastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, fluvastatina, la atorvastatina, la cerivastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente la fluvastatina y la atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre 1 mes a aproximadamente 6 meses.

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria subterapéutica y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 6 meses.

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptable de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos,

en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 meses a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

5 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- 10 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 15 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos,

20 en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 semana y aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 días y 9 meses, aproximadamente 2 semanas y 9 meses, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses.

25 Los inventores observaron una persistencia a largo plazo sustancial de las características arteriales beneficiosas mencionadas anteriormente. Por lo tanto, se descubrió inesperadamente que, al administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, las características arteriales beneficiosas persistieron sorprendentemente hasta un punto sustancial, incluso aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento. El período sin tratamiento de acuerdo con la presente invención y en el que siguen presentes las características arteriales beneficiosas se denomina período de descanso. Uno de los objetivos del período de descanso es impedir la aparición de una 'resistencia' al tratamiento que conduzca a una eficacia disminuida tras determinado tiempo. Si se induce mediante el tratamiento algún proceso inhibitorio, lo que parece lógico, este disminuiría durante el período de descanso. Esto significa que la repetición del tratamiento no conllevaría una eficacia reducida, sino una eficacia similar o incluso mayor. Partiendo de esa base, es posible predecir que un muy largo plazo de uso (décadas) podría ser posible sin pérdida significativa de la eficacia del tratamiento. Otro objetivo importante del período de descanso es un mayor cumplimiento de los sujetos y menos efectos secundarios.

35 Por lo tanto, en una realización adicional, la presente divulgación se refiere a la composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

45 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

- 50 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 55 b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 60 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos,

caracterizado por que el período de descanso de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

5 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses, o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

15 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses, o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

25 En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la mevastatina, la pitavastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina, la atorvastatina, la cerivastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente la fluvastatina y la atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

45 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses, o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

50 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses, o entre 1 y 6 meses o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

60 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o a la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

65 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y

cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

5 b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

10 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses, o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

20 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en el mantenimiento o a la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene

25 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

30 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos,

35 caracterizado por que el período de descanso es de aproximadamente 12 meses, preferentemente entre 1 y 12 meses o entre 1 y 6 meses, o entre 1 y 3 meses tras la interrupción del tratamiento.

Otro concepto de la presente invención se refiere a un enfoque específico y original de implementación de las características arteriales beneficiosas obtenidas que se han mencionado anteriormente mediante el siguiente régimen de tratamiento: un período de tratamiento seguido de un período de descanso representa un ciclo de intervención que puede repetirse un número ilimitado de veces a lo largo de años o décadas.

45 Es bien sabido por el estado actual de la técnica que las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial tienen valores altamente predictivos y tienen un papel eventualmente importante en el agravamiento o aparición de trastornos cardiovasculares. Al mismo tiempo, es bien sabido que la edad (edad cronológica o biológica) es uno de los factores de riesgo más importantes para el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares. Por otra parte, también es bien sabido que los mismos trastornos cardiovasculares aceleran de forma simultánea el envejecimiento arterial y biológico. Por ello, a partir de lo anterior resulta evidente que la edad arterial es un factor de riesgo de trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial da como resultado un riesgo disminuido de trastornos cardiovasculares. Si se consideran conjuntamente todos estos factores, se puede concluir que la mejora de las propiedades de la pared arterial debe ser un objetivo primordial con vistas a la disminución de la edad arterial y del riesgo de trastornos cardiovasculares. Mediante dicho enfoque se consiguen simultáneamente dos objetivos de enorme importancia:

- disminuir la edad arterial y
- 55 - asegurar la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, ampliando de este modo la duración y la calidad de vida.

60 Por lo tanto, en una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

65 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción y/o inversión

del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene

5 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

10 b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

15 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

20 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

30 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción e inversión de la edad arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

35 En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la mevastatina, la pitavastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, fluvastatina, la atorvastatina, la cerivastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, además, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente la fluvastatina y la atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción e inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

50 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria subterapéutica, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

60 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

65 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y

fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la mismas, en una dosis diaria menor de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene

- 5 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- 10 b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- 15 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.
- 20

En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en la prevención, reducción y/o inversión del envejecimiento arterial en un sujeto que tiene

25

- 30 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- 35 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

40

En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene

45

- 50 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- 55 b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
- 60 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición cardiovascular, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.
- 65

5 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria de entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 % de la dosis diaria terapéutica recomendada, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

10 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y el antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

15 En una realización más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende al menos un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la mevastatina, la pitavastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, la fluvastatina, la atorvastatina, la cerivastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, preferentemente la simvastatina, la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas y aún más preferentemente la fluvastatina y la atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

35 En una realización todavía más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria subterapéutica, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria subterapéutica, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

40 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, y es adecuada para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

50 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene

55 a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la enfermedad arterial periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

60 b) un trastorno que provoca un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

65 c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular

seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

5 En una realización aún más preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene

a) un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

15 b) un trastorno que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) un estilo de vida riesgoso que provoque un alto riesgo de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

20 En una realización preferente de la divulgación, los sujetos de acuerdo con la presente invención son mamíferos, preferentemente sujetos humanos.

25 Como ya se indicó anteriormente, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación es adecuada para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos enfermos, sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular y/o sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

30 En una realización preferente de la divulgación, el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, se consiguen tras un tratamiento durante al menos 1 semana, preferentemente durante al menos 10 días, preferentemente durante al menos 2 semanas, más preferentemente durante al menos 1 mes.

35 Los efectos ventajosos de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, determinarse mediante los cambios de la DMF, la VOP y el índice β de rigidez tras el tratamiento.

40 En una realización de la divulgación, la dilatación mediada por flujo de la arteria humeral (DMF) aumenta preferentemente tras un periodo de tratamiento, preferentemente tras 1 mes de tratamiento, en comparación con el comienzo del tratamiento.

45 En otra realización de la divulgación, la velocidad de la onda de pulso (VOP) disminuye tras un periodo de tratamiento, preferentemente tras 1 mes de tratamiento, en comparación con el comienzo del tratamiento.

En aún otra realización de la divulgación, el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuye tras un periodo de tratamiento, preferentemente tras 1 mes de tratamiento, en comparación con el comienzo del tratamiento.

50 En aún otra realización de la divulgación, la velocidad de la onda de pulso (VOP) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyen tras 1 mes de tratamiento, en comparación con el comienzo del tratamiento.

55 En una realización preferente de la divulgación, la DMF aumenta en al menos el 20 %, preferentemente en al menos el 35 %, más preferentemente en al menos el 50 % y de forma muy preferente en al menos el 60 % tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

60 En una realización más preferente de la divulgación, la DMF en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 10 %, preferentemente de más del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %, aumenta en al menos el 60 %, preferentemente en al menos el 100 %, más preferentemente en al menos el 120 % y de forma muy preferente en al menos el 135 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

65 En otra realización más preferente de la divulgación, la DMF en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %, aumenta en al menos el 60 %, preferentemente en al menos el 90 %, más preferentemente en al menos el 110 %, muy preferentemente en al menos el 120 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

En aún otra realización más preferente de la divulgación, la DMF en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente el posinfarto de miocardio, aumenta en al menos el 30 %, preferentemente al menos el 45 %, más preferentemente al menos el 60 %, muy preferentemente al menos el 65 % tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

5 En aún otra realización más preferente de la divulgación, la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, aumenta en al menos el 20 %, preferentemente al menos el 35 %, más preferentemente al menos el 50 %, muy preferentemente al menos el 60 % tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 aumenta en al menos el 40 %, preferentemente al menos el 60 %, más preferentemente al menos el 70 %, muy preferentemente al menos el 75 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 aumenta en al menos el 40 %, preferentemente al menos el 55 %, más preferentemente al menos el 65 %, muy preferentemente al menos el 70 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

20 En aún otra realización más preferente de la divulgación, la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, aumenta en al menos el 100 %, preferentemente al menos el 120 %, más preferentemente al menos el 140 %, muy preferentemente al menos el 150 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

25 En otra realización preferente de la divulgación, la VOP disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy preferentemente al menos el 4,5 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

30 En una realización más preferente de la divulgación, la VOP en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy preferentemente al menos el 4,2 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

35 En otra realización más preferente de la divulgación, la VOP en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 3,5 %, muy preferentemente al menos el 4 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

40 En aún otra realización más preferente de la divulgación, la VOP en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente el posinfarto de miocardio, disminuye al menos en el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente el 7 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

45 En aún otra realización más preferente de la divulgación, la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy preferentemente al menos el 4,2 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye al menos en el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye al menos en el 4 %, preferentemente al menos el 6 %, más preferentemente al menos el 8 %, muy preferentemente al menos el 8,2 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

60 En aún otra realización más preferente de la divulgación, la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 5 %, muy preferentemente al menos el 6 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

65 En otra realización preferente de la divulgación, el índice β de rigidez disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7,2 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

5 En una realización más preferente de la divulgación, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %, disminuye al menos en el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 6,5 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

10 En otra realización más preferente de la divulgación, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 3,5 %, muy preferentemente al menos el 4 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

15 En aún otra realización más preferente de la divulgación, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente el posinfarto de miocardio, disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 6,5 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

20 En aún otra realización más preferente de la divulgación, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye al menos en el 4 %, preferentemente al menos el 6 %, más preferentemente al menos el 8 %, muy preferentemente al menos el 10 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento. Preferentemente, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye al menos en el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

30 En aún otra realización preferente de la divulgación, el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, disminuye al menos en el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 8 %, tras un período de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

35 En una realización de la presente realización de la divulgación, las composiciones farmacéuticas se caracterizan por que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF es al menos del 20 %, preferentemente de al menos el 30 %, más preferentemente de al menos el 40 %, muy preferentemente de al menos un 50 %, a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.

40 En una realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %, es al menos del 45 %, preferentemente al menos del 55 %, más preferentemente al menos del 65 %, muy preferentemente al menos del 75 % a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.

50 En otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %, es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.

55 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente un posinfarto de miocardio, es al menos del 50 %, preferentemente al menos del 60 %, más preferentemente al menos del 70 %, muy preferentemente al menos del 80 %, a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.

60 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 % a base del

- aumento de la DMF tras un período de tratamiento. Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40%, más preferentemente al menos del 50 % y muy preferentemente al menos del 60 %, a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.
- 5 Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 50 %, preferentemente al menos del 60 %, más preferentemente al menos del 70 %, muy preferentemente al menos del 80 %, a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.
- 10 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 % a base del aumento de la DMF tras un período de tratamiento.
- 15 En una realización adicional de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas se caracterizan por que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base del descenso de la VOP tras un período de tratamiento.
- 20 En una realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) (de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %) es al menos del 35 %, preferentemente al menos del 45 %, más preferentemente al menos del 55 %, muy preferentemente al menos del 65 %, a base del descenso de la VOP tras un período de tratamiento.
- 25 En otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) (de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %) es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución de la VOP tras un período de tratamiento.
- 30 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la POV en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio, es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución de la POV tras un período de tratamiento.
- 35 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la POV en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base de la disminución de la POV tras un período de tratamiento. Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la POV en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución de la POV tras un período de tratamiento.
- 45 Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la POV en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 40%, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución de la POV tras un período de tratamiento.
- 50 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la POV en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35 %, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución de la POV tras un período de tratamiento.
- 60 En una realización adicional de la presente divulgación, las composiciones farmacéuticas se caracterizan por que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez es al menos del 15 %, preferentemente al menos del 25 %, más preferentemente al menos
- 65

del 35 %, muy preferentemente al menos del 45 %, a base de la disminución del índice β de rigidez, tras un período de tratamiento.

5 En una realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) (de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %) es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

10 En otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) (de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente del 20 al 30 %, más preferentemente del 25 al 29 %) es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35 %, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

15 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente el posinfarto de miocardio, es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente de al menos el 70 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

25 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, es al menos del 15 %, preferentemente al menos del 25 %, más preferentemente al menos del 35 %, muy preferentemente al menos del 45 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento. Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35 %, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento. Preferentemente, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

30 35 40 En aún otra realización preferente de la divulgación, tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y un combinación de los mismos, es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

45 En una realización de la presente divulgación, el sujeto se trata durante un período de tratamiento de al menos 1 semana, preferentemente de al menos 2 semanas, más preferentemente de al menos 1 mes, aún más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 9 meses, muy preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 meses, de forma particular preferentemente aproximadamente de 1 mes.

50 En una realización adicional de la divulgación, el sujeto se trata durante al menos un ciclo de intervención, en el que un ciclo de intervención comprende un período de tratamiento de 1 a nueve meses, preferentemente de 1 a 3 meses de tratamiento, más preferentemente de 1 mes de tratamiento, y un período de descanso de 1 a 12 meses de interrupción del tratamiento, preferentemente de 1 a 6 meses de interrupción del tratamiento, más preferentemente aproximadamente 6 meses de interrupción del tratamiento.

55 En una realización preferente de la divulgación, la DMF se sigue aumentando en al menos el 10 %, preferentemente al menos el 15 %, más preferentemente al menos el 20 %, muy preferentemente al menos el 25 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

60 65 En una realización más preferente de la divulgación, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 la DMF se sigue aumentando en al menos el 30 %, preferentemente al menos el 45 %, más preferentemente al menos el 54 %, muy preferentemente al menos el 57 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento. En otra realización más preferente, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 la DMF se sigue aumentando en al

menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 %, más preferentemente al menos el 92 %, muy preferentemente al menos el 100 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

5 En una realización preferente de la divulgación, la VOP se sigue disminuyendo en al menos el 1 %, preferentemente al menos el 1,5 %, más preferentemente al menos el 2 %, muy preferentemente al menos el 2,1 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

10 En una realización más preferente, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 la VOP se sigue disminuyendo en al menos el 2,4 %, preferentemente al menos el 3,6 %, más preferentemente al menos el 4,8 %, muy preferentemente al menos el 6,3 % tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento. En una realización más preferente, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 la VOP sigue se disminuyendo en al menos el 2,8 %, preferentemente al menos el 4,2 %, más preferentemente al menos el 5,6 %, muy preferentemente al menos el 7,7 % tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

15 En una realización preferente de la divulgación, el índice β de rigidez se sigue disminuyendo en al menos el 0,9 %, preferentemente al menos el 1,8 %, más preferentemente al menos el 2,7 %, muy preferentemente al menos el 3,4 % tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

20 En una realización más preferente de la divulgación, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 el índice β de rigidez se sigue disminuyendo en al menos el 2,2 %, preferentemente al menos el 3,3 %, más preferentemente al menos el 4,4 %, muy preferentemente al menos el 5,5 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento. En otra realización más preferente, en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 el índice β de rigidez se sigue disminuyendo en al menos el 2,8 %, preferentemente al menos el 4,2 %, más preferentemente al menos el 5,6 %, muy preferentemente al menos el 6,3% tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

30 La expresión composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede indicar que cada componente de la composición se administra al sujeto por separado en una dosificación individual, de manera simultánea, separada o secuencial, en cualquier orden. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a un envase comercial que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial.

35 Como alternativa, la expresión composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede indicar que todos o solo algunos componentes de las composiciones se administran al sujeto en la misma forma farmacéutica unitaria. La combinación de dos o más principios activos en la misma composición farmacéutica proporciona la ventaja adicional de reducir la frecuencia de administración de la dosificación, aumentando de este modo la seguridad de la terapia y la comodidad para el paciente.

40 La composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender adicionalmente uno o más de otros principios activos no pertenecientes a la clase de los inhibidores del SRAA o de la HMG-CoA reductasa. Por ejemplo, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede comprender al menos un agente antiinflamatorio y al menos un antioxidante.

45 Por lo tanto, es una realización preferente de la presente divulgación que la composición farmacéutica comprenda un principio activo adicional, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un antioxidante y combinaciones de los mismos.

50 El término agente antiinflamatorio, como se utiliza en la presente divulgación, puede incluir, pero sin limitación, los agentes antiinflamatorios no esteroides tradicionales (AINE) tales como, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, el diclofenaco, la indometacina, el sulindaco, el ketoprofeno, el flurbiprofeno, el ibuprofeno, el naproxeno, el piroxicam, el tenoxicam, la tolmentina, el ketoloraco, la oxaprozina, el ácido mefenámico, el fenoprofeno, la nabumetona, el paracetamol y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; los inhibidores de la COX-2 tal como, por ejemplo, la nimesulida, la flosulida, el celecoxib, el rofecoxib, el parecoxib sódico, el valdecoxib, el etoricoxib, el etodolaco, el meloxicam y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; los glucocorticoesteroides tales como, por ejemplo, la hidrocortisona, la cortisona, la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona, la meprednisona, la triamcinolona, la parametasona, la fluprednisolona, la betametasona, la dexametasona, la fludrocortisona, la desoxicorticosterona, la sirolimús y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; el resveratrol y cualquier análogo de estos agentes. Preferentemente, el agente antiinflamatorio puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, betametasona, dexametasona, resveratrol y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o análogos, más preferentemente ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, celecoxib, hidrocortisona, dexametasona, resveratrol y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o análogos de estos agentes, y aún más preferentemente ácido acetilsalicílico y resveratrol, y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o cualquiera de los análogos de los mismos.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el agente antiinflamatorio está presente en la composición farmacéutica en la cantidad eficaz para reducir la inflamación.

5 El término antioxidante como se utiliza en la presente divulgación puede incluir, pero sin limitación, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido málico, palmitato de ascorbilo, ascorbato sódico, metabisulfito sódico, galato de propilo, betacaroteno, ácido ascórbico, ascorbilfosfato sódico, ascorbilfosfato de magnesio, ácido ascórbico 2-glucósido, estearato de ascorbilo, ácido α -lipoico, glutatión, coenzima Q10, tocoferol, acetato de tocoferol, retinol, palmitato de retinol, genisteína, quercetina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, galato de galocatequina, silibinina, diosmetina, kaempferol, epicatequina, galangina, ácido indólico, ácido γ -linolénico, ácido linoleico, ácido clorogénico, tocotrienol, astaxantina y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o cualquiera de los análogos de los mismos. Preferentemente, el antioxidante puede seleccionarse del grupo que consiste en, pero sin limitación, ácido ascórbico, ascorbilfosfato sódico, coenzima Q10, ascorbilfosfato de magnesio, ácido ascórbico 2-glucósido, butilhidroxianisol, ácido clorogénico, galato de epigallocatequina, ácido indólico, ácido α -lipoico y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o cualquiera de los análogos de los mismos, más preferentemente ácido ascórbico, ascorbilfosfato sódico, coenzima Q10, ascorbilfosfato de magnesio, ácido ascórbico 2-glucósido, butilhidroxianisol y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o cualquiera de los análogos de los mismos, y aún más preferentemente coenzima Q10 y cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma y/o cualquiera de los análogos de la misma.

20 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el antioxidante está presente en la composición farmacéutica en una cantidad eficaz para inhibir la oxidación.

25 En una realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio y un antioxidante, el cual no es la vitamina C o la vitamina E.

30 En otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio, pero no un antioxidante. En aún otra realización preferente de la divulgación, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende adicionalmente un antioxidante y un agente antiinflamatorio, el cual no es ácido acetilsalicílico.

35 En aún otra realización preferente, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende adicionalmente un antioxidante, pero no un agente antiinflamatorio.

40 En aún otra realización preferente, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio y/o un antioxidante, en el que el agente antiinflamatorio es el resveratrol y el antioxidante es la coenzima Q10 o cualquier análogo de la misma.

45 En una realización adicional de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión 'farmacéuticamente aceptable' como se emplea en el presente documento se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, aplicando un criterio médico prudente, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del ser humano o, según sea el caso, de un animal, sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación en relación con una proporción beneficio/riesgo razonable. La expresión 'excipiente farmacéuticamente aceptable' significa un componente de un producto farmacéutico que no es un principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, los diluyentes, los disgregantes, los aglutinantes, los lubricantes, los antioxidantes, los tensioactivos, los modificadores del pH, los antiadherentes, los pigmentos, los colorantes y similares, y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

50 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación se puede administrar al sujeto por cualquier vía de administración conocida tal como, por ejemplo, la oral (boca), la tópica (piel), la parenteral (piel o mucosas), transmucosal (nasal, bucal/sublingual, vaginal, ocular o rectal), o la inhalación. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede ser de utilidad en aplicaciones de liberación absorción inmediata, retardada, modificada, sostenida, prolongada, pulsátil, continua o controlada. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede prepararse mediante cualquier proceso conocido a partir del estado de la técnica.

55 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación adecuada para la administración oral puede tomar la forma de, pero sin limitación, una solución, suspensión, emulsión, comprimido, píldora, gel, jarabe, elixir, cápsula, polvo, cristal líquido o sólido, y similares.

60 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación adecuada para la administración por vía tópica puede tomar la forma de, pero sin limitación, una crema, gel, linimento o bálsamo, loción, pomada, gotas óticas, colirio, parches cutáneos y similares.

65 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación adecuada para la administración parenteral puede hacer referencia a modos de administración que incluyen, pero sin limitación, la infusión y la inyección

intradérmica, intraósea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación adecuada para la inhalación puede tomar la forma de, pero sin limitación, un aerosol, inhalador, nebulizador, vaporizador y similares.

5 La composición de combinación farmacéutica, de acuerdo con la presente divulgación, puede estar en la forma de supositorios, tales como, por ejemplo, supositorios rectales o vaginales.

10 En una realización preferente de la presente divulgación, la composición farmacéutica está en la forma de una presentación farmacéutica oral, preferentemente una presentación farmacéutica oral sólida.

15 En un aspecto, la presente divulgación también se dirige a un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto enfermo, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

20 En otro aspecto, la presente divulgación también se dirige a un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

25 En aún otro aspecto, la presente divulgación también se dirige a un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

30 En un aspecto, la presente divulgación también se dirige al uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la presente divulgación, para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto enfermo.

35 En otro aspecto, la presente divulgación también se dirige al uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la presente divulgación, para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular.

40 En aún otro aspecto, la presente divulgación también se dirige al uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la presente divulgación, para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, que previene, reduce o invierte el envejecimiento arterial, y/o disminuye el agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

45 Al administrar la composición farmacéutica, de acuerdo con la presente invención, se observan las mejoras significativas e imprevistas de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial y, por consiguiente, la reducción y la inversión de la edad arterial, y la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares. La mejora es particularmente sorprendente en vista de la enseñanza de las solicitudes de patente en trámite junto con la presente, que divulgan el uso de una composición farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica en sujetos aparentemente sanos, que no han manifestado trastornos cardiovasculares y que no tienen trastornos que tienen una influencia importante en la capacidad funcional de distintos órganos/tejidos o en todo el cuerpo.

55 Además, se puede determinar la estimación de la edad arterial "biológica" utilizando el nomograma relacionado con la edad, obtenido con una muestra amplia de sujetos aparentemente sanos. Resulta sorprendente que los inventores de la presente solicitud descubrieran la significativa e inesperada disminución de la edad arterial "biológica".

60 Las ventajas mencionadas anteriormente de la presente invención se determinaron en estudios con ocultación doble, en los que se asignaron al tratamiento (10 mg de fluvastatina sódica/20 mg de valsartán diarios, 1 mes - 30 días) pacientes con diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, posinfarto de miocardio y participantes con tabaquismo y obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de trastornos cardiovasculares. Se analizaron las principales características funcionales y morfológicas de la pared arterial midiendo la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral, la velocidad de la onda de pulso (VOP) y el índice β de rigidez de la arteria carótida una vez de forma inicial y tras 30 días. Todos los parámetros de la función

arterial mejoraron significativamente tras 30 días de tratamiento. Dichas características arteriales beneficiosas no estuvieron acompañadas de ningún cambio en los lípidos o la tensión arterial. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad disminuyó sustancialmente.

5 Para concluir, resulta sorprendente que los inventores de la presente solicitud descubrieran que las características funcionales y morfológicas de la pared arterial que pueden medirse con métodos convencionales y de uso generalizado, puedan mejorarse sustancialmente administrando la composición de combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Las características arteriales beneficiosas conseguidas no estuvieron acompañadas de la acción principal de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, es decir, de la reducción de los lípidos y la tensión arterial. De forma inesperada, la mejora de las características relacionadas con la edad en los sujetos observados se logró ya tras un tratamiento de corto plazo (por ejemplo, al menos un mes) y otra vez, de forma inesperada, persistió a un nivel sustancial alrededor de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 meses o de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses tras la interrupción del tratamiento. La composición farmacéutica, de acuerdo con la presente invención, revela varios efectos sinérgicos, en comparación con las dos clases de fármacos solos. El perfil de eficacia exclusivo de dicha composición permite un tratamiento cíclico, que consiste en un período de tratamiento de corta duración seguido de un período de descanso prolongado, durante el cual siguen presentes las características arteriales beneficiosas.

20 La presente divulgación comprende adicionalmente las siguientes realizaciones preferentes:

1. Una composición de combinación farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de la renina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

2. Una composición de combinación farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de la renina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la reducción y la inversión de la edad arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

3. Una composición de combinación farmacéutica que comprende al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona seleccionado del grupo que consiste en inhibidor de la renina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y antagonista de los receptores de la angiotensina II, y cualquiera de las combinaciones de los mismos, en una dosis diaria subterapéutica, y al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

4. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con los puntos 1 a 3, en los que la dosis diaria subterapéutica está entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 %, de la dosis diaria terapéutica recomendada.

5. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en los que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en:

a) trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la arteriopatía periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, la isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos o

b) trastorno que tiene una alta tasa de aparición de un trastorno cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o

c) estilo de vida riesgoso que tiene una alta tasa de aparición cardiovascular seleccionado del grupo que consiste en, pero sin limitación, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

6. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 5, en los que el

inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II, seleccionado del grupo que consiste en azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferentemente azilsartán, losartán, telmisartán, olmesartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, más preferentemente losartán, telmisartán, azilsartán, candesartán y valsartán, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos, y aún más preferentemente valsartán y telmisartán, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con el punto 6, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II es el valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables.

8. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 7, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en la mevastatina, la pitavastatina, la lovastatina, la simvastatina, la pravastatina, fluvastatina, la atorvastatina, la cerivastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de las mismas, preferentemente la simvastatina, la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de las mismas, más preferentemente la fluvastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de las mismas, y aún más preferentemente la fluvastatina y la atorvastatina, y cualquiera de las sales o éster farmacéuticamente aceptables de las mismas.

9. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo el punto 8, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es la fluvastatina sódica.

10. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 9, en los que un ciclo de intervención consiste en un período de tratamiento con una duración de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, preferentemente de entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 9 meses, y un período de descanso con una duración de 12 meses, preferentemente de entre 1 y 12 meses o de entre 1 y 6 meses, o de entre 1 y 3 meses.

11. La composición de combinación farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

12. La composición de combinación farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la reducción y la inversión de la edad arterial en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

13. La composición de combinación farmacéutica que comprende valsartán o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis diaria de entre 1 y 40 mg, y fluvastatina o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables de la misma en una dosis diaria de entre 1 y 10 mg, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular o que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

14. La composición de combinación farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 13, que comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Aún más, la presente divulgación comprende los siguientes puntos:

1. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos enfermos.

2. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos enfermos.

3. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos enfermos.

4. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.

5. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.
6. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular.
7. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.
8. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.
9. Una composición farmacéutica que comprende, al menos, un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica y, al menos, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que los sujetos enfermos tienen un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años) de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente de más del 12 %, más preferentemente de más del 15 %, muy preferentemente de más del 20 %.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquier de los puntos 4 a 6, en la que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en la cardiopatía isquémica, la arteriopatía carotídea e intracerebral, la arteriopatía periférica, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 4 a 6, en la que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en el infarto de miocardio, el ictus, la demencia, las isquemia crítica de las extremidades, el aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el infarto de miocardio, el ictus, la demencia vascular y cualquiera de las combinaciones de los mismos, y más preferentemente el posinfarto de miocardio.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7 a 9, en la que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión, el trastorno inflamatorio crónico, la psoriasis y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia, la hipertensión y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente la diabetes, el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, y aún más preferentemente la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de los mismos, muy preferentemente la diabetes mellitus de tipo 1 o la diabetes mellitus de tipo 2.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7 a 9, en la que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un estilo de vida riesgoso seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, preferentemente el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, el estrés continuo y cualquiera de las combinaciones de los mismos, más preferentemente el tabaquismo, la obesidad y cualquiera de las combinaciones de los mismos, muy preferentemente el tabaquismo o la obesidad.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 14, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona se selecciona del grupo que consiste en el inhibidor de la renina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el antagonista de los receptores de la angiotensina II y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 15, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II.
- 5 17. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 16, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y cualquiera de las combinaciones de los mismos.
- 10 18. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 17, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, olmesartán, irbesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 15 19. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 18, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en candesartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 20 20. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 19, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en valsartán, telmisartán, irbesartán, olmesartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 25 21. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 20, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en valsartán, telmisartán, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 30 22. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 21, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II es el valsartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente valsartán.
- 35 23. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 21, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II es el telmisartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 24. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 21, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 45 25. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 24, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 50 26. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 55 27. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 26, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.
- 60 28. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 27, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es la fluvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente fluvastatina sódica.
- 65 29. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 27, en la que el inhibidor de la reductasa es la atorvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferentemente atorvastatina cálcica.
30. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 29, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II seleccionado del grupo que consiste en valsartán, telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.

- 5 31. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 30, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa están presentes en la composición con una proporción de pesos de desde 20:1 hasta 1:20, preferentemente con una proporción de pesos de desde 10:1 hasta 1:10, más preferentemente con una proporción de pesos de desde 5:1 hasta 1:5.
- 10 32. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 33. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 32, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina sódica.
- 20 34. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 33, en la que el valsartán y la fluvastatina sódica están presentes en la composición con una proporción de pesos de desde 9:1 hasta 1:9, preferentemente con una proporción de pesos de desde 5:1 hasta 1:1, más preferentemente con una proporción de pesos de desde 3:1 hasta 1:1, aún más preferentemente con una proporción de pesos de desde 2,5:1 hasta 1,6:1, muy preferentemente con una proporción de pesos de 2:1.
- 25 35. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 33, en la que el valsartán y la fluvastatina sódica están presentes en la composición con una proporción de pesos de desde 9:1 hasta 1:9, preferentemente de con una proporción de pesos de desde 1:1 hasta 1:5, más preferentemente con una proporción de pesos de desde 1:1 hasta 1:3, aún más preferentemente con una proporción de pesos de desde 1:1,6 hasta 1:2,5, muy preferentemente con una proporción de pesos de 1:2.
- 30 36. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 37. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 38. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31 o 36 a 37, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina cálcica.
- 45 39. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31, 36 a 38, en la que el valsartán y la atorvastatina cálcica están presentes en la composición con una proporción de pesos de desde 9:1 hasta 1:9, preferentemente una proporción de pesos de desde 5:1 hasta 1:1, más preferentemente una proporción de pesos de desde 3,5:1 hasta 1,5:1, aún más preferentemente una proporción de pesos de desde 3:1 hasta 2:1, muy preferentemente una proporción de pesos de 2,5:1.
- 50 40. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 31, 36 a 38, en la que el valsartán y la atorvastatina cálcica están presentes en la composición con una proporción de pesos de desde 20:1 hasta 1:1, preferentemente con una proporción de pesos de desde 12:1 hasta 5:1, más preferentemente con una proporción de pesos de desde 10:1 hasta 6:1, aún más preferentemente con una proporción de pesos de desde 9:1 hasta 7:1, muy preferentemente con una proporción de pesos de 8:1.
- 55 41. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 40, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia sustancialmente los niveles de colesterol.
- 60 42. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 41, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia sustancialmente la tensión arterial sistólica.
- 65 43. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 42, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia sustancialmente la tensión arterial diastólica.
44. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 43, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL de un sujeto en más del 15 %, preferentemente más del 10 %, más preferentemente más del 8 %.

- 5 45. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 44, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL de un sujeto en más del 15 %, preferentemente más del 10 %, más preferentemente más del 8 % cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 10 46. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 45, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no reduce el nivel de colesterol de las HDL de un sujeto en más del 15 %, preferentemente más del 12% y más preferentemente más del 10%.
- 15 47. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 46, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no reduce el nivel de colesterol de las HDL de un sujeto en más del 15 %, preferentemente más del 12 % y más preferentemente más del 10 % cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 20 48. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 47, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial sistólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 4 %.
- 25 49. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 48, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial sistólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 4 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 30 50. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 49, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 5 %.
- 35 51. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 50, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial diastólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 5 %, cuando se administra durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 40 52. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 51, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las LDL en más del 15 %, preferentemente más del 10 %, más preferentemente más del 8 %.
- 45 53. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 52, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian el nivel de colesterol de las LDL en más del 15 %, preferentemente más del 10 %, más preferentemente más del 8 %, cuando se administran durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 50 54. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 53, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no reducen el nivel de colesterol de las HDL en más del 15 %, preferentemente más del 12 %, más preferentemente más del 10 %.
- 55 55. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 54, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no reducen el nivel de colesterol de las HDL en más del 15 %, preferentemente más del 12 %, más preferentemente más del 10 %, cuando se administran durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 60 56. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 55, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial sistólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 4 %.
- 65 57. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 56, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial sistólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 4 %.

preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 4 %, cuando se administran durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.

- 5 58. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 57, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial diastólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 5 %.
- 10 59. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 58, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa juntas no cambian la tensión arterial diastólica de un sujeto en más del 10 %, preferentemente más del 8 %, más preferentemente más del 6 %, muy preferentemente más del 5 %, cuando se administran durante al menos 10 días, preferentemente al menos 14 días, más preferentemente al menos 1 mes.
- 15 60. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 59, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona está entre el 1 y el 50 %, preferentemente entre el 1 y el 25 %, de la dosis diaria terapéutica recomendada.
- 20 61. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 60, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona está entre 1 y 75 mg, entre 1 y 60 mg, entre 1 y 50 mg, entre 1 y 45 mg, entre 1 y 40 mg y/o entre 1 y 25 mg.
- 25 62. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 61, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y la dosis diaria subterapéutica está entre 1 y 75 mg, preferentemente entre 1 y 60 mg, más preferentemente entre 1 y 50 mg, aún más preferentemente entre 1 y 40 mg, muy preferentemente entre 10 y 30 mg, de forma particular preferentemente 20 mg.
- 30 63. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 62, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o uno cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y la dosis subterapéutica del mismo está entre 1 y 40 mg, preferentemente entre 1 y 30 mg, muy preferentemente en 20 mg.
- 35 64. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 63, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa está entre 1 y 40 mg, preferentemente entre 1 y 30 mg, más preferentemente entre 1 y 25 mg, aún más preferentemente entre 1 y 20 mg, muy preferentemente entre 1 y 15 mg, particularmente preferente entre 1 y 12 mg.
- 40 65. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 64, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, y la dosis subterapéutica está entre 1 y 20 mg, preferentemente entre 1 y 10 mg, muy preferentemente 10 mg.
- 45 66. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 64, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de la misma, y la dosis subterapéutica de la misma está entre 1 y 10 mg, preferentemente entre 1 y 5 mg, muy preferentemente 5 mg.
- 50 67. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 66, en la que los sujetos son sujetos humanos.
- 55 68. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 67, en la que el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, la prevención, la reducción y la inversión del envejecimiento arterial y/o la reducción del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares se consiguen tras un período de tratamiento durante al menos 1 semana, preferentemente durante al menos 10 días, preferentemente durante al menos 2 semanas, más preferentemente durante al menos 1 mes.
- 60 69. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 68, en la que la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria humeral, tras un período de tratamiento preferentemente de 1 mes, aumenta en comparación con el inicio del tratamiento.
- 65 70. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 69, en la que la velocidad de la onda de pulso (VOP), tras un período de tratamiento, preferentemente tras 1 mes de tratamiento, disminuye en comparación con el inicio del tratamiento.

71. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 70, en la que el índice β de rigidez de la arteria carótida, tras un período de tratamiento, preferentemente tras 1 mes de tratamiento, disminuye en comparación con el inicio del tratamiento.
- 5 72. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 71, en la que la velocidad de la onda de pulso (VOP) y el índice β de rigidez de la arteria carótida, tras 1 mes de tratamiento, disminuyen en comparación con el inicio del tratamiento.
- 10 73. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 72, en la que la DMF aumenta en al menos el 20%, preferentemente al menos el 35%, más preferentemente al menos el 50%, muy preferentemente al menos el 60%, después de un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 15 74. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 73, en la que la DMF en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10%, preferentemente desde el 10 al 20%, más preferentemente del 14 al 18%, aumenta en al menos el 60%, preferentemente al menos el 100%, más preferentemente al menos el 120%, más preferentemente al menos el 135%, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 20 75. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 73, en la que la DMF en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20%, preferentemente desde el 20 hasta el 30%, más preferentemente desde el 25 hasta el 29%, aumenta en al menos el 60%, preferentemente al menos el 90%, más preferentemente al menos el 110%, muy preferentemente al menos el 120% tras un periodo de tratamiento, preferentemente un 1 mes de tratamiento.
- 25 76. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 73, en la que la DMF en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio, aumenta en al menos el 30%, preferentemente al menos el 45%, más preferentemente al menos el 60%, muy preferentemente al menos el 65% tras de un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 30 77. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 73, en la que la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno seleccionado preferentemente del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, aumenta en al menos el 20%, preferentemente al menos el 35%, más preferentemente al menos el 50%, muy preferentemente al menos el 60% tras de un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 35 78. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 77, en la que la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 aumenta en al menos el 40%, preferentemente al menos el 60%, más preferentemente al menos el 70%, muy preferentemente al menos el 75%, tras de un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 40 79. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 77, en la que la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 aumenta en al menos el 40%, preferentemente al menos el 55%, más preferentemente al menos el 65%, muy preferentemente al menos el 70% tras en un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 45 80. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 73, en la que la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, aumenta en al menos el 100%, preferentemente al menos el 120%, más preferentemente al menos el 140%, muy preferentemente al menos el 150% tras un periodo de tratamiento, preferentemente un 1 mes de tratamiento.
- 50 81. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 80, en la que la VOP disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy preferentemente al menos el 4,5 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 55 82. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, en la que la VOP en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente desde el 10 hasta el 20 %, más preferentemente desde el 14 hasta el 18 %, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy
- 60 65

preferentemente al menos el 4,2 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.

- 5 83. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, en la que la VOP en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente desde el 20 hasta el 30 %, más preferentemente desde el 25 hasta el 29 %, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 3,5 %, muy preferentemente al menos el 4 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 10 84. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, en la que la VOP en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio, disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 % tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 15 85. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, en la que la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en la que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 4 %, muy preferentemente al menos el 4,2 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 20 86. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, o 85, en la que la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy lo más preferentemente al menos el 7 % tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 25 87. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, o 85, en la que la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye en al menos el 4 %, preferentemente al menos el 6 %, más preferentemente al menos el 8 %, muy preferentemente al menos el 8,2 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 30 88. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 81, en la que la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 5 %, muy preferentemente al menos el 6 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 35 89. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 88, en la que el índice β de rigidez disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7,2 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 40 90. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %, disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 6,5 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 45 91. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente desde el 20 hasta el 30 %, más preferentemente desde el 25 hasta el 29 %, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 3 %, más preferentemente al menos el 3,5 %, muy preferentemente al menos el 4 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 50 92. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovasculares es preferentemente posinfarto de miocardio, disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 6,5 % tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
- 55 60 65

93. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial o la hipercolesterolemia, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
94. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, o 93, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye en al menos el 4 %, preferentemente al menos el 6 %, más preferentemente al menos el 8 %, muy preferentemente al menos el 10 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
95. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, o 93, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye en al menos el 3 %, preferentemente al menos el 5 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 7 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
96. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 89, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad o una combinación de los mismos, disminuye en al menos el 2 %, preferentemente al menos el 4 %, más preferentemente al menos el 6 %, muy preferentemente al menos el 8 %, tras un periodo de tratamiento, preferentemente 1 mes de tratamiento.
97. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 96, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.
98. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente desde el 10 hasta el 20 %, más preferentemente desde el 14 hasta el 18 %, es al menos del 45 %, preferentemente al menos del 55 %, más preferentemente al menos del 65 %, muy preferentemente al menos del 75 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.
99. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente desde el 20 hasta el 30 %, más preferentemente desde el 25 hasta el 29 %, es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.
100. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos una trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio, es al menos del 50 %, preferentemente al menos del 60 %, más preferentemente al menos del 70 %, muy preferentemente al menos del 80 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.
101. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.
102. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, o 101, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 30 %, preferentemente al menos del

40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.

5 103. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, o 101, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 50 %, preferentemente al menos del 60 %, más preferentemente al menos del 70 %, muy preferentemente al menos del 80 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.

10 104. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 97, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la DMF en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular,
15 en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos,
es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base del aumento de la DMF tras un periodo de tratamiento.

20 105. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 104, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

25 106. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP
en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente del 10 al 20 %, más preferentemente del 14 al 18 %,
30 es al menos del 35 %, preferentemente al menos del 45 %, más preferentemente al menos del 55 %, muy preferentemente al menos del 65 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

35 107. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP
en un sujeto que tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente desde el 20 hasta el 30 %, más preferentemente desde el 25 hasta el 29 %,
es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

40 108. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular,
45 en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio,
es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

50 109. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular,
55 en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas,
es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

60 110. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, o 108, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

65 111. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, o 108, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos el 70 %, a base de la disminución de la VOP tras un periodo de tratamiento.

112. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 105, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual de la VOP en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos, es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35%, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución de la VOP tras un período de tratamiento.
113. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 112, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez es al menos del 15 %, preferentemente al menos del 25 %, más preferentemente al menos del 35 %, muy preferentemente al menos del 45 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
114. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, preferentemente desde el 10 hasta el 20 %, más preferentemente desde el 14 hasta el 18 %, es al menos del 30 %, preferentemente al menos del 40 %, más preferentemente al menos del 50 %, muy preferentemente al menos del 60 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
115. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 20 %, preferentemente desde el 20 hasta el 30 %, más preferentemente desde el 25 hasta el 29 %, es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35 %, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
116. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, en el que el trastorno cardiovascular es preferentemente posinfarto de miocardio, es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 %, muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
117. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un trastorno preferentemente seleccionado del grupo que consiste en la diabetes mellitus de tipo 1, la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y cualquiera de las combinaciones de las mismas, es al menos del 15 %, preferentemente al menos del 25 %, más preferentemente al menos del 35 %, muy preferentemente al menos del 45 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
118. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, o 116, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 es al menos del 25 %, preferentemente al menos del 35 %, más preferentemente al menos del 45 %, muy preferentemente al menos del 55 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
119. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, o 116, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual del índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 es al menos del 40 %, preferentemente al menos del 50 %, más preferentemente al menos del 60 % muy preferentemente al menos del 70 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.
120. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 113, en la que tras la interrupción del tratamiento durante al menos 3 meses, preferentemente al menos 6 meses, la mejora residual

del índice β de rigidez en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, en el que el factor de riesgo es un estilo de vida riesgoso preferentemente seleccionado del grupo que consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de ambos,

es al menos del 20 %, preferentemente al menos del 30 %, más preferentemente al menos del 40 %, muy preferentemente al menos del 50 %, a base de la disminución del índice β de rigidez tras un período de tratamiento.

121. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 120, en los que se trata al sujeto durante un período de tratamiento de al menos una semana, preferentemente de al menos dos semanas, más preferentemente de al menos un mes, aún más preferentemente desde aproximadamente un mes hasta aproximadamente 9 meses, muy preferentemente desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses, en particular preferentemente aproximadamente de un mes.

122. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 121, en los que se trata al sujeto durante al menos un ciclo de intervención, en el que un ciclo de intervención comprende un período de tratamiento de 1 a 9 meses de tratamiento, preferentemente de 1 a 3 meses de tratamiento, más preferentemente un 1 mes de tratamiento, y un período de descanso de 1 a 12 meses de interrupción del tratamiento, preferentemente de 1 a 6 meses de interrupción del tratamiento, más preferentemente de aproximadamente 6 meses de interrupción del tratamiento.

123. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 122, en los que la DMF aumenta aún en al menos el 10 %, preferentemente al menos el 15 %, más preferentemente al menos el 20 %, muy preferentemente al menos el 25 %, después de 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

124. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1 a 123, en la que la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 aumenta aún en al menos el 30 %, preferentemente al menos el 45 %, más preferentemente al menos el 54 % muy preferentemente al menos el 57 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

125. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 123, en la que la DMF en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 aumenta aún en al menos el 60 %, preferentemente al menos el 80 %, más preferentemente al menos el 92 %, muy preferentemente al menos el 100 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

126. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 125, en la que la VOP disminuye aún en al menos el 1 %, preferentemente al menos el 1,5 %, más preferentemente al menos el 2 %, muy preferentemente al menos el 2,1 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

127. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 126, en la que la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye aún en al menos el 2,4 %, preferentemente al menos el 3,6 %, más preferentemente al menos el 4,8 %, muy preferentemente al menos el 6,3 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

128. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 126, en la que la VOP en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye aún en al menos el 2,8 %, preferentemente al menos el 4,2 %, más preferentemente al menos el 5,6 %, muy preferentemente al menos el 7,7 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

129. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 128, en la que el índice β de rigidez disminuye aún en al menos el 0,9 %, preferentemente al menos el 1,8 %, más preferentemente al menos el 2,7 %, muy preferentemente al menos el 3,4 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

130. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 129, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 1 disminuye aún en al menos el 2,2 %, preferentemente al menos el 3,3 %, más preferentemente al menos el 4,4 %, muy preferentemente al menos el 5,5 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

131. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 129, en la que el índice β de rigidez en un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 disminuye aún en al menos el 2,8 %, preferentemente al menos el 4,2 %, más preferentemente al menos el 5,6 %, muy preferentemente al menos el 6,3 %, tras 1 mes de tratamiento y tras 6 meses de interrupción del tratamiento.

132. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 131, que comprende un principio activo adicional preferentemente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un antioxidante y combinaciones de los mismos.
- 5 133. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 132, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio y un antioxidante, el cual no es vitamina C o vitamina E.
134. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 133, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio, pero que no comprende un antioxidante.
- 10 135. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 134, que comprende adicionalmente un antioxidante y un agente antiinflamatorio, el cual no es ácido acetilsalicílico.
136. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 135, que comprende adicionalmente un antioxidante, pero que no comprende un agente antiinflamatorio.
- 15 137. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 136, que comprende adicionalmente un agente antiinflamatorio y/o un antioxidante, en la que el agente antiinflamatorio es resveratrol, y el antioxidante es coenzima Q10, o cualquier análogo de los mismos.
- 20 138. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 137, que comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
139. La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos de 1 a 138, en la que la composición está en la forma de una forma farmacéutica oral, preferentemente una forma farmacéutica oral sólida.
- 25 140. Un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto enfermo, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 139.
- 30 141. Un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 139.
- 35 40 142. Un método para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos de 1 a 139.
- 45 143. Uso de una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 139 para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto enfermo.
- 50 55 144. Uso de una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos de 1 a 139 para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto que tiene al menos un trastorno cardiovascular.
- 60 65 145. Uso de una composición farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos de 1 a 139 para la fabricación de un medicamento para el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales o morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial, y/o

la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, en un sujeto que tiene al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular.

La presente invención se ilustra con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos.

5

Ejemplo 1 - Pacientes con una puntuación de riesgo de Framingham moderada (más del 10-20 %)

a) Sujetos y diseño experimental

10 En el estudio se incluyeron veinte individuos masculinos, de $63,9 \pm 5,4$ años de edad. Un criterio de inclusión fue una puntuación de riesgo de Framingham moderada (más del 10-20 %), que revelaba un riesgo moderado de aparición de trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus) en los 10 próximos años.

15 Antes del estudio no habían tomado inhibidor de renina ni un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II, ni un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No tenían síntomas clínicos de aterosclerosis.

20 El grupo tratado (n = 10) recibió una combinación de una dosis diaria subterapéutica de 20 mg de valsartán y una dosis diaria subterapéutica de 10 mg de fluvastatina sódica durante un período de 1 mes (30 días), mientras que el grupo de control (n = 10) recibió un placebo.

25 Se sometió a todos los sujetos a una exploración clínica, mediciones de la tensión arterial (esfigmomanómetro automático Welch AllynSpiedel&Keller) y a una medición de ultrasonidos de la dilatación mediada por flujo de la arteria humeral (DMF), de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y del índice β de rigidez de la arteria carótida en el momento de la inclusión (día 0) y después de 1 mes (día 30), y otra vez después de 6 meses (tras la interrupción del tratamiento). Se tomaron muestras de sangre en ayunas al comienzo y al final del estudio para realizar análisis de laboratorio. Los análisis de glucosa, electrolitos y colesterol en sangre se obtuvieron utilizando el sistema químico VITRO 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Inc.).

b) Mediciones de ultrasonidos

30

Las mediciones de ultrasonidos las realizó un único examinador utilizando un ecógrafo AlokaProSound Alpha 10. La función endotelial se midió por medio de la DMF en la arteria humeral de acuerdo con las directrices de DMF (Corretti MC *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39:257-65). El ecógrafo rastreó y registró continuamente el diámetro de la arteria humeral. Después de la medición del diámetro de la arteria humeral inicial (1 minuto), se infló el manguito para medir la tensión arterial en el antebrazo hasta 50 mmHg por encima de la presión sistólica durante 4 minutos. Después del período de oclusión, se desinfló rápidamente el manguito, lo que indujo la hiperemia reactiva, y se registró el diámetro de la arteria humeral durante 3 minutos. Al final de la medición, la máquina proporcionó automáticamente los valores de DMF.

35

40 Las mediciones de la VOP y del índice β de rigidez se realizaron en la arteria carótida común derecha. El dispositivo de ultrasonidos Aloka también estaba equipado con un programa informático especial para la determinación automática de la VOP y del índice β de rigidez a través del análisis de las ondas de pulso (Carerj S *et al.* Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; suppl: S 49).

c) Análisis estadístico

45

Todos los valores se expresaron como la media aritmética \pm ETM y se distribuyeron normalmente. Las diferencias entre los valores registrados al principio (día 0) y al final del estudio (día 30) se determinaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Cuando tuvo lugar una interacción significativa, se realizó el ajuste de Bonferroni. Un valor P inferior a 0,05 se consideró significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático Graph Pad Prism 5.0.

50

d) Resultados

55 Las características de los individuos al principio y al final del tratamiento en ambos grupos se muestran en la Tabla 1. Todos los participantes tenían una puntuación de riesgo de Framingham de más del 10 al 20 %, la puntuación de riesgo de Framingham promedio fue del 16,8 %.

Tabla 1: Características de los sujetos en el grupo con placebo y en el grupo de ensayo

	Placebo (n=10)		Fluvastatina valsartán (n=10)	
	Día 0	Día 30	Día 0	Día 30
TA sistólica (mmHg)	138,0 \pm 4,2	140,1 \pm 3,9	141,2 \pm 4,1	140,0 \pm 5,1
TA diastólica (mmHg)	86,1 \pm 4,0	84,8 \pm 3,9	90,6 \pm 3,9	89,2 \pm 3,6
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	76,1 \pm 3,4	75,4 \pm 2,3	77,2 \pm 3,0	76,6 \pm 4,0
Colesterol total (mmol/l)	6,4 \pm 0,2	6,3 \pm 0,2	6,5 \pm 0,3	6,3 \pm 0,2

	Placebo (n=10)		Fluvastatina valsartán (n=10)	10 mg/ 20 mg
	Día 0	Día 30	Día 0	Día 30
Colesterol LDL (mmol/l)	4,0 ± 0,4	4,1 ± 0,2	4,1 ± 0,3	4,0 ± 0,4
Colesterol HDL (mmol/l)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Triglicéridos (mmol/l) Plasma (mmol/l)	2,0 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,0 ± 0,4
glucosa		5,0 ± 0,3	4,9 ± 0,2	4,9 ± 0,1 4,9 ± 0,2

Todos los valores se expresan como la media aritmética ± ETM. TA: tensión arterial; l.p.m: latidos por minuto; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en entre el grupo con placebo y el de ensayo en lo que respecta a los parámetros enumerados (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y concentración de glucosa).

5

Tabla 2: Parámetros funcionales y estructurales de la pared arterial antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,4	3,3	+ 135,7 %
VOP (m/s)	6,9	6,6	-4,6 %
Índice β de rigidez (U)	9,3	8,7	-6,9 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	64,0	58,0	-6,0

Los resultados presentados en la Tabla 2 y en la Figura 1 muestran que la DMF aumentó en el 135,7 % (P<0,001; Figura 1A), la VOP disminuyó en el 4,6 % (Figura 1B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó en el 6,9 % (P<0,05; Figura 1C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se apreció la mejora de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo experimental. Durante el estudio no se observaron cambios significativos de los parámetros descritos en el grupo con placebo.

10

Los resultados muestran la mejora de la VOP y del índice β de rigidez tras el tratamiento de 1 mes, que se corresponde con la disminución de la edad arterial calculada utilizando nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.). En general, el tratamiento de un mes con la combinación diaria de 20 mg de valsartán y 10 mg de fluvastatina sódica dio como resultado una disminución importante de la edad arterial.

15

20

Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes.

Tabla 3: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de un mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

25

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	2,9	78,9 %
VOP (m/s)	6,8	67,0 %
Índice β de rigidez (U)	8,9	66,7 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	59,8	-4,2

Los resultados de las mediciones repetidas después de seis meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 3).

30 Ejemplo 2 - Pacientes con una puntuación de riesgo de Framingham alta (>20 %)

a) Sujetos y diseño experimental

En el estudio se incluyeron veinte individuos, de 65,8 ± 5,4 años de edad. Un criterio de inclusión fue una puntuación de riesgo de Framingham alta (superior al 20 %), que revelaba un riesgo alto de aparición de trastornos

35

cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus) en los 10 siguientes años. La puntuación de riesgo de Framingham promedio fue del 27,1 %.

5 Antes del estudio estaban tomando un inhibidor de la renina y/o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, y/o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, y/o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, cada uno en una dosis terapéuticamente eficaz diaria. No estaban tomando valsartán y/o fluvastatina.

10 El grupo tratado (n = 10) recibió una combinación de una dosis diaria subterapéutica de 20 mg de valsartán y una dosis diaria subterapéutica de 10 mg de fluvastatina sódica durante un período de 1 mes (30 días), mientras que el grupo de control (n = 10) recibió un placebo.

15 Se sometió a todos los sujetos a una exploración clínica, a mediciones de la tensión arterial (esfigmomanómetro automático Welch AllynSpiedel&Keller) y a una medición por ultrasonidos de la dilatación mediada por flujo de la arteria humeral (DMF), de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y del índice β de rigidez de la arteria carótida en el momento de la inclusión (día 0) y después de 1 mes (día 30), y otra vez 6 meses después (tras la interrupción del tratamiento). Se tomaron muestras de sangre en ayunas al comienzo y al final del estudio para realizar análisis de laboratorio. Los análisis de glucosa, electrolitos y colesterol en sangre se obtuvieron utilizando el sistema químico VITRO 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Inc.).

20 b) Mediciones de ultrasonidos

25 Las mediciones de ultrasonidos las realizó un único examinador utilizando un ecógrafo AlokaProSound Alpha 10. La función endotelial se midió por medio de la DMF en la arteria humeral de acuerdo con las directrices de DMF (Corretti MC *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39:257-65). El ecógrafo comprobó y registró continuamente el diámetro de la arteria humeral. Después de la medición del diámetro de la arteria humeral inicial (1 minuto), se infló el manguito para medir la tensión arterial en el antebrazo hasta 50 mmHg por encima de la presión sistólica durante 4 minutos. Después del período de oclusión, se desinfló rápidamente el manguito, lo que indujo la hiperemia reactiva, y se registró el diámetro de la arteria humeral durante 3 minutos. Al final de la medición, la máquina proporcionó automáticamente los valores de DMF.

30 Las mediciones de la VOP y del índice β de rigidez se realizaron en la arteria carótida común derecha. El dispositivo de ultrasonidos Aloka también estaba equipado con un programa informático especial para la determinación automática de la VOP y del índice β de rigidez a través del análisis de las ondas de pulso (Carerj S *et al.* Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl: S 49).

35 c) Análisis estadístico

40 Todos los valores se expresaron como la media aritmética \pm ETM y se distribuyeron normalmente. Las diferencias entre los valores registrados al principio (día 0) y al final del estudio (día 30) se determinaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Cuando tuvo lugar una interacción significativa, se efectuó el ajuste de Bonferroni. Un valor P inferior a 0,05 se consideró significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático Graph Pad Prism 5.0.

45 d) Resultados

Las características de los individuos al principio y al final del tratamiento en ambos grupos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Características de los sujetos en el grupo con placebo y en el grupo de ensayo

	Placebo (n=10)		Fluvastatina sódica 10 mg / Valsartán 20 mg (n=10)	
	Día 0	Día 30	Día 0	Día 30
TA sistólica (mmHg)	145,0 \pm 5,4	140,0 \pm 4,5	149,1 \pm 5,2	146,0 \pm 4,4
TA diastólica (mmHg)	95,0 \pm 3,1	92,4 \pm 3,4	96,0 \pm 3,5	95,1 \pm 4,2
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	85,0 \pm 4,6	85,4 \pm 3,1	84,1 \pm 4,5	83,1 \pm 3,8
Colesterol total (mmol/l)	7,5 \pm 0,4	7,4 \pm 0,3	7,6 \pm 0,4	7,4 \pm 0,5
Colesterol LDL (mmol/l)	4,2 \pm 0,5	4,3 \pm 0,4	4,7 \pm 0,4	4,6 \pm 0,5
Colesterol HDL (mmol/l)	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,7 \pm 0,1	0,7 \pm 0,2
Triglicéridos (mmol/l)	2,3 \pm 0,3	2,2 \pm 0,3	2,4 \pm 0,3	2,3 \pm 0,3
Glucosa plasmática (mmol/l)	4,9 \pm 0,1	4,9 \pm 0,3	5,0 \pm 0,2	4,9 \pm 0,3

Todos los valores se expresan como la media aritmética \pm ETM. TA: tensión arterial; l.p.m.: latidos por minuto; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con placebo y el de ensayo en lo que respecta a los parámetros enumerados (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos y concentración de glucosa).

5 Tabla 5: Parámetros funcionales y estructurales de la pared arterial antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,4	3,1	+121,1 %
VOP (m/s)	7,2	6,9	-4,3 %
Índice β de rigidez (U)	9,5	9,1	-4,4 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	66,0	60,0	-6,0

Los resultados presentados en la Tabla 5 y en la Figura 2 muestran que la DMF aumenta en el 121,1 % ($P < 0,001$; Figura 2A), la VOP disminuyó en el 4,3 % (Figura 2B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó en el 4,4 % (Figura 2C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se apreció la mejora de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Durante el estudio no se observaron cambios significativos de los parámetros descritos en el grupo con placebo.

Los resultados muestran la mejora de la VOP y del índice β de rigidez tras 1 mes de tratamiento que se corresponde con la disminución de la edad arterial calculada utilizando nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.). En general, el tratamiento durante 1 mes con una combinación de 20 mg de valsartán diarios y 10 mg de fluvastatina sódica diarios dio como resultado una disminución importante de la edad arterial.

Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes.

Tabla 6: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	2,6	70,6 %
VOP (m/s)	7,0	66,7 %
Índice β de rigidez (U)	9,3	50,0%
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	62,4	-3,6

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 6).

Ejemplo 3 - Pacientes con diabetes mellitus de tipo 1

Estudio I

a) Sujetos y diseño experimental

En el estudio se incluyeron 21 pacientes (11 mujeres y 10 hombres) jóvenes (con un promedio de edad de 38,7 años) con diabetes mellitus de tipo 1 (DM). Todos habían tenido DM durante al menos 5 años y se habían tratado de forma adecuada (Hb A1c inferior al 7 % en los últimos 6 meses). Antes del estudio no habían tomado un inhibidor de la renina, ni un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II, ni un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No tenían síntomas clínicos de aterosclerosis.

Se utilizó la composición de combinación farmacéutica que comprendía 20 mg de valsartán (como representante de los inhibidores del SRAA y antagonista de los receptores de la angiotensina II) y 10 mg de fluvastatina sódica (como representante de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa) y los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables, celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidro, hidrogenocarbonato de potasio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.

Se sometió a todos los sujetos a una exploración clínica, a mediciones de la tensión arterial (esfigmomanómetro automático Welch AllynSpiedel&Keller) y a una medición por ultrasonidos de la dilatación mediada por flujo de la arteria humeral (DMF), de la velocidad de la onda de pulso (VOP) y del índice β de rigidez de la arteria carótida en el momento de la inclusión (día 0) y después de 1 mes (día 30) del estudio. Se tomaron muestras de sangre en ayunas al comienzo y al final del estudio para realizar análisis de laboratorio. La glucosa, los electrolitos, la hsCRP y el colesterol en sangre se obtuvieron utilizando el sistema químico VITRO 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, Inc.).

b) Mediciones de ultrasonidos

Las mediciones de ultrasonidos las realizó un único examinador utilizando un ecógrafo AlokaProSound Alpha 10. La función endotelial se midió por medio de la DMF en la arteria humeral de acuerdo con las directrices de DMF (Corretti MC *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39:257-65). El ecógrafo comprobó y registró continuamente el diámetro de la arteria humeral. Después de la medición del diámetro de la arteria humeral inicial (1 minuto), se infló el manguito para medir la tensión arterial en el antebrazo hasta 50 mmHg por encima de la presión sistólica durante 4 minutos. Después del período de oclusión, se desinfló rápidamente el manguito, lo que indujo la hiperemia reactiva, y se registró el diámetro de la arteria humeral durante 3 minutos. Al final de la medición, la máquina proporcionó automáticamente los valores de DMF.

Las mediciones de la VOP y del índice β de rigidez se realizaron en la arteria carótida común derecha. El dispositivo de ultrasonidos Aloka también estaba equipado con un programa informático especial para la determinación automática de la VOP y del índice β de rigidez a través del análisis de las ondas de pulso (Carerj S *et al.* Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl: S 49).

c) Análisis estadístico

Todos los valores se expresaron como la media aritmética \pm ETM y se distribuyeron normalmente. Las diferencias entre los valores registrados al principio (día 0) y al final del estudio (día 30) se determinaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Cuando tuvo lugar una interacción significativa, se efectuó el ajuste de Bonferroni. Un valor *P* inferior a 0,05 se consideró significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático Graph Pad Prism 5.0.

d) Resultados

Tabla 7: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,92	3,85	+ 100,5 %
VOP (m/s)	6,00	5,41	-10,9 %
Índice β de rigidez (U)	7,31	6,64	-10,1 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	52,0	41,0	-11,0

Los resultados presentados en la Tabla 7 y en la Figura 4 muestran que la DMF aumentó en el 100,5 % ($P < 0,001$; Figura 4A), la VOP disminuyó el 10,9 % ($P < 0,01$; Figura 4B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 10,1 % ($P < 0,001$; Figura 4C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurassic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

45 Estudio II

a) Sujetos y diseño experimental

En el estudio se incluyeron cuarenta sujetos (12 mujeres y 28 hombres) de $36,4 \pm 4,1$ años de edad con diabetes mellitus de tipo 1. Los criterios de inclusión fueron tener diabetes mellitus de tipo 1 con una duración de al menos 5 años y aproximadamente la misma dosis de insulina y el tratamiento adecuado (niveles de HbA1c por debajo del 7,5 % en los últimos 6 meses). Antes del estudio no estaban tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, y/o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No tenían síntomas clínicos de aterosclerosis.

El grupo tratado ($n = 22$) recibió una combinación de una dosis diaria subterapéutica de 20 mg de valsartán y una

dosis diaria subterapéutica de 10 mg de fluvastatina sódica durante un período de 1 mes (30 días), mientras que el grupo de control (n = 18) recibió un placebo.

Se realizaron las mismas mediciones de ultrasonidos y el mismo análisis estadístico que en los Ejemplos 1 y 2.

5

b) Resultados

Tabla 8: Parámetros funcionales y estructurales de la pared arterial antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	3,0	5,4	+80,0 %
VOP (m/s)	5,8	5,4	-7,4 %
Índice β de rigidez (U)	6,0	5,3	-13,2 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	40,0	32,0	-8,0

10 Los resultados presentados en la Tabla 8 y en la Figura 3 muestran que la DMF aumentó el 80,0 % ($P < 0,001$; Figura 3A), la VOP disminuyó el 7,4 % y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 13,2 % ($P < 0,05$; Figura 3B y Figura 3C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Durante el estudio no se observaron cambios significativos de los parámetros descritos en el grupo con placebo.

15

Los resultados muestran la mejora de la VOP y del índice β de rigidez tras un tratamiento de 1 mes, que corresponde con la disminución de la edad arterial calculada utilizando nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.). En general, el tratamiento de 1 mes con la combinación de 20 mg de valsartán diarios y 10 mg de fluvastatina sódica diarios dio como resultado una disminución importante de la edad arterial.

20

Estudio III

25 Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 9: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	4,5	62,5 %
VOP (m/s)	5,6	50,0 %
Índice β de rigidez (U)	5,6	57,1 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	35,1	-4,6

30

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron claramente un efecto prolongado importante (Tabla 9).

Ejemplo 4 - Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

35

Estudio I

a) Sujetos y diseño experimental

40

En el estudio se incluyeron 10 pacientes masculinos (con un promedio de edad de 44,7 años) con diabetes mellitus (DM) de tipo 2. Todos habían tenido DM durante al menos 5 años y se habían tratado de forma adecuada (Hb A1c inferior al 7,0 % en los últimos 6 meses). Antes del estudio no tomaban inhibidor de la renina, ni un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II, ni un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No tenían síntomas clínicos de aterosclerosis.

45

Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, las mismas mediciones de

ultrasonidos, el mismo análisis estadístico.

Resultados

5 Tabla 10: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	2,04	4,66	+ 128,4 %
VOP (m/s)	5,90	5,30	-11,3 %
Índice β de rigidez (U)	7,03	6,44	-9,2 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	46,5	37,0	-9,5

10 Los resultados presentados en la Tabla 10 y en la Figura 6 muestran que la DMF aumentó el 128,4 % ($P < 0,001$; Figura 6A), la VOP disminuyó el 11,3 % ($P < 0,01$; Figura 6B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 9,2 % ($P < 0,001$; Figura 6C) tras un periodo de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

15 Estudio II

a) Sujetos y diseño experimental

20 En el estudio se incluyeron veinte pacientes masculinos de $48,1 \pm 5,2$ años de edad con diabetes mellitus de tipo 2. Todos habían tenido DM durante al menos 5 años y se habían tratado de forma adecuada (Hb A1c inferior al 7,0 % en los últimos 6 meses). Antes del estudio estaban tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de la angiotensina II y/o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

25 Antes del estudio no estaban tomando inhibidor de la renina, ni un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II, ni un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No tenían síntomas clínicos de aterosclerosis.

30 El grupo tratado ($n = 10$) recibió una combinación de una dosis diaria subterapéutica de 20 mg de valsartán y una dosis diaria subterapéutica de 10 mg de fluvastatina sódica durante un periodo de 1 mes (30 días), mientras que el grupo de control ($n = 10$) recibió un placebo.

Se realizaron las mismas mediciones de ultrasonidos y el mismo análisis estadístico que en los Ejemplos 1 y 2.

b) Resultados

35 Tabla 11: Parámetros funcionales y estructurales de la pared arterial antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	2,3	4,0	+73,9 %
VOP (m/s)	6,3	5,8	-8,6 %
Índice β de rigidez (U)	7,3	6,8	-7,4 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	49,0	42,0	-7,0

40 Los resultados presentados en la Tabla 11 y en la Figura 5 muestran que la DMF aumentó en el 73,9 % ($P < 0,001$; Figura 5A), la VOP disminuyó el 8,6 % ($P < 0,05$; Figura 5B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 7,4 % (Figura 5C) tras un periodo de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de prueba. Durante el estudio no se observaron cambios significativos de los parámetros descritos en el grupo con placebo.

45 Los resultados muestran la mejora de la VOP y del índice β de rigidez tras el tratamiento de 1 mes, que corresponde con la disminución de la edad arterial calculada utilizando nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.). En

general, el tratamiento de 1 mes con una combinación de 20 mg de valsartán diarios y 10 mg de fluvastatina sódica diarios dio como resultado una disminución importante de la edad arterial.

Estudio III

5 Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

10 Tabla 12: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de un mes de tratamiento después de 3 meses de interrupción de la terapia

	Después de un período de descanso de 3 meses	Mejora residual
MDF (%)	3,7	82,4 %
VOP (m/s)	5,9	80,0 %
Índice β de rigidez (U)	6,9	80,0 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	43,6	-5,4

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 12).

15 **Ejemplo 5 - Pacientes de posinfarto de miocardio (pacientes con arteriopatía coronaria)**

Estudio I

a) Sujetos y diseño experimental

20 En el estudio se incluyeron 3 pacientes masculinos (con un promedio de edad de 46,6 años) de posinfarto de miocardio.

25 Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, las mismas mediciones de ultrasonidos, el mismo análisis estadístico.

b) Resultados

Tabla 13: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,64	3,95	+140,9 %
VOP (m/s)	7,61	6,90	-10,3 %
Índice β de rigidez (U)	8,83	8,00	-10,4 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	63,0	55,0	-8,0

30 Los resultados presentados en la Tabla 13 y en la Figura 8 muestran que la DMF aumentó en el 140,9 % ($P < 0,001$; Figura 8A), la VOP disminuyó el 10,3 % ($P < 0,01$; Figura 8B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 10,4 % ($P < 0,001$; Figura 8C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurassic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009;48:253-8; y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

Estudio II

a) Sujetos y diseño experimental

40 En el estudio se incluyeron trece pacientes masculinos de posinfarto de miocardio de $47,2 \pm 4,1$ años de edad.

45 Antes del estudio estaban tomando un inhibidor de la renina y/o un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, y/o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, y/o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, cada uno en una dosis terapéuticamente eficaz diaria. No estaban tomando valsartán y/o fluvastatina.

El grupo de control (n=5) recibió un placebo, mientras que el grupo de ensayo (n = 10) recibió una dosis diaria subterapéutica de 20 mg de valsartán y una dosis diaria subterapéutica de 10 mg de fluvastatina sódica, durante un período de 1 mes - 30 días.

5 Se realizaron las mismas mediciones de ultrasonidos y el mismo análisis estadístico que en los Ejemplos 1 y 2.

b) Resultados

Tabla 14: Parámetros funcionales y estructurales de la pared arterial antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	3,2	5,4	+68,7%
VOP (m/s)	6,0	5,6	-7,1 %
Índice β de rigidez (U)	7,7	7,2	-6,9 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	49,0	43,0	-6,0

10 Los resultados presentados en la Tabla 14 y en la Figura 7 muestran que la DMF aumentó en el 68,7 % (P<0,001; Figura 7A), la VOP disminuyó el 7,1 % (Figura 7B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 6,9 % (Figura 7C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Durante el estudio no se observaron cambios significativos de los parámetros descritos en el grupo con placebo.

15 Los resultados muestran la mejora de la VOP y del índice β de rigidez tras el tratamiento de 1 mes que corresponde con la disminución de la edad arterial calculada utilizando nomogramas relacionados con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.). En general, el tratamiento de 1 mes con una combinación diaria de 20 mg de valsartán y 10 mg de fluvastatina sódica dio como resultado una disminución de la edad arterial.

Estudio III

25 Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 15: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 3 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 3 meses	Mejora residual
MDF (%)	5,0	81,8 %
VOP (m/s)	5,7	75,0%
Índice β de rigidez (U)	7,3	80,0 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	44,6	-4,4

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 15).

Ejemplo 6 - Pacientes con hipertensión arterial

Estudio I

a) Sujetos y diseño experimental

40 En el estudio se incluyeron 3 pacientes masculinos (con un promedio de edad de 50,1 años) con una puntuación de riesgo de Framingham para la hipertensión arterial del 12,0 %.

45 Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, con la misma medición de ultrasonidos, mismo análisis estadístico.

b) Resultados

Tabla 16: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,91	3,14	+ 64,4 %
VOP (m/s)	6,20	5,93	- 4,5 %
Índice β de rigidez (U)	8,73	8,10	- 7,8 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	55,0	48,5	-6,5

- 5 Los resultados presentados en la Tabla 16 y en la Figura 9 muestran que la DMF aumentó en el 64,4 % ($P < 0,001$; Figura 9A), la VOP disminuyó el 4,5 % ($P < 0,01$; Figura 9B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 7,8 % ($P < 0,001$; Figura 9C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

Estudio II

- 15 Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 17: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	2,7	66,7 %
VOP (m/s)	6,0	66,7 %
Índice β de rigidez (U)	8,4	50,0 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	51,0	-4,0

- 20 Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 17).

Ejemplo 7 - Pacientes con hipercolesterolemia

25

Estudio I**a) Sujetos y diseño experimental**

- 30 En el estudio se incluyeron 3 pacientes masculinos (con un promedio de edad de 48,1 años) con una puntuación de riesgo de Framingham para la hipercolesterolemia del 14,1 %.

Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, las mismas mediciones de ultrasonido, el mismo análisis estadístico.

35

b) Resultados

Tabla 18: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	1,90	3,74	+96,8 %
VOP (m/s)	6,22	5,70	-9,1%
Índice β de rigidez (U)	7,91	7,34	-7,8 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	51,0	45,0	-6,0

Los resultados presentados en la Tabla 18 y en la Figura 10 muestran que la DMF aumentó en el 96,8 % ($P < 0,001$; Figura 10A), la VOP disminuyó el 9,1 % ($P < 0,01$; Figura 10B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 7,8 % ($P < 0,001$; Figura 10C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009;48:253-8 y Carerj Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

Estudio II

Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 19: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	2,8	50,0 %
VOP (m/s)	5,9	60,0 %
Índice β de rigidez (U)	7,6	55,0 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	47,9	-3,1

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 19).

Ejemplo 8 - Participantes con factor de riesgo de TC - tabaquismo

Estudio I

a) Sujetos y diseño experimental

En el estudio se incluyeron 3 pacientes masculinos (con un promedio de edad de 46,1 años) expuestos a una puntuación de riesgo de Framingham para el tabaquismo del 16,9% (factor de riesgo de CPC, 10 años).

Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, las mismas mediciones de ultrasonidos, el mismo análisis estadístico.

b) Resultados

Tabla 20: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	2,00	5,21	+160,5 %
VOP (m/s)	6,11	5,73	-6,6 %
Índice β de rigidez (U)	7,63	6,91	-10,4 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	50,0	43,0	-7,0

Los resultados presentados en la Tabla 20 y en la Figura 11 muestran que la DMF aumentó en el 160,5 % ($P < 0,001$; Figura 11 A), la VOP disminuyó el 6,6 % ($P < 0,01$; Figura 11 B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 10,4 % ($P < 0,001$; Figura 11 C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurasic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

Estudio II

Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 21: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	3,7	53,1 %
VOP (m/s)	5,9	50,0 %
Índice β de rigidez (U)	7,2	57,1 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	46,4	-3,6

5 Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 21).

Ejemplo 9 - Participantes con factor de riesgo de TC - obesidad

10 **Estudio I**

a) Sujetos y diseño experimental

15 En el estudio se incluyeron 3 pacientes masculinos obesos (con un promedio de edad de 46,8 años, IMC > 30,0) con hipertensión arterial y con una puntuación de riesgo de Framingham promedio del 14,0 % (factor de riesgo de CPC, 10 años).

20 Aplicación de la misma composición farmacéutica que en el Ejemplo 3, Estudio I, las mismas mediciones de ultrasonidos, el mismo análisis estadístico.

b) Resultados

Tabla 22: Parámetros funcionales y morfológicos antes y después del tratamiento

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Mejora
MDF (%)	2,10	5,30	+152,4 %
VOP (m/s)	6,03	5,66	-6,5 %
Índice β de rigidez (U)	7,70	7,12	-8,1 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	49,0	42,5	-6,5

25 Los resultados presentados en la Tabla 22 y en la Figura 12 muestran que la DMF aumentó en el 152,4 % ($P < 0,001$; Figura 12A), la VOP disminuyó el 6,5 % ($P < 0,01$; Figura 12B) y el índice β de rigidez de la arteria carótida disminuyó el 8,1 % ($P < 0,001$; Figura 12C) tras un período de tratamiento de 1 mes. Se observó la mejora sustancial de todos los parámetros de ultrasonidos medidos en todos los sujetos del grupo de ensayo. Además, la edad arterial calculada mediante el nomograma relacionado con la edad (de acuerdo con los métodos descritos en Jurassic MJ *et al.* Beta stiffness-setting age standards. Acta Clin Croat 2009; 48:253-8 y Carerj S. Normal vascular aging evaluated by a new tool: e-tracking. Eur J Echocardiography 2006; supl. 1:S49.) disminuyó sustancialmente.

Estudio II

35 Después de 6 meses de interrupción de la terapia se repitieron las mediciones de ultrasonidos de seguimiento en todos los participantes del estudio I.

Tabla 23: Mejora residual expresada en % del efecto logrado después de 1 mes de tratamiento después de 6 meses de interrupción de la terapia.

	Después de un período de descanso de 6 meses	Mejora residual
MDF (%)	4,1	62,5 %
VOP (m/s)	5,8	50,0 %
Índice β de rigidez (U)	7,4	50,0 %
Edad arterial de acuerdo con el nomograma relacionado con la edad (años)	45,0	-4,0

40

Los resultados de las mediciones repetidas después de 6 meses de interrupción de la terapia revelaron un efecto prolongado de la mejora (Tabla 23).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
 al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la
 5 dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial
 sistólica y/o diastólica en más del 15 % y
 al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria
 subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL en un sujeto en
 más del 15 %,
 10 para su uso en el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial en
 sujetos que tienen al menos un trastorno cardiovascular o al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular,
 o un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de
 más del 10 %, mediante un régimen de tratamiento que comprende al menos un ciclo de intervención, en el que un
 ciclo de intervención comprende un período de tratamiento de 1 semana a 9 meses de tratamiento y un período de
 15 descanso de 1 a 12 meses de interrupción del tratamiento, el cual se repite ilimitadas veces,
 en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, arteriopatía
 carotídea e intracerebral, arteriopatía periférica, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos,
 o en el que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en
 diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedad inflamatoria crónica, psoriasis y
 20 cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 en el que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un estilo de vida riesgoso seleccionado del grupo que
 consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos.
2. Una composición farmacéutica que comprende
 25 al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la
 dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial
 sistólica y/o diastólica en más del 15 % y
 al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria
 subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL en un sujeto en
 30 más del 15 %,
 para su uso en la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial en sujetos que tienen al menos un
 trastorno cardiovascular o al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, o un riesgo de cardiopatía
 coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %, mediante un
 régimen de tratamiento que comprende al menos un ciclo de intervención, en el que un ciclo de intervención
 35 comprende un período de tratamiento de 1 semana a 9 meses de tratamiento y un período de descanso de 1 a 12
 meses de interrupción del tratamiento, el cual se repite ilimitadas veces,
 en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, arteriopatía
 carotídea e intracerebral, arteriopatía periférica, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos,
 o
 40 en el que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en
 diabetes, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedad inflamatoria crónica, psoriasis y
 cualquiera de las combinaciones de los mismos, o
 en el que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un estilo de vida riesgoso seleccionado del grupo que
 consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos.
3. Una composición farmacéutica que comprende
 al menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en una dosis diaria subterapéutica, en la que la
 dosis diaria subterapéutica del inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona no cambia la tensión arterial
 sistólica y/o diastólica en más del 15 % y
 50 al menos un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una dosis diaria subterapéutica, en la que la dosis diaria
 subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa no cambia el nivel de colesterol de las LDL en un sujeto en
 más del 15 %,
 para su uso en la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares en sujetos que tienen
 al menos un trastorno cardiovascular o al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular, o un riesgo de
 55 cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 10 %,
 mediante un régimen de tratamiento que comprende al menos un ciclo de intervención, en el que un ciclo de
 intervención comprende un período de tratamiento de 1 semana a 9 meses de tratamiento y un período de descanso
 de 1 a 12 meses de interrupción del tratamiento, el cual se repite ilimitadas veces, en el que el trastorno
 cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en cardiopatía isquémica, arteriopatía carotídea e intracerebral,
 60 arteriopatía periférica, aneurisma aórtico y cualquiera de las combinaciones de los mismos, o en el que el factor de
 riesgo de trastorno cardiovascular es un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome
 metabólico, hipercolesterolemia, hipertensión, enfermedad inflamatoria crónica, psoriasis y cualquiera de las
 combinaciones de los mismos, o
 en el que el factor de riesgo de trastorno cardiovascular es un estilo de vida riesgoso seleccionado del grupo que
 65 consiste en el tabaquismo, la obesidad y una combinación de los mismos.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el al menos un factor de riesgo de trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus de tipo 1, diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial o hipercolesterolemia, y cualquiera de las combinaciones de las mismas.
- 5 5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los sujetos tiene un riesgo de cardiopatía coronaria (riesgo a 10 años), de acuerdo con la puntuación de riesgo de Framingham, de más del 12 %, más preferentemente de más del 15 %, muy preferentemente de más del 20 %.
- 10 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona se selecciona del grupo que consiste en inhibidor de la renina, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonista de los receptores de la angiotensina II y combinaciones de los mismos.
- 15 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en azilsartán, losartán, eprosartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y cualquiera de las combinaciones de los mismos.
- 20 9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II se selecciona del grupo que consiste en valsartán, telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y combinaciones de los mismos.
- 25 10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II es valsartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente valsartán.
- 30 11. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el antagonista de los receptores de la angiotensina II es telmisartán o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 12. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en mevastatina, pitavastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas.
- 40 13. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y combinaciones de las mismas.
- 45 14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y preferentemente es fluvastatina sódica.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y preferentemente es atorvastatina cálcica.
- 50 16. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un antagonista de los receptores de la angiotensina II seleccionado del grupo que consiste en valsartán, telmisartán y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona del grupo que consiste en fluvastatina y atorvastatina, y cualquiera de las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- 55 17. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es fluvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 60 18. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que el inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona es valsartán o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es atorvastatina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 65

19. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona está entre el 1 y el 50 % de la dosis diaria terapéutica recomendada.
- 5 20. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la renina-angiotensina-aldosterona está entre el 1 y el 25% de la dosis diaria terapéutica recomendada.
- 10 21. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la dosis diaria subterapéutica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa está entre 1 a 40 mg, preferentemente entre 1 a 30 mg, más preferentemente entre 1 y 25 mg, aún más preferentemente entre 1 y 20 mg, muy preferentemente entre 1 y 15 mg, en particular preferentemente entre 1 y 12 mg.
- 15 22. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que los sujetos son sujetos humanos.
- 20 23. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la que el mantenimiento o la mejora de las propiedades funcionales y morfológicas de la pared arterial, la prevención, reducción o inversión del envejecimiento arterial y/o la disminución del agravamiento o la aparición de trastornos cardiovasculares, se logra tras un período de tratamiento de al menos 1 semana, preferentemente durante al menos 10 días, preferentemente durante al menos 2 semanas, más preferentemente durante al menos 1 mes.
- 25 24. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que el sujeto se trata a lo largo de un período de tratamiento de al menos una semana, preferentemente al menos 2 semanas, más preferentemente al menos 1 mes, aún más preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 9 meses, muy preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 meses, en particular preferentemente aproximadamente 1 mes.
- 30 25. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que el sujeto se trata a lo largo de al menos un ciclo de intervención, en el que un ciclo de intervención comprende un período de tratamiento de 1 a 9 meses de tratamiento, preferentemente de 1 a 3 meses de tratamiento, más preferentemente 1 mes de tratamiento, y un período de descanso de 1 a 6 meses de interrupción del tratamiento, más preferentemente aproximadamente 6 meses de interrupción del tratamiento.
- 35 26. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende un principio activo adicional, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un antioxidante y cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Figura 1

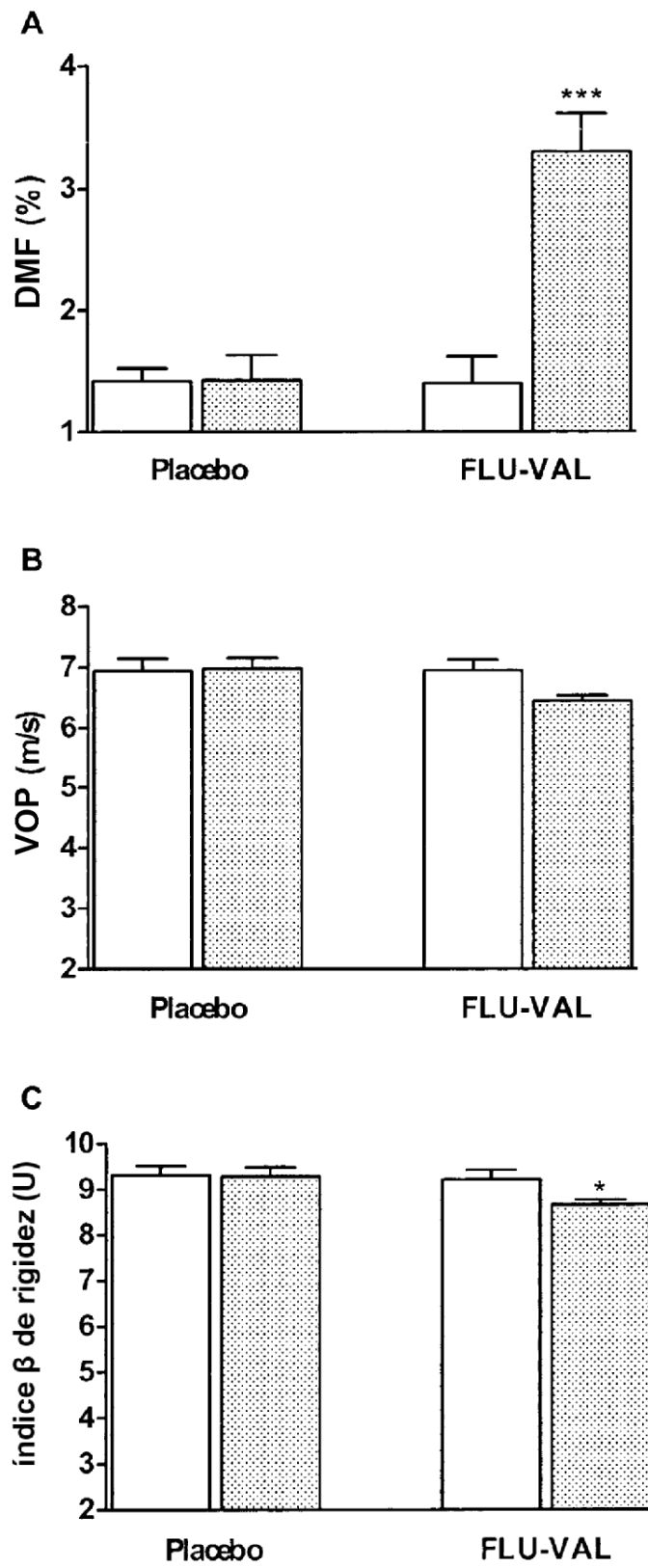


Figura 2

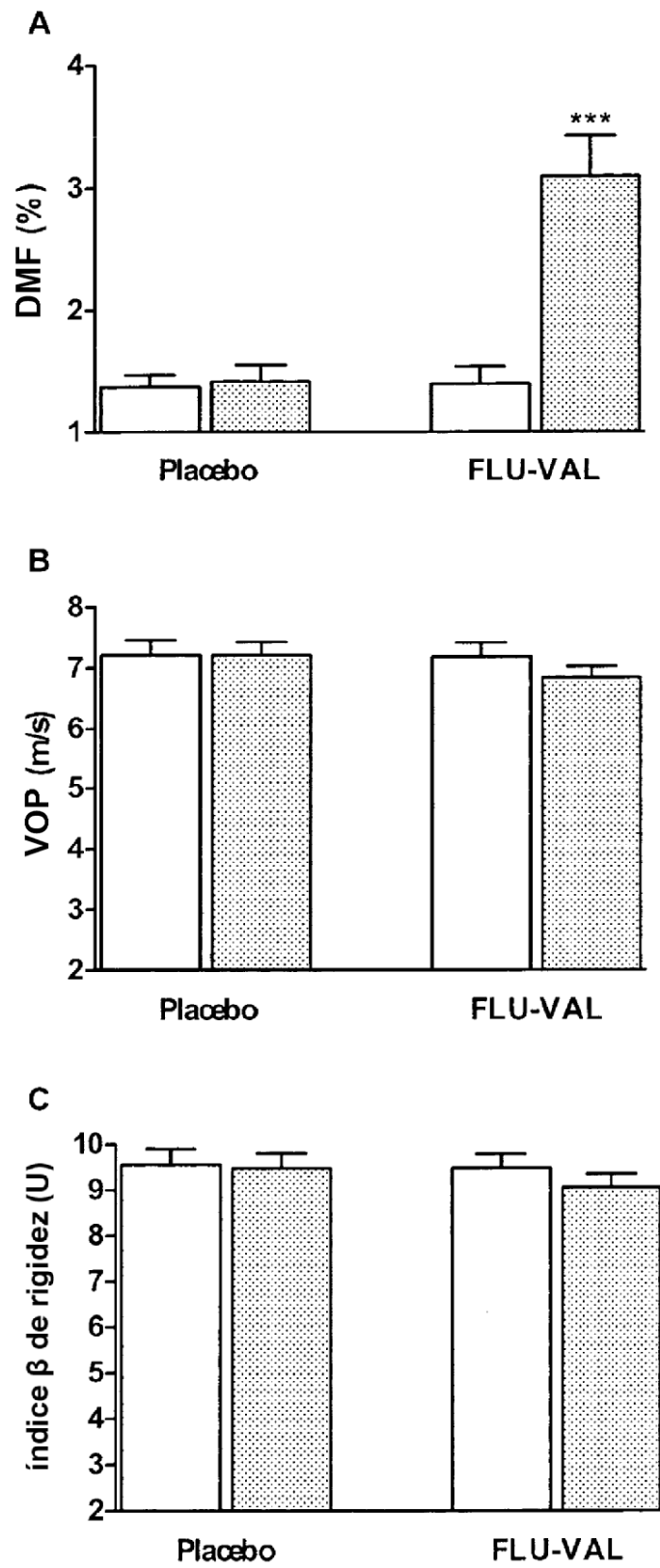


Figura 3

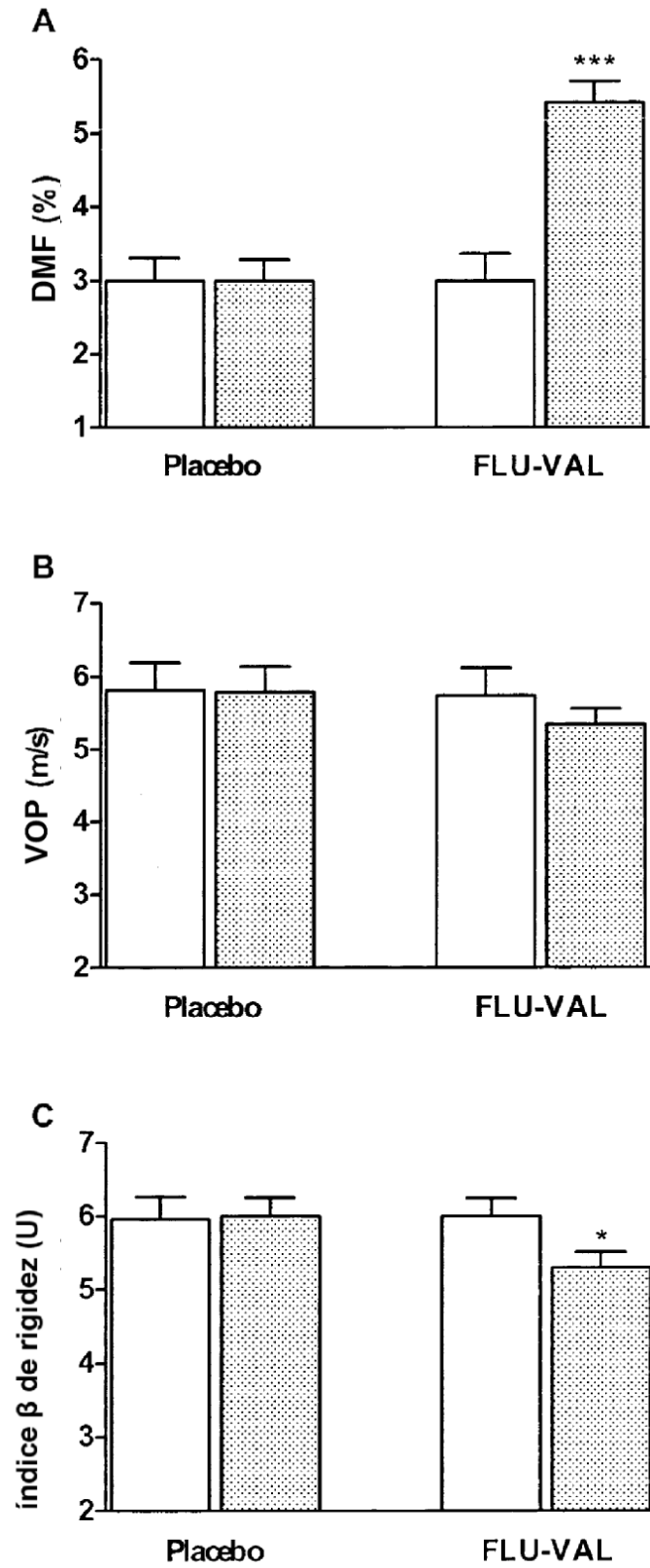
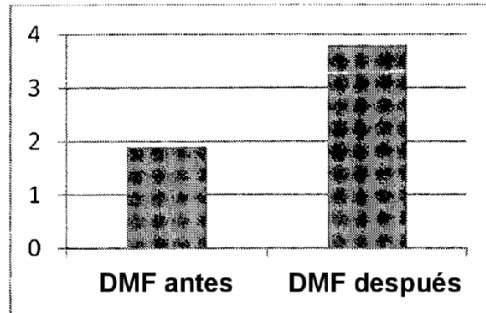
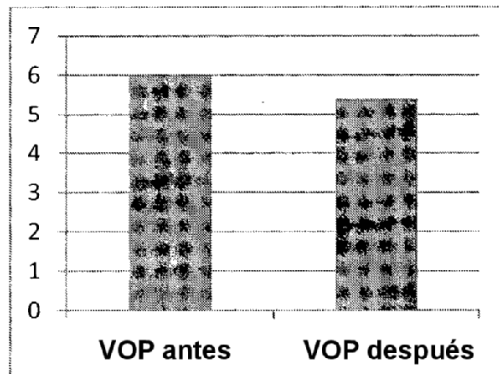


Figura 4

A



B



C

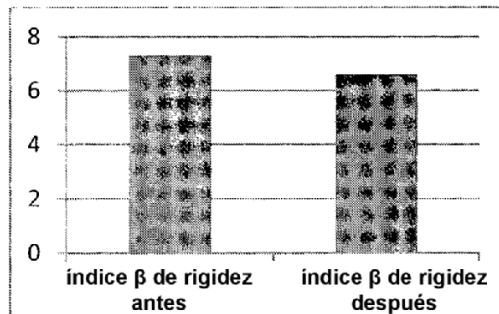


Figura 5

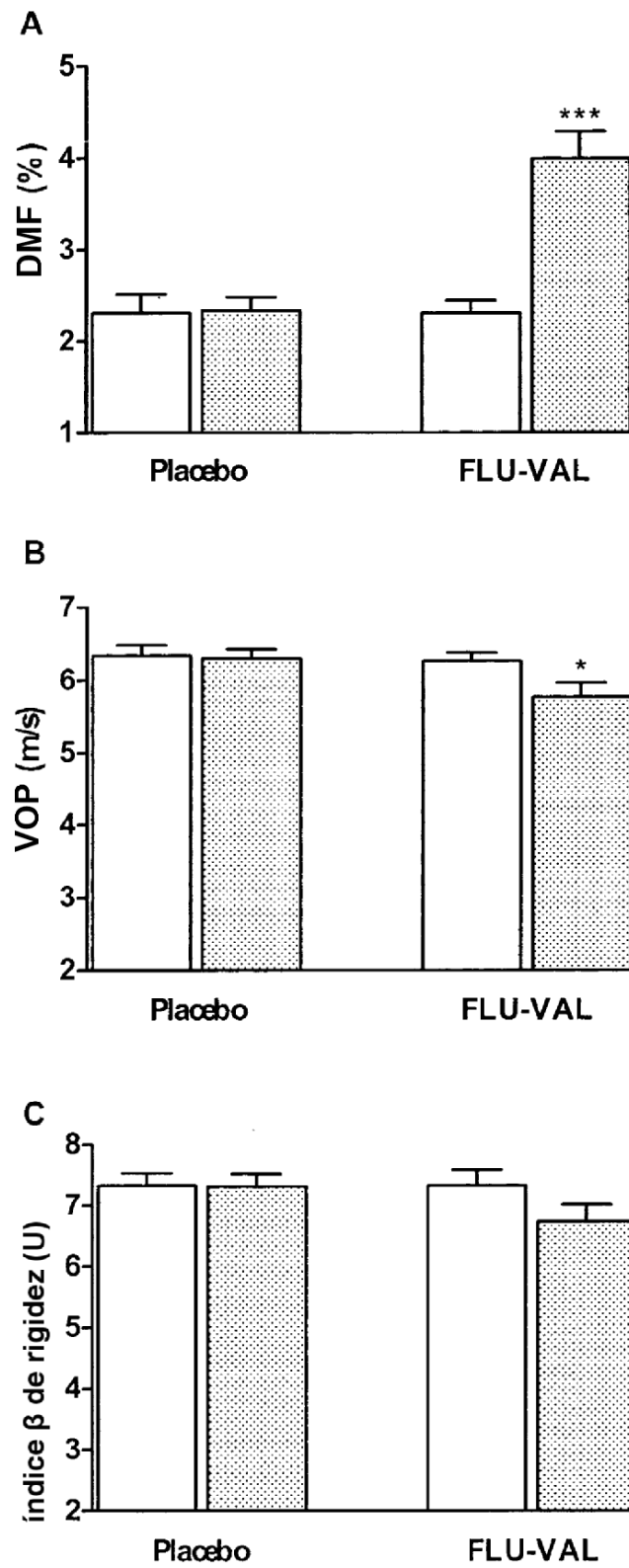
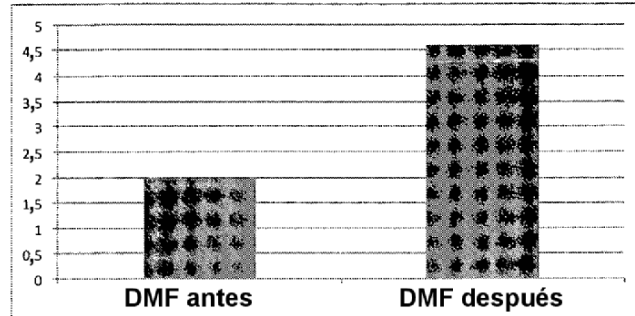
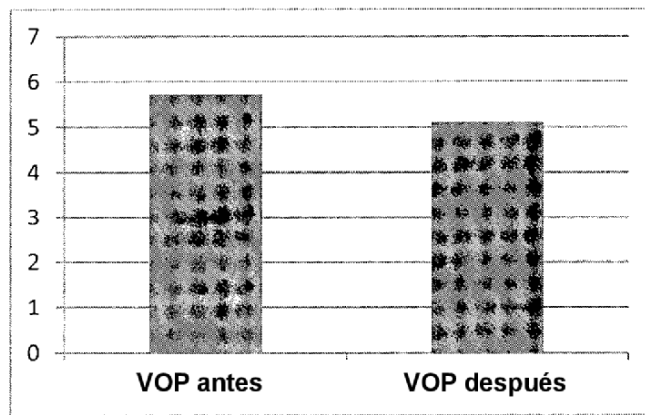


Figura 6

A



B



C

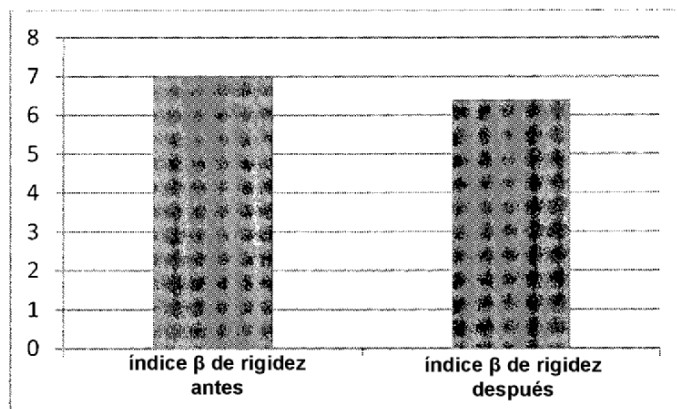


Figura 7

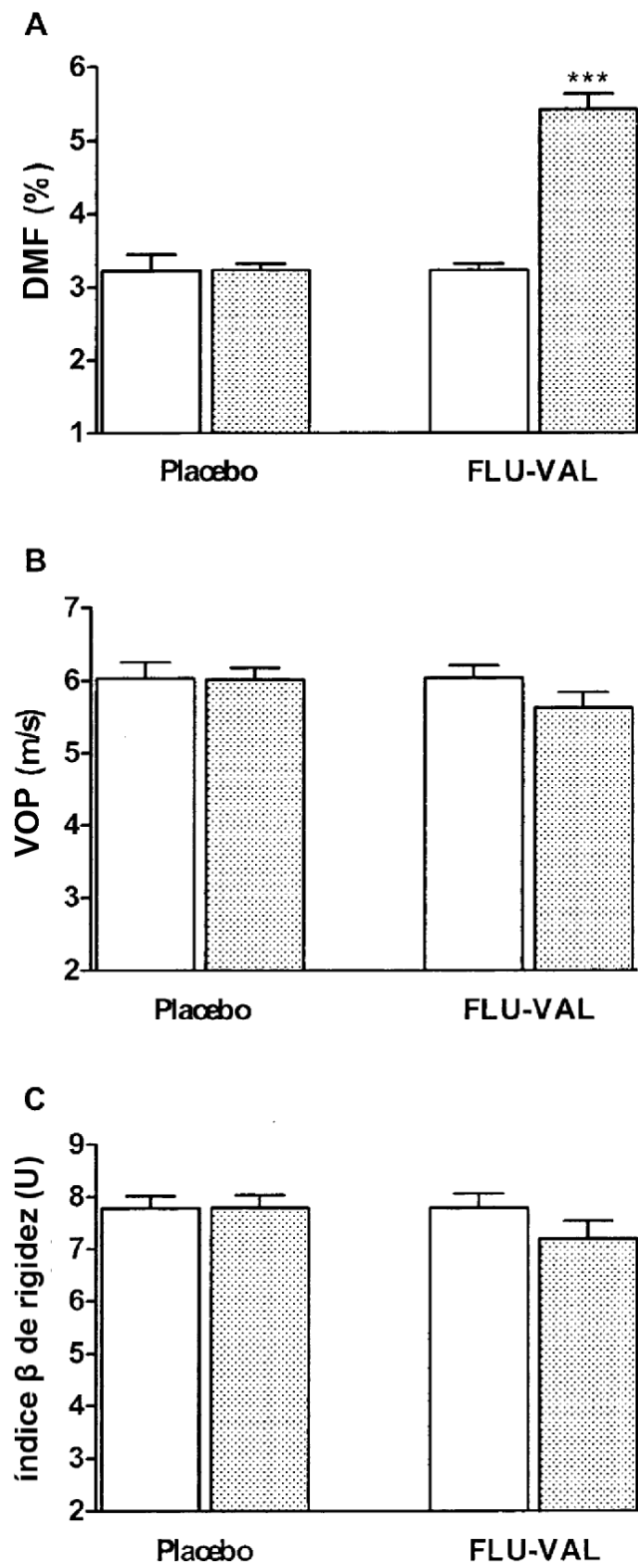
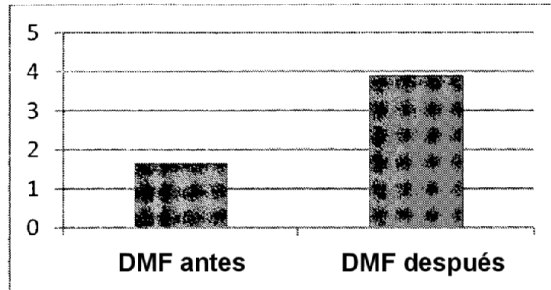
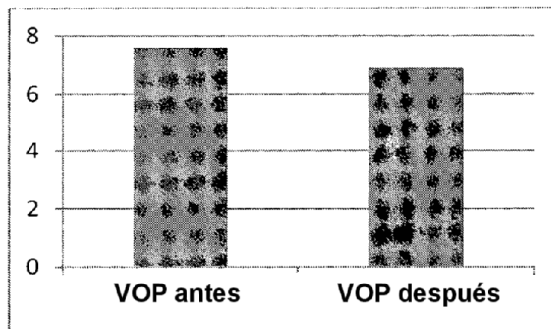


Figura 8

A



B



C

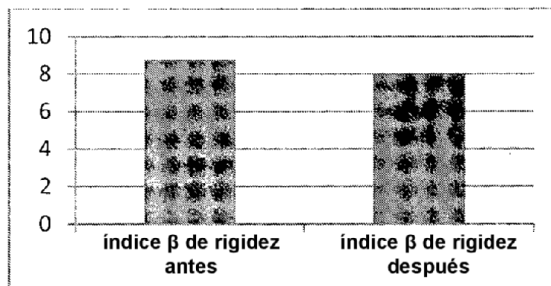
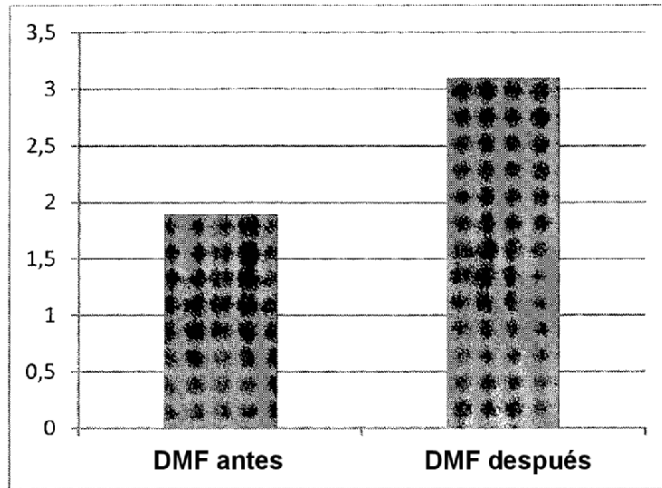
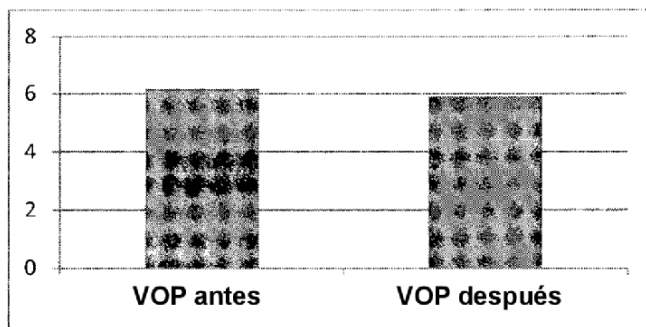


Figura 9

A



B



C

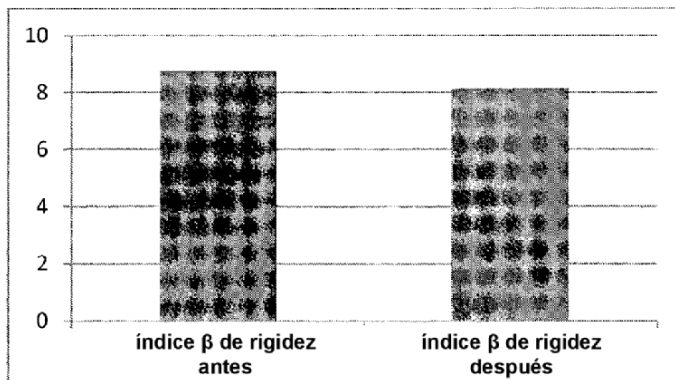
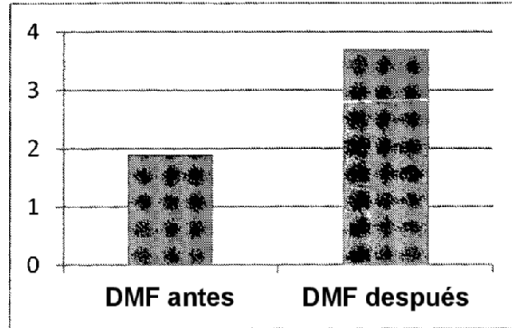
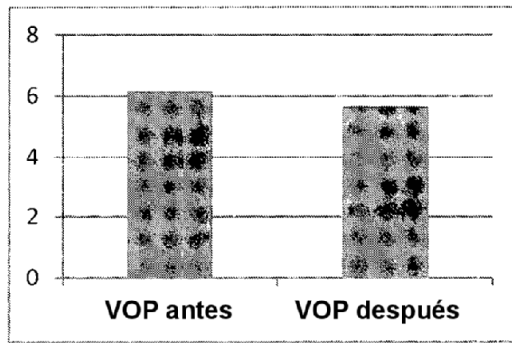


Figura 10

A



B



C

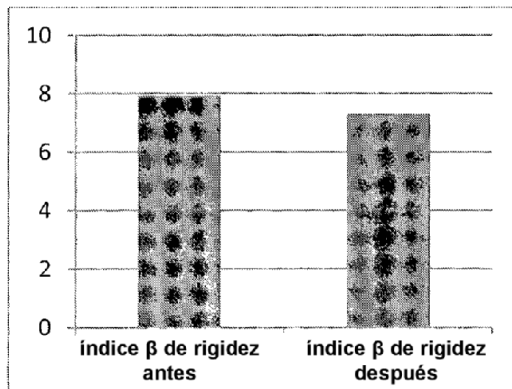
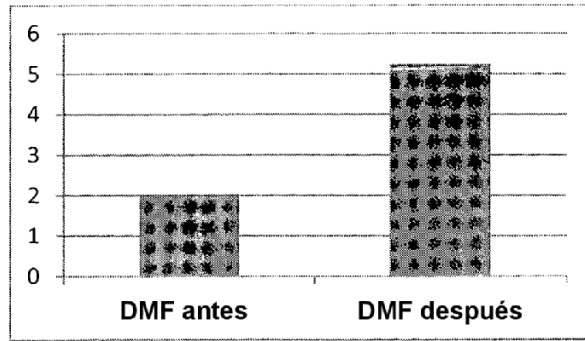
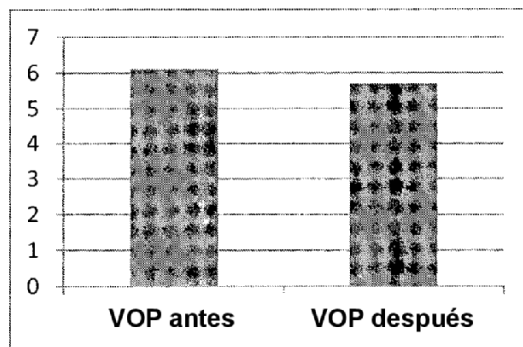


Figura 11

A



B



C

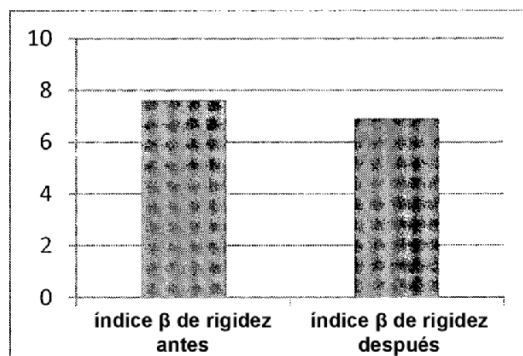
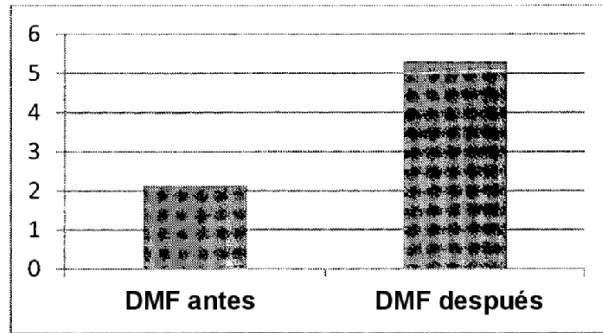
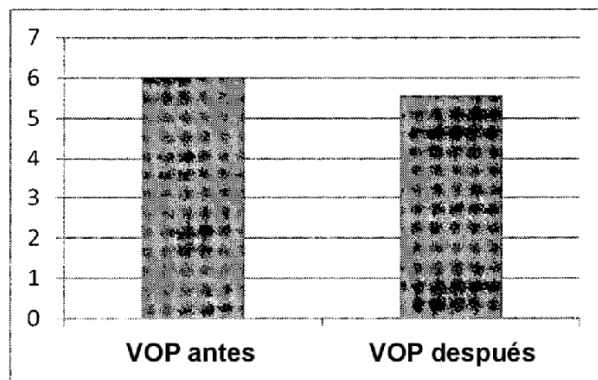


Figura 12

A



B



C

