



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

ANALISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL
HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS Y
SU RELACION CON EL DAÑO ORGANICO

Autor:

D. José Abellán Huerta

Directores:

Dr. D. Federico Soria Arcos

Dr. D. José Abellán Alemán

Murcia, julio de 2016



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ANALISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL
HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS
Y SU RELACION CON EL DAÑO ORGANICO

Tesis Doctoral dirigida por:

Dr. D. Federico Soria Arcos

Dr. D. José Abellán Alemán

D. José Abellán Huerta

Murcia, julio de 2016

Agradecimientos

A mi padre, educador, guía, mentor y ahora compañero, por las ganas con la que disfruta de vida y trabajo. Por la ilusión que me transmite en cada momento. Este tomo es, sin duda, fruto suyo. Va por ti.

A Fede, por prestarme sus ideas, por todo su apoyo, por sus consejos, por saber enseñarme más que medicina y por creer en mí cuando no tenía por qué.

A Luis, por las horas que me ha dedicado, por su paciencia y por enseñarme, con esa ilusión que le caracteriza, que me he de dedicar a lo que más me guste.

Al Dr. Torres y a todos mis compañeros de los centros de Salud Barrio Peral y Virgen de la Caridad, en especial a Rosario, Ana Belén, Paco, Rafa y Chelo, por la ilusión con la que han formado parte de este trabajo, que sin duda se ha llevado a cabo gracias a ellos.

A mi madre, por su bondad y su cariño infinito, por darme su apoyo aun por encima de sus convicciones morales. A María Abellán, porque nadie pudo tener nunca mejor hermana que ella. A mis hermanos por hacerme estar orgulloso de formar parte de mi familia. Y por lo que nos reímos. A mis abuelos, que sé que estarán orgullosos de mí.

A May, por creer, por su apoyo total en los momentos duros, por sufrir las horas que este trabajo le robó, y por darme (sin que lo sepas) el empuje final para terminar esto. Por todo. Nunca te lo podré agradecer.

A Irene, por su inestimable compañerismo, apoyo, por aguantarme, por saber cantarme las cuarenta cuando le he necesitado y convertirse poco a poco en mi hermana. Como casi todo lo que hago, esto también es gracias a ella. A Juanjo, mi mejor hermano cardiólogo, por servirme de compañero, escucharme y ser mi brazo derecho dentro y fuera del hospital.

A Don Pedro, por ser mi padre en el servicio que me ha enseñado medicina y me ha visto crecer. Por hacerme ver que la Cardiología es más una forma de vida que una especialidad.

A todos mis compañeros y amigos del servicio de Cardiología, por ayudarme y aguantar mi tozudez, por su paciencia y por enseñarme la mejor especialidad del mundo. Y a mis resis, mayores y pequeños, por hacer de mi paso por el hospital algo increíble que siempre recordaré.

A María y a Mada por permanecer siempre a mi lado y saber animarme, especialmente en los momentos difíciles.

A Miguel, a Juan Pablo, a todos mis amigos de siempre, a mis gigos y a mis tenistas, por acompañarme siempre y enseñarme en qué consiste la felicidad.

Abreviaturas

AMPA: automedición de la presión arterial

ARV: average real variability

CRD: cuestionario de recogida de datos

EKG: electrocardiograma

FGe: filtrado glomerular estimado

GIM: grosor íntima media

HTA: hipertensión arterial

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IMC: índice de masa corporal

ITB: índice tobillo brazo

MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

RCV: riesgo cardiovascular

VOP: velocidad de la onda del pulso

Índice

1. INTRODUCCIÓN	13
1 – LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	15
1.1 - Etiología de la hipertensión arterial	16
2 – MECANISMOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL	17
2.1 – Determinantes nerviosos	18
2.2 – Determinantes renales	21
2.3 – Determinantes vasculares	25
2.4 – Factores ambientales	27
2.5 – Determinantes genéticos	28
3 – EPIDEMIOLOGÍA	28
3.1 – Epidemiología del control de la presión arterial	29
4 – MÉTODOS DE MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL	29
4.1 – Medición en consulta	30
4.2 – Monitorización ambulatoria de la presión arterial	33
4.3 – Automedición de la presión arterial	34
5 – MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR E HTA	36
5.1 – Cardiopatía hipertensiva	38
5.2 – Nefropatía hipertensiva	41
5.3 – Ateromatosis y arteriosclerosis	44
6 – DAÑO DE ÓRGANO DIANA SUBCLÍNICO	46
6.1 – Hipertrofia ventricular izquierda	47
6.2 – Sistema renal	49
6.3 – Pared vascular	50
7 – VARIABILIDAD DE LA TENSIÓN ARTERIAL	53
7.1 – Mecanismos y determinantes de la variabilidad tensional	55
7.1.1 – Variabilidad a corto plazo	55
7.1.2 – Variabilidad a medio y largo plazo	56
7.2 – Valoración de la variabilidad tensional	58
7.2.1 – Variabilidad a corto plazo	59
7.2.2 – Variabilidad a medio plazo	60

7.2.3 – Variabilidad a largo plazo	61
7.3 – Valor pronóstico de la variabilidad tensional	63
7.3.1 – Variabilidad a corto plazo	63
7.3.2 – Variabilidad a medio plazo	65
7.3.3 – Variabilidad a largo plazo	66
7.4 – Tratamiento antihipertensivo y variabilidad tensional	69
7.5 – Limitaciones de la variabilidad tensional	70
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
1 – JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	75
2 – HIPÓTESIS	75
3 – OBJETIVOS	76
3. MATERIAL Y MÉTODO	77
1 – DISEÑO DEL ESTUDIO	79
1.1 – Tipo de estudio	79
2 – POBLACIÓN	79
2.1 – Población de referencia	79
2.2 – Justificación del tamaño muestral	80
2.3 – Muestra	81
2.4 – Criterios de selección muestral	81
3 – VARIABLES	82
3.1 – Variables sociodemográficas	82
3.2 – Variables clínicas	83
3.3 – Variables analíticas	84
3.4 – Exploraciones complementarias	84
3.4.1 – Electrocardiograma	84
3.4.2 – Ecocardiografía	85
3.4.3 – Índice tobillo brazo	85
3.4.4 – Velocidad de la onda del pulso	85
3.4.5 – Ecografía carotídea	86
3.5 – Medición de la presión arterial	86
3.5.1 – Medición en consulta	88
3.5.2 – Monitorización ambulatoria de la presión arterial	89
3.5.3 – Automedición de la presión arterial	91
4 – DISEÑO EXPERIMENTAL	96

5 – RECOGIDA Y ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO	97
6 – CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	97
7 – ANÁLISIS ESTADÍSTICO	98
4. RESULTADOS	101
1 – MUESTRA	103
2 – CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA	103
2.1 – Edad y sexo	103
2.2 – Variables antropométricas	105
2.2.1 – Peso	105
2.2.2 – Talla	105
2.2.3 – Índice de masa corporal	106
2.2.4 – Perímetro de cintura	107
2.3 – Comorbilidad	109
2.3.1 – Diabetes Mellitus	109
2.3.2 – Tabaquismo	109
2.3.3 – Hábito alcohólico	109
2.3.4 – Año de diagnóstico de hipertensión arterial	110
2.4 – Enfermedad cardiovascular conocida	110
2.5 – Tratamiento antihipertensivo	111
2.6 – Glucemia y perfil lipídico	112
2.7 – Función renal	114
2.8 – Otras variables	116
2.9 – Hipertrofia ventricular izquierda	116
2.10 – Enfermedad arterial	118
2.11 – Presión arterial	119
2.12 – Variabilidad de la presión arterial	122
3 – CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS TENSIONALES OBTENIDOS POR DIFERENTES MÉTODOS DE MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL	123
3.1 – Correlación de medias tensionales	123
3.2 – Correlación de variabilidad “principal”	128
3.3 – Correlación de variabilidades fisiológicamente similares	130
3.4 – Correlación de variabilidad dentro del método de medida	137
4 – VARIABILIDAD TENSIONAL Y DAÑO DE ÓRGANO DIANA	140
4.1 – Daño renal	140

4.2 – Daño cardíaco	145
4.3 – Daño vascular	148
4.3.1 – Índice tobillo brazo	148
4.3.2 – Velocidad de la onda del pulso	150
4.3.3 – Ecografía carotídea	151
5. DISCUSIÓN	155
1 – CONCORDANCIA DE LA VARIABILIDAD ENTRE MÉTODOS DE MEDIDA	157
2 – VARIABILIDAD Y DAÑO DE ÓRGANO DIANA	163
2.1 – Daño renal	163
2.2 – Daño cardíaco	168
2.3 – Daño vascular	170
2.4 – Implicaciones de la variabilidad tensional	173
6. CONCLUSIONES	179
7. BIBLIOGRAFÍA	183
ANEXOS	

1. Introducción

1 – LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica que consiste en el aumento mantenido de la presión arterial sistólica (PAS), de la presión arterial diastólica (PAD), o de ambas. El criterio aplicado para definir la presencia de HTA es el superar unos valores umbrales de presión arterial más allá de los cuales su corrección reduce el riesgo implícito. Se establece por consenso que valores por encima de 140/90 mm Hg en la consulta reflejan hipertensión, pues existe evidencia de por encima de esos niveles, hay mayor riesgo de padecer todas las consecuencias fatales y no fatales de enfermedad cardiovascular, de un modo independientemente y directamente proporcional al incremento en las cifras de PAS y PAD^{1,2,3}.

La relación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular (RCV) tiene, además, la peculiaridad de ser continua. Existe una relación directa entre la presión arterial y el riesgo de aparición de enfermedad coronaria e ictus cardiovascular hasta presiones de 115-110 mm Hg de sistólica y 75-70 mm Hg de diastólica¹. Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión arterial², y las tablas establecidas por *The Seven Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7⁴), se distinguen distintas categorías de HTA en mayores de 18 años (tabla 1 y 2). En < 18 años, se consideran HTA las tensiones iguales o mayores al percentil 95 de la población de esa misma edad.

Tabla 1 – Clasificación de los niveles de HTA según las guías de la JNC 7⁴

Clasificación	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Normal	<120	<80
Prehipertensión	120 – 139	80 – 89
Hipertensión grado 1	140 – 159	90 - 99
Hipertensión grado 2	≥160	≥100

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 2 – Clasificación de los niveles de HTA según las guías de la SEC/SEH 2013²

Categoría	PAS (mm Hg)		PAD(mm Hg)
Óptima	<120	y	<80
Normal	120 – 129	y/o	80 – 84
Normal alta	130 – 139	y/o	85 – 89
Hipertensión grado 1	140 – 159	y/o	90 – 99
Hipertensión grado 2	160 – 179	y/o	100 – 109
Hipertensión grado 3	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada	≥140	y	<90

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

1.1 – Etiología de la hipertensión arterial.

La principal etiología de la HTA es desconocida en el 90% de los casos, lo que se conoce como HTA esencial, mientras que en el 5-10% de ellos se logra identificar la causa, siendo entonces clasificada como hipertensión secundaria. Dentro de ésta, principalmente es debida a enfermedades renales, la estenosis vascular renal y el empleo de fármacos⁵. En el caso de la hipertensión sistólica aislada, definida como una elevación de la PAS superior a 140 mm Hg con una PAD inferior a 90 mm Hg, la etiología más frecuente es la esclerosis de grandes arterias, que está relacionada con la edad y con la presencia de aterosclerosis avanzada, entre otros. Otras causas de hipertensión sistólica aislada son la regurgitación aórtica o las fístulas arteriovenosas. La Figura 1 resume las causas más frecuentes de HTA.

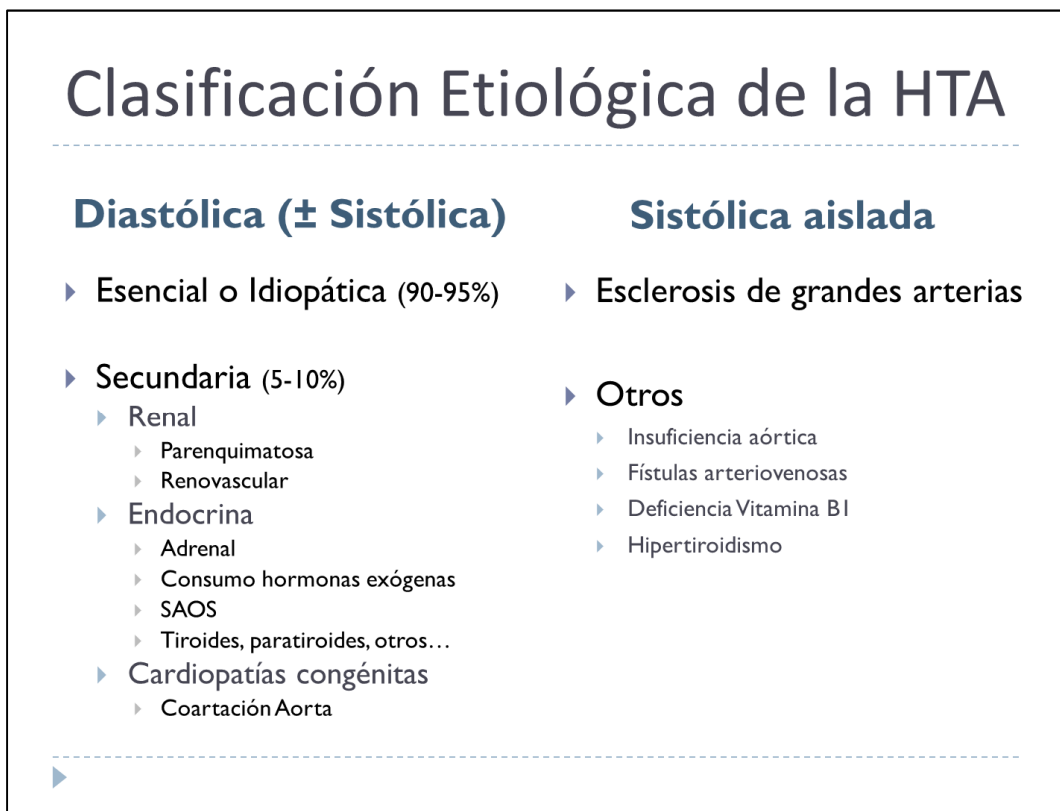


Figura 1 – Clasificación etiológica de la HTA

2 – MECANISMOS IMPLICADOS EN EL CONTROL DE LA TENSIÓN ARTERIAL

Se han estudiado diversos condicionantes que influyen en los niveles de presión arterial, pudiendo ocasionar un aumento o descenso de la misma, tanto en el paciente hipertenso como en el normotenso.

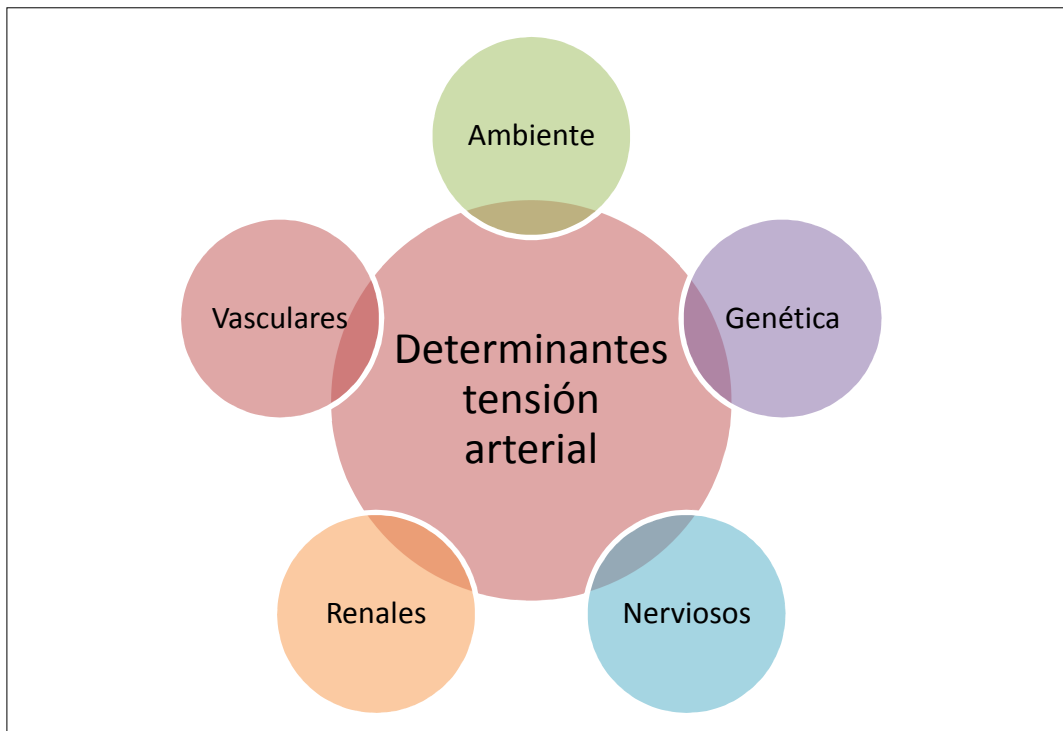


Figura 2 – Determinantes fisiológicos de la presión arterial

2.1 – Determinantes nerviosos

Hay diversos mecanismos simpáticos que intervienen en la regulación de la presión arterial. Lejos de ser un mero aspecto fisiológico, se han propuesto diversos procedimientos terapéuticos cuyo efecto se basa en la potenciación o bloqueo de dichos mecanismos nerviosos.

El mecanismo de **reflejo barorreceptor** es un circuito de actuación a muy corto plazo, que permite la modificación de los niveles de presión arterial en base, principalmente, a cambios en el gasto cardiaco y en la resistencia periférica al paso de sangre. Los barorreceptores son terminaciones nerviosas sensibles a la distensión vascular, presentes tanto en el arco aórtico como en la arteria carótida interna (seno carotídeo). Cuando los barorreceptores detectan aumento de la presión vascular, se activan y envían señales a través del nervio de Hering, los nervios glossofaríngeos y el nervio vago, hasta el núcleo del tracto solitario, en el bulbo raquídeo. Desde allí parten eferencias hasta neuronas parasimpáticas

preganglionares, que disminuyen la frecuencia cardíaca e inhiben el centro vasomotor del bulbo raquídeo, que excita simultáneamente el centro vagal. Esto último produce vasodilatación venosa y –sobre todo– arterial, descenso de la frecuencia cardíaca y disminución del inotropismo cardíaco. También se consigue disminución de la producción de epinefrina por las glándulas suprarrenales. Todo ello consigue el descenso, en conjunto, de la presión arterial. Si la presión vascular disminuye, se inhibe todo el mecanismo, ocasionando lo opuesto, por lo que el tono simpático aumenta y finalmente se eleva la presión arterial.

A raíz de estudios recientes, se ha demostrado la fuerte influencia que los **nervios simpáticos renales** presentan en el inicio y en el desarrollo de HTA. Éstos provocan vasoconstricción e hipertrofia vascular mediada por el receptor alfa-1, estimulan la liberación de renina en la glándula supraglomerular por medio de los receptores beta-1 y potencian la reabsorción de agua y sodio en la célula tubular vía receptor alfa-1⁶. La estrategia terapéutica de la denervación renal propuso la aplicación de radiofrecuencia sobre los nervios simpáticos renales, con el fin de destruir la mayoría de terminaciones aferentes y eferentes. Aun con resultados contradictorios, parece que a moderado plazo los niveles de presión arterial disminuyeron⁷.

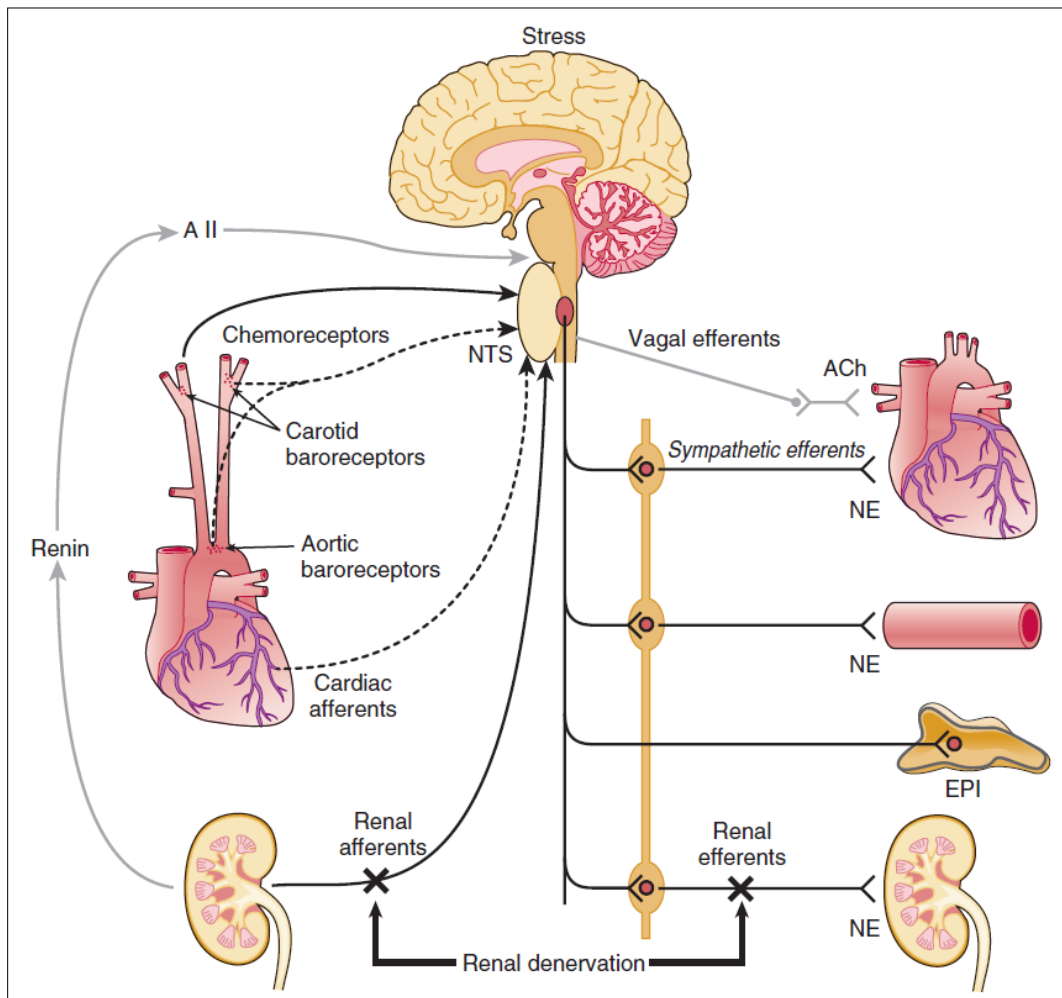


Figura 3 – Mecanismos nerviosos para la regulación de la tensión arterial. Las líneas intermitentes representan las influencias nerviosas inhibitorias, mientras que las continuas representan las vías excitatorias. A II: angiotensina II; ACh: acetilcolina; EPI: epinefrina; NE: norepinefrina; NTS: núcleo del tracto solitario. Modificado de Martin EA, Victor RG: Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13:86-92.

Se han descrito ciertos mecanismos nerviosos asociados a la **obesidad** que pueden tener cierto peso en el desarrollo de HTA. Con la ganancia de peso, se produce un aumento del tono simpático que intenta contrarrestarla, pero esta hiperactividad provoca una elevación de la tensión arterial por su actividad en el tejido muscular liso del sistema vascular y en el sistema renal. También se ha reportado que los pacientes hipertensos con síndrome metabólico, con o sin

diabetes mellitus tipo 2, presentan unos niveles de activación simpática superiores a lo normal⁵. Aunque la activación simpática se asocia a la resistencia a la insulina, el estímulo más importante para ella en este campo sigue sin conocerse claramente, ya que la leptina, la angiotensina II y otras adipoquinas pueden jugar un papel. La pérdida de peso, así mismo, mejora los niveles tensionales mucho más que el control de la diabetes⁸.

También hay evidencia sobre ciertos mecanismos nerviosos asociados al **síndrome de apnea obstructiva del sueño**, que se ha asociado a la presencia de HTA. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño presentan una concentración de catecolaminas elevadas tanto en sangre como en orina. Además, durante los episodios de apnea, se activan los quimiorreceptores del seno carotideo por la hipoxia, provocando episodios de aumento de la presión arterial nocturnos que desaparecen con la hiperoxia posterior. Durante el día, se interpreta la normoxia como ligera hiperoxia, que da lugar a un aumento del tono simpático mantenido e hipertensión mantenida incluso durante el tiempo despierto. El riesgo de eventos cardiovasculares mayores es superior en pacientes con apnea obstructiva del sueño e HTA que en hipertensos de manera aislada⁹.

2.2 – Determinantes renales

El riñón es el principal órgano encargado del control de la presión arterial a largo plazo. Gracias al sistema renina angiotensina y a su capacidad para mantener la homeostasis de volemia en el sistema vascular, es capaz de influir en los niveles de presión arterial del organismo. Específicamente, el riñón regula directamente la pérdida de sal y agua en función de la presión vascular arterial, por el conocido **mecanismo de presión-natriuresis**. En individuos normotensos, una elevación de la presión arterial conlleva un aumento rápido de la excreción de sodio y agua, para reducir el volumen plasmático y descender la presión arterial. Un aumento del consumo de sal también aumenta la presión arterial por el efecto osmótico vascular. El problema es que el consumo actual de NaCl es muy elevado en los países occidentales, llegando a duplicar la ingesta recomendada en Estados Unidos⁵ debido principalmente, a los alimentos procesados. En diversas formas de hipertensión primaria, se ha encontrado que la

anomalía principal es el defecto (adquirido o heredado) de la imposibilidad por parte del riñón de eliminar la cantidad de sodio impuesta por la dieta actual. El hecho de que el ser humano evolucionara en un ambiente de escasez de sodio y sobrecarga de potasio hizo que el sistema renal maneje pobremente la sobrecarga de sodio. El aumento del sodio intravascular resultante a la ingesta exagerada del mismo conlleva una sobrecarga de volumen y un aumento del gasto cardiaco que eleva la presión arterial directa e indirectamente por un aumento de la resistencia vascular periférica⁵. Se ha comprobado que la elevación de la presión arterial por una dieta con elevado contenido en sal acelera el daño de órgano diana provocado por la HTA.

Por otro lado, en casi todas las formas de HTA, la curva presión-natriuresis se encuentra desplazada a la derecha, y en la hipertensión sal-sensible, la pendiente está reducida. En estos casos, la excreción de sal y agua en función de la presión arterial se mantiene, pero en base a una mayor presión arterial que en normotensos. Además ello induce nicturia, uno de los síntomas más prevalentes en el hipertenso no controlado. Parece ser que la inflamación renal es tanto la causa como la consecuencia de la isquemia medular renal, clave tanto para el inicio como para la progresión de la hipertensión sal-ingesta dependiente, como se ha comprobado en roedores⁵.

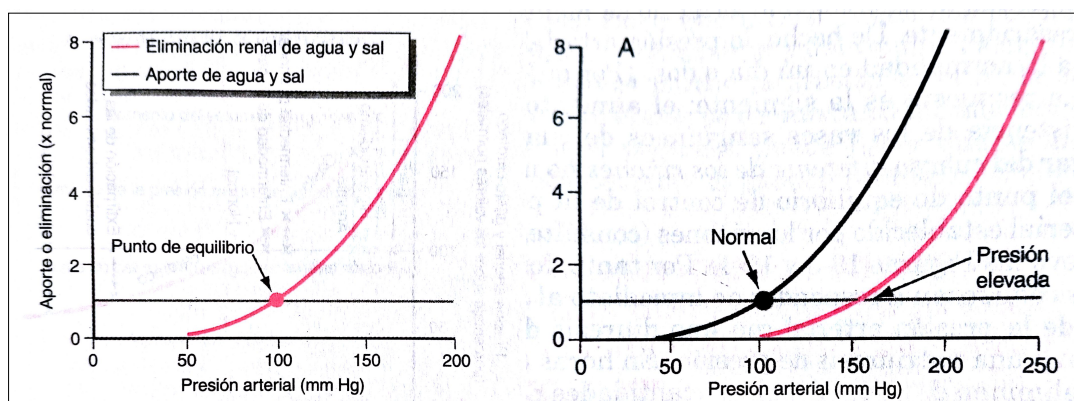


Figura 4 – Representación del mecanismo de presión-natriuresis, y de su desplazamiento hacia la derecha en el paciente hipertenso. Tomado de Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. Décima edición, McGraw-Hill Interamericana 2001, 237.

El otro mecanismo renal que regula principalmente la presión arterial es el **sistema renina angiotensina aldosterona**, uno de los mecanismos hormonales más importantes que influyen en la disfunción endotelial, el remodelado vascular y la HTA. La renina, hormona sintetizada por las células del aparato yuxtglomerular, realiza la función de catalizar la conversión del angiotensinógeno (secretado por el hígado) en angiotensina I, que a su vez se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina. El sistema se activa tras una caída de la presión sanguínea y con el aumento de la osmolaridad plasmática. En definitiva, es uno de los mayores mecanismos de los que el cuerpo dispone para contrarrestar la hipotensión por hipovolemia. La angiotensina II es el vasoconstrictor vascular más potente del organismo tras la endotelina. También estimula la secreción de hormona antidiurética o vasopresina, aumenta la secreción de aldosterona por las suprarrenales (que aumenta la reabsorción de sodio a nivel del túbulo colector y la excreción de potasio e hidrógeno), y estimula la actividad del sistema nervioso simpático. La vasoconstricción generada por la angiotensina II consigue, a nivel renal, disminuir la tasa de filtración glomerular, que decremента aún más la pérdida de orina, aumentando la volemia intravascular, y la presión arterial¹⁰. Así, en el marco de una ingesta alta de sodio o de presión arterial elevada, el sistema renina angiotensina debería estar suprimido. En normotensos, el riesgo de desarrollar HTA aumenta linealmente conforme aumentan los niveles de aldosterona sérica, así como hipertrofia parietal cardíaca y fibrosis renal hipertensiva, que también se ve facilitada por el aumento de actividad nerviosa simpática que induce la angiotensina. Incluso la prorenina, que se consideraba tradicionalmente un precursor inactivo de la renina, ha demostrado poseer un mecanismo de acción único, basado en la existencia de receptores de prorenina presentes en riñón y corazón, que incrementan la producción de factor de crecimiento transformante β , que aumenta también la fibrosis renal y cardíaca⁵. Estas acciones de la prorenina, al no depender de la enzima convertidora de angiotensina ni de los receptores de angiotensina II, no son modificables por el tratamiento disponible hoy en día. Debido a que los niveles séricos de prorenina exceden a los de renina en más de 100 veces, se postula que estas acciones sean un factor importante en el desarrollo de la HTA⁵.

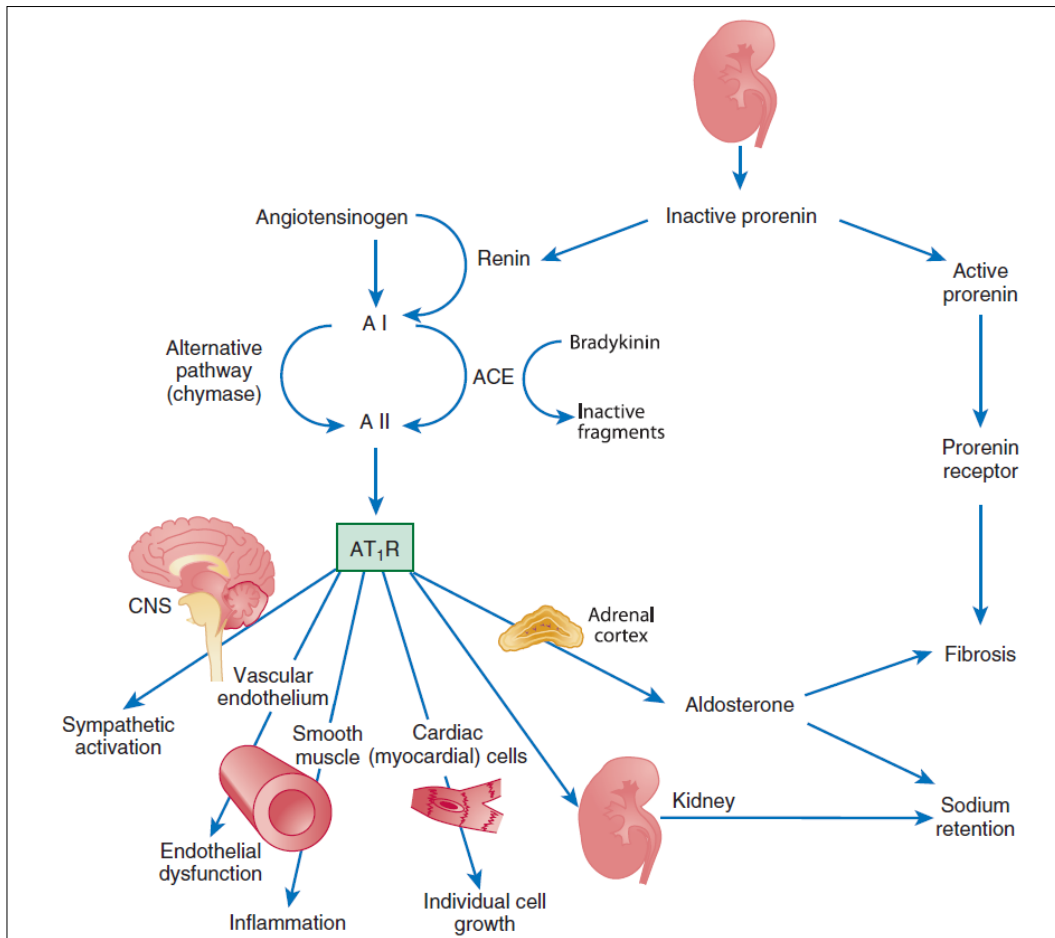


Figura 5 – Sistema renina angiotensina. A I: Angiotensina I; A II Angiotensina II; ACE: enzima convertidora de angiotensina; AT₁R: Receptor tipo 1 de angiotensina; CNS: sistema nervioso central. Tomado de Victor RG. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, from the book Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th edition, Elsevier, 2015, 934-952

Existen otros mecanismos de regulación vinculados con la función renal, como son la asociación del **bajo peso al nacer** con la hipertensión sal-sensible (posiblemente debido a una nefrogénesis inferior), o ciertas **mutaciones genéticas** que han demostrado estar en relación con el desarrollo de hipertensión sal-sensible. Sin embargo, la contribución genética explica, hasta hoy y en conjunto, un muy bajo porcentaje de contribución a la predisposición individual a desarrollar HTA. Ciertamente es que en definitiva, la insuficiencia renal crónica

(independientemente a su causa) se asocia a la mayor prevalencia de HTA. Conforme el riñón falla, la presión arterial se torna más sal-dependiente⁵.

2.3 – Determinantes vasculares

Las alteraciones en la estructura y función de las arterias de pequeño y gran tamaño son importantes en la patogénesis y progresión de la HTA.

El revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos es vital para la salud vascular y constituye la principal defensa frente a la hipertensión. Un **endotelio disfuncional** no trabaja adecuadamente, perdiendo la capacidad para liberar al plasma sanguíneo mediadores vasodilatadores, proconstrictores, proinflamatorios, protrombóticos, factores de crecimiento¹¹. Todas las células endoteliales vasculares poseen la enzima óxido nítrico sintasa, que se activa por la acción de la bradiquinina, de la acetilcolina o por estrés laminar. Una vez se activa, libera óxido nítrico, que difunde a las células musculares cercanas y activa una serie de kinasas que provocan vasodilatación. Esta “vasodilatación dependiente del endotelio” incluso se puede medir en arterias de gran tamaño (humeral, braquial o coronarias), mediante el uso de ecografía vascular antes, durante y tras la administración de acetilcolina, la inducción de isquemia o mediante el test presor y test del frío. Un endotelio disfuncional, por tanto, no libera adecuadamente óxido nítrico. Dentro del marco de la disfunción endotelial, resulta relevante también la pérdida de la producción eficiente de prostaclinas, mediadores importantes de vasodilatación vascular. Su disminución, por tanto, se asocia a vasoconstricción vascular, aunque también son vitales para la agregación plaquetaria. También se ha observado que en la disfunción endotelial se encuentra un aumento de los valores plasmáticos de endotelina, tromboxano-A₂, y del número de receptores de la angiotensina II, sustancias vasoconstrictoras, lo que potencia aún más un estado proconstrictor.

El **estrés oxidativo** también contribuye a la disfunción endotelial presente en la HTA. El anión superóxido y otros reactivos eliminan o bloquean el óxido nítrico, reduciendo su biodisponibilidad y desequilibrando, por tanto, el balance vasodilatación-vasoconstricción a favor de mayor tensión parietal¹². Las vías que

conducen a la mayor proporción de la habitual de superóxido en las arterias son diversas: la función de la NADPH oxidasa, que se activa por la angiotensina II, la acción de la óxido nítrico sintasa si su cofactor (tetrahidrobiopterina) es deficiente, o por xantina oxidasa, entre otros.

La evidencia disponible muestra que la **inflamación vascular** latente contribuye a la génesis y mantenimiento de la disfunción endotelial. El marcador más reproducible de esta inflamación vascular es la proteína C reactiva. Incluso algún estudio longitudinal ha concluido que la proteína C reactiva se comporta como un marcador de riesgo para la HTA y que se asocia a desarrollo de daño de órgano diana hipertensivo, mayor del que puede ser explicado solamente por la propia elevación de la presión arterial.

Tanto la disfunción endotelial, la activación neurohormonal y la hipertensión provocan **remodelado vascular**, que puede también perpetuar la HTA¹³. Un incremento en el grosor de la media vascular relativo al diámetro del lumen arterial (aumento del índice media-lumen) sin un aumento del área de la media (que se comprueba en un corte transversal del vaso sanguíneo) es el dato clave que refleja el remodelado vascular en arterias pequeñas y grandes. Ello conlleva un descenso del diámetro del lumen en la circulación periférica, que se traduce en una resistencia vascular sistémica aumentada, hallazgo característico de la hipertensión diastólica. Otros fenómenos de rarefacción vascular (funcional y definitiva) contribuyen a incrementar las resistencias vasculares sistémicas a medida que avanza el proceso hiperplásico.

En contraste, el remodelado exclusivo de arterias grandes se caracteriza por la expresión de genes de hipertrofia, que incrementa el tamaño de las células musculares de la media, que además al expresar factor de crecimiento transformante β , producen y acumulan proteínas y colágeno en la matriz extracelular, aumentando la rigidez y disminuyendo la distensibilidad de la aorta (Figura 1). En este caso sí que aumenta el grosor de la media arterial, así como el índice media-lumen. Este remodelado hipertrófico, que ocurre en grandes arterias, es el típico de la hipertensión sistólica aislada.

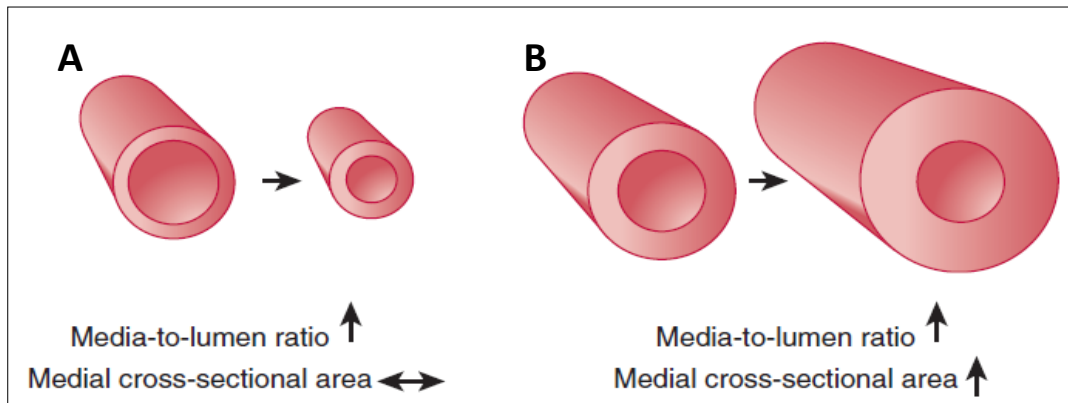


Figura 6 – Remodelado vascular en la hipertensión. Cortes seccionales de la pared arterial. A: remodelado eutrófico de arterias periféricas. B: remodelado hipertrófico de arterias grandes. Tomado de Victor RG. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, from the book Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th edition, Elsevier, 2015, 934-952.

2.4 – Factores ambientales

El hábito tabáquico eleva temporalmente la presión arterial unos 10 – 20 mm Hg. En el fumador severo, ello puede suponer una elevación prácticamente constante de la presión arterial⁵. La ingesta de alcohol leve o moderada se asocia a menos prevalencia de HTA que los abstemios, pero el riesgo de desarrollo de la misma aumenta en bebedores importantes (3 o más unidades de bebida estándar al día)⁵. La elevación de los niveles de presión arterial tras el consumo de cafeína es poco significativo y transitorio, incluso despreciable en tomadores habituales de café, ya que éstos no poseen un riesgo distinto de desarrollar HTA que los no consumidores⁵.

Los dos factores ambientales más importantes del desarrollo de HTA son la ingesta excesiva de calorías y sodio. La prevalencia de HTA incrementa linealmente con el índice de masa corporal (IMC). De hecho, hasta el 50% del diagnóstico de HTA se efectúa sobre gente obesa⁵. El riesgo de desarrollar HTA también se correlaciona directamente con la ingesta de sodio, e inversamente con la ingesta de potasio¹⁴. Las dietas bajas en fruta también se han asociado a un riesgo elevado de padecer HTA.

2.5 – Determinantes genéticos

La prevalencia de HTA es mayor entre familiares que entre personas no familiares, y hay más concordancia entre gemelos homocigóticos que en dicigóticos. Hasta el 70% del peso de la agregación familiar puede deberse a determinantes genéticos más que a factores ambientales⁵. La regulación de la presión arterial es fisiológicamente compleja, lo que ha dificultado la detección de genes determinantes de la misma. Aunque hay más de 20 mutaciones claramente relacionadas con el desarrollo de HTA de inicio temprano, éstas ocasionan síndromes pierde-sal muy infrecuentes. Sin embargo, datos publicados del estudio Framingham mostraban que en el 1 – 2% de la población adulta presenta mutaciones génicas que pueden conferir cierta resistencia al desarrollo de hipertensión primaria¹⁵. La Worldwide Research Consortia of Genome-Wide Association Studies ha confirmado la existencia de ocho loci de regulación de la presión arterial, pero el efecto individual para ello es tan pequeño que en conjunto, esos ocho loci explican menos del 1% de la variación tensional en un individuo⁵. La brecha existente entre el peso de los genes en los niveles de presión arterial estimado y el realmente observado se podría explicar en parte a la influencia de la “epigenética”, que hace referencia a la expresión y heredabilidad de los genes no estrictamente dependiente de la secuencia de ADN¹⁶.

3 – EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de los países desarrollados, la HTA es uno de los problemas de salud pública más importantes, pues se trata de la enfermedad cardiovascular más prevalente, y la que implica más morbilidad y mortalidad. Se estimó que en el año 2000 afectaba al 26,4% de la población mundial. Su prevalencia aumenta con la edad. Por debajo de los 50 años, las mujeres presentan menor incidencia que los hombres. Esta relación se invierte tras la menopausia. Más allá de los 75 años, se estima que el 75% de la población en Estados Unidos cumple criterios de HTA⁵. La prevalencia reportada por los estudios epidemiológicos también varía

según el tipo de estudio realizado y la población estudiada. La prevalencia parece superior en áreas urbanas que rurales.

En España, un meta-análisis estableció la prevalencia de la HTA en unos 10 millones de individuos, lo que representa el 34% del total de adultos (mayores de 18 años) y el 67% de los mayores de 60 años¹⁷. Un estudio de Tormo evidenció que la prevalencia de la HTA en la Región de Murcia en varones de entre 18 y 65 años fue del 32,3%, y del 23,7% en mujeres¹⁸.

3.1 – Epidemiología del control de la presión arterial

El control de la HTA por fármacos se asocia a una disminución de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo mayor la protección contra la morbimortalidad por ictus. Además, la disminución de RCV se correlaciona con el descenso de las cifras de presión arterial. No obstante, un hecho capital que han puesto de manifiesto los estudios epidemiológicos y que agrava las consecuencias de la HTA es que el número de individuos correctamente controlados es pequeño. Según el estudio CONTROLPRES, realizado en España y en atención primaria, el porcentaje de pacientes hipertensos controlados fueron en 1995, 1998, 2001 y 2003¹⁹, respectivamente, del 13%, 16.3%, 28.8% y 38.8%. Otro estudio, el PRESCAP²⁰ obtuvo en 2002, 2006 y 2010 unos porcentajes de control del 36.1%, 41.4% y 50%. Parece destacable, sin embargo, que el método de medida puede enmascarar un buen control. Si bien la HTA de consulta aislada es un problema frecuente, diversos estudios muestran un grado de control mayor si se emplea MAPA en lugar de mediciones en consulta como método de control.

4 - MÉTODOS DE MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La correcta medición e interpretación de los niveles de presión arterial es un aspecto esencial que constituye la base del diagnóstico, manejo y seguimiento del hipertenso. Tanto para el clínico como para el paciente, una técnica adecuada es necesaria para asegurar que la presión arterial estimada es fiable y reproducible.

Existen tres métodos principales para la estimación de la presión arterial. El principal es la estimación de la presión arterial en consulta. Existen actualmente también otros dos principales métodos de medida de la PA, que son la automedida de la presión arterial en domicilio (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

4.1 – Medición en consulta

La medición de la presión arterial en consulta es el método principal de valoración de los niveles de presión arterial, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del hipertenso. Además de ser el más económico, es el método más ampliamente empleado en la literatura científica y ensayos clínicos.

La metodología a seguir en la medición en consulta presenta una importancia capital, tal y como han sugerido diversos estudios que han profundizado al respecto^{21,22}. Las guías clínicas actuales recogen los factores a tener en cuenta en el momento de la medición, que son el tipo de aparato empleado, el tamaño del manguito, su correcta colocación, la posición del paciente, la técnica empleada y el número de mediciones^{2,4}(Tabla 3).

El **momento de efectuar la medición** es importante, pues la presión arterial presenta fluctuaciones a lo largo del día, como más tarde se tratará en profundidad. Además existen distintos factores que la modifican que se han de tener en cuenta, como el estrés, la actividad física, la toma de fármacos antihipertensivos o de comida. La medición de la tensión arterial en un ambiente frío o mientras el paciente habla puede elevar la tensión hasta en 15 mm Hg²³. El tabaco puede elevar transitoriamente la presión arterial, por lo que en un fumador severo que se tome la tensión tras 30 minutos sin fumar puede subestimarse la presión arterial habitual del paciente. La ingesta de cafeína puede elevar la presión arterial, aunque este efecto es mayor en no tomadores habituales de café²³. Como norma general, se recomienda la medida de la presión arterial en consulta siempre a la misma hora, en un ambiente tranquilo, tras unos minutos de reposo y tras al menos 30 o 45 minutos del consumo de excitantes o tabaco.

Respecto al **tipo de dispositivo** más adecuado, dada la toxicidad del mercurio, y a la facilidad de uso y reproducibilidad de los aparatos automáticos oscilométricos, éstos últimos son los más empleados, tanto para la medición en consulta como para AMPA y MAPA. Los niveles de presión arterial son típicamente inferiores a los estimados mediante el método auscultatorio (con los sonidos de Korotkoff). Los aparatos que han sido debidamente validados por la Association for the Advancement of Medical Instrumentation o la British Hypertension Society son los recomendados por las guías clínicas vigentes²⁴. Los dispositivos validados se pueden consultar en www.dableducational.org.

El **tamaño del manguito** es un pilar esencial. Si el manguito es más pequeño de lo requerido, la presión generada por el inflado del manguito puede no ser transmitida totalmente a la arteria braquial, por lo que se precisa de más presión en el interior del manguito que la “intraarterial”, dando lugar a sobreestimación de la presión arterial del paciente hasta en 50 mm Hg en muy obesos, lo que puede justificar situaciones de pseudohipertensión²⁴. La longitud y anchura del manguito debe de ser del 80% y 40% de la circunferencia del brazo respectivamente²⁵.

La correcta **colocación del manguito** se consigue situando la línea central del mismo sobre la arteria braquial, con el brazo desnudo. La parte inferior del manguito ha de quedar a 2-3 cm de la fosa antecubital²⁵.

La **posición del paciente** es importante para la estimación precisa y reproducible de la presión arterial. Las guías vigentes recomiendan realizar la toma de presión con el paciente sentado, la espalda apoyada y las piernas no cruzadas²⁴. En el contexto del paciente de edad avanzada y en diabéticos, la toma de tensión arterial en supino, sentado y de pie es de utilidad para la detección de hipotensión ortostática². El brazo ha de estar apoyado, a nivel del corazón. El paciente ha de permanecer sentado y en reposo durante 5 minutos antes de que se efectúe la medición²⁴.

Aunque los aparatos semiautomáticos oscilométricos han disminuido la dependencia del operador para la adecuada **técnica de medición**, ésta presenta una importancia capital. No se destacará el modo de efectuar adecuadamente el método auscultatorio, ni se tratarán los sonidos de Korotkoff, dado que en este

proyecto de investigación no se ha requerido su uso. Sí que es relevante, dado que atañe también al método oscilométrico, que en la primera medición tensional de un paciente ha de estimarse la presión arterial en ambos brazos, para descartar la existencia de estenosis vasculares²⁴.

La **necesidad de múltiples mediciones** ha mostrado ser esencial para el diagnóstico y manejo del hipertenso. Para empezar, en ausencia de daño de órgano diana, el diagnóstico de HTA requiere de la demostración de presión arterial patológica en al menos dos visitas, espaciadas en el tiempo por un periodo de al menos una semana entre ellas, o más². En la misma visita, se recomienda la toma de múltiples mediciones separadas 1-2 minutos, para disminuir el efecto alarma. Si la segunda medición difiere en más de 5 mm Hg de la primera, se recomienda continuar con mediciones sucesivas hasta lograr la estabilidad. Se ha de seleccionar como “tensión arterial del paciente” a la media entre las mediciones “estables”²⁴.

Todas estas recomendaciones se resumen en la tabla 3.

Tabla 3 – Recomendaciones para la correcta medición de la presión arterial

Momento de medición	Mantener ambiente tranquilo y templado.
	Evitar en lo posible la cafeína y los estimulantes adrenérgicos exógenos.
	Evitar el efecto del tabaco sobre la presión arterial.
	Efectuar las mediciones en la misma franja horaria.
Equipamiento	Se prefieren los aparatos oscilométricos semiautomáticos
	Manguito de tamaño adecuado.
Paciente	Tomar la presión arterial tras 5 minutos sentado y en reposo.
	Evitar hablar
	Espalda apoyada, piernas no cruzadas. Brazo apoyado a nivel del corazón.

	En diabéticos o mayores de 65 años, tomar en supino, sentado y de pie.
Número de mediciones	Al menos dos mediciones patológicas espaciadas en el tiempo para el diagnóstico de HTA.
	Tomar múltiples mediciones de presión arterial en la misma visita, separadas 1-2 minutos, hasta lograr la estabilidad.
	Escoger como presión arterial del paciente a la media entre las mediciones estables.
	En la primera visita, tomar en ambos brazos.

4.2 – Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Dentro de los otros métodos principales de estimación de la presión arterial encontramos la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), que consiste en la utilización de un dispositivo que es llevado por el paciente durante 24 o 48 horas, y que realiza mediciones de la presión arterial habitualmente cada 15-20 minutos durante el día y 30-40 minutos durante la noche, mientras el paciente realiza su actividad diaria habitual, aportando información sobre la presión arterial nocturna, diurna, matutina y de 24 horas, así como del patrón circadiano y otros de valor pronóstico relevante. Esta gran cantidad de mediciones permite la realización de numerosos cálculos derivados, como la media tensional, variabilidad tensional, carga tensional (que es la proporción de estimaciones por encima del umbral patológico), y otras. La MAPA es considerada como el método de referencia estándar para el diagnóstico de HTA, frente al cual la medición clínica y el AMPA han sido comparados²⁶, habiendo demostrado ser mejor predictor de eventos cardiovasculares comparado con las mediciones en consulta²⁷. Su empleo hoy en día es cada vez más generalizado, en parte debido a que las guías clínicas, como la NICE, recomiendan su empleo para confirmar el diagnóstico de HTA en la mayoría de casos²⁸. Otras, cerca de ello, promueven su uso siempre que sea posible^{2,3}. Si bien su aún baja disponibilidad en la mayoría de consultas médicas, debido principalmente a su precio y a la falta de conocimiento sobre su utilidad real, es su principal limitación. La tabla 4 resume las indicaciones que las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología apuntan en sus guías clínicas.

Tabla 4 – Indicaciones específicas para la MAPA según la ESH/ESC²

Discordancia importante entre la presión arterial en consulta y domiciliaria
Valoración del patrón tensional nocturno
Sospecha de hipertensión nocturna o ausencia de patrón dipper, así como en pacientes con apnea del sueño, enfermedad renal crónica o diabetes.
Valoración de variabilidad tensional en 24 horas

4.3 – Automedición de la presión arterial

Se conoce automedición de la presión arterial (AMPA) a la medición de la presión arterial por parte del paciente en su domicilio utilizando aparatos validados, en diversas ocasiones y durante varios días. Se trata de un método de bajo coste, y que ha demostrado utilidad como monitor de la respuesta al tratamiento y para incrementar la adherencia del hipertenso al mismo²⁹. Su utilidad como método diagnóstico no está clara, sobre todo en cuanto al número de mediciones necesarias para confirmar o descartar el mismo²⁹. Lo que sí que parece claro es que los niveles de presión arterial reportados por el AMPA se correlacionan mejor con los del MAPA (son más bajos) que con los obtenidos en la consulta³⁰.

Con estas dos últimas técnicas de medida se obtienen determinaciones más exhaustivas y concretas. Sin embargo, los niveles de tensión arterial suelen ser menores que los observados en consulta. Dicha diferencia se debe en parte a la reducción fisiológica de un 10 – 20% de la PA durante el sueño (individuos *dippers*), así como a la existencia de varios fenómenos, principalmente el fenómeno de alarma, que constituye la base de la llamada “HTA de consulta aislada”, si bien es cierto que también puede darse lo contrario, en lo que se conoce como “HTA enmascarada”.

Se define como “HTA de consulta aislada” o “HTA de bata blanca” la elevación de la presión arterial en las determinaciones efectuadas en la consulta

médica con niveles normales durante la actividad del paciente fuera de ésta. El fenómeno inverso es conocido como “HTA enmascarada” o “HTA ambulatoria aislada”, con niveles ambulatorios superiores a los de la consulta. Su relevancia radica en que ambas condiciones se han asociado a un riesgo cardiovascular aumentado³¹, aunque la Sociedad Europea de Hipertensión concede un mayor valor pronóstico a la segunda que a la primera² (Figura 7). Tanto la AMPA como la MAPA consiguen desenmascarar el efecto de bata blanca y el efecto placebo que se encuentra en algunos pacientes con la medición en consulta de la presión arterial. Estas técnicas también poseen un valor predictivo positivo para la valoración del daño orgánico mayor que la medición de la tensión arterial de consulta, y se correlaciona mejor con la aparición de episodios cardiovasculares que ésta²⁷. Los umbrales para definir HTA mediante AMPA y MAPA son, pues, distintos a los anteriormente señalados, estando recogidos en la tabla 4².

Tabla 5 – Umbrales para definir la HTA según los métodos de medida. SEH/SEC 2013²

Tipo de medida de PA	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
Consulta	≥ 140	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130	≥ 80
MAPA día	≥ 135	≥ 85
MAPA noche	≥ 120	≥ 70
AMPA	≥ 135	≥ 85

AMPA: Automedición de la presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

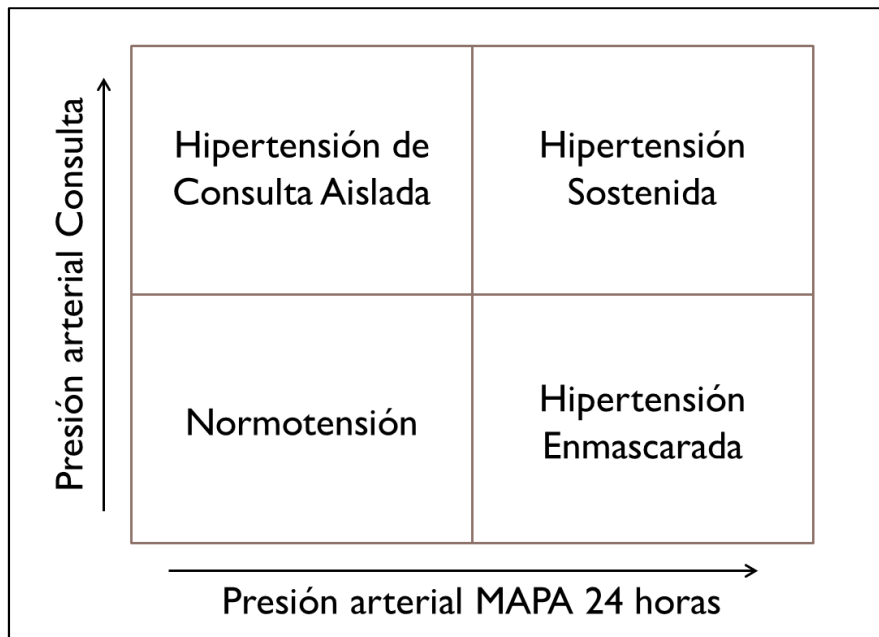


Figura 7 – Patrones de comportamiento de la presión arterial en función de los niveles en consulta y en MAPA de 24 horas. MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

5 – MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR E HTA

Como se ha comentado anteriormente, la HTA ocasiona un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, siendo el factor de riesgo modificable con mayor riesgo absoluto atribuible para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, más que el tabaquismo, la dislipemia o la diabetes. Se ha comprobado que la probabilidad de desarrollar ésta aumenta y se correlaciona directamente con los niveles de presión arterial. El riesgo es patente hasta niveles de presión de 115/75 mm Hg a cualquier edad¹, si bien hay estudios que han sugerido que con una presión arterial excesivamente baja el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y mortalidad vuelve a aumentar, en lo que se ha llamado “fenómeno en J de la presión arterial”³². No obstante, este tema es controvertido, habiendo diversos factores de confusión en la mayoría de estudios publicados. Por ello, las guías clínicas vigentes continúan recomendando descender los niveles de presión arterial hasta por debajo del umbral patológico.

El mecanismo por el que los pacientes hipertensos desarrollan enfermedad cardiovascular es múltiple. La HTA produce una sobrecarga de presión vascular y se asocia a una neuroactivación hormonal (es producto de ella y la perpetúa en el tiempo) con niveles séricos aumentados de angiotensina II, aldosterona, norepinefrina y prorenina respecto a la población normotensa. Ello acelera el proceso aterotrombótico en la pared vascular de las arterias del organismo, así como incrementa la formación de aneurismas. Hay evidencia suficiente para asumir que la HTA se asocia a hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, enfermedad arterial coronaria, ictus isquémico y hemorrágico, más específicamente embólico, enfermedad arterial periférica así como enfermedad renal crónica⁵.

El hipertenso, además, presenta otros factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus, dislipemia e hiperuricemia) con más frecuencia que los no hipertensos. La agregación de factores de riesgo potencia sus consecuencias cardiovasculares, siendo un claro ejemplo de ello que la presencia de HTA en los pacientes diabéticos aumenta de manera considerable el riesgo de lesión renal y del resto de sus complicaciones vasculares, lo que origina una mayor incidencia retinopatía, ictus, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica y mortalidad de origen cardiovascular.

De cualquier modo, actualmente se tiende a valorar el RCV de un paciente de forma global, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo cardiovascular que presenta y la existencia de daño de órgano diana, si lo hay. Actualmente, el clínico puede emplear diversas escalas o herramientas de valoración del RCV total de un determinado paciente, que no es sino la estimación del riesgo absoluto de sufrir un episodio de enfermedad coronaria o muerte por enfermedad cardiovascular (según las distintas tablas) en los próximos 10 años, teniendo en cuenta tanto la presión arterial del sujeto como otros factores, otras comorbilidades o presencia de daño de órgano diana. El tipo de intervención terapéutica, los umbrales de control y los objetivos a conseguir son diferentes en población de bajo y alto RCV total.

Específicamente, la morbilidad cardiovascular producida por la HTA está relacionada con la afectación clínica o subclínica de los llamados órganos diana de

la HTA, de entre los cuales, los más importantes son el corazón, riñón y vasos sanguíneos, con sus principales manifestaciones cardíacas, renales, cerebrovasculares y vasculares sistémicas. Se destacarán en este apartado.

5.1 – Cardiopatía hipertensiva

La HTA es la segunda causa más frecuente de insuficiencia cardíaca, la primera en mujeres. En el corazón, la hipertensión induce cambios estructurales y funcionales, que condicionan además alteraciones también en la circulación coronaria y patología arrítmica. Estructuralmente, la lesión más importante es la **hipertrofia ventricular izquierda** (HVI), que es el aumento de la masa del ventrículo izquierdo como consecuencia de un aumento del espesor de su pared, del incremento del tamaño de su cavidad, o ambos. La HVI secundaria a HTA es la lesión de órgano diana más frecuente de ésta, y es el principal factor predictivo de complicaciones cardiovasculares después de la edad.

Fisiopatológicamente, la hipertrofia es el resultado del aumento hormonal relacionado con la hipertensión y el mayor tono del sistema nervioso simpático, que provocan un aumento de hipertrofia del tejido muscular cardíaco y de la fibrosis miocárdica directamente, las cuales se traducen en HVI patológica (diferente a la producida por el ejercicio, con menos fibrosis). Del mismo modo, la postcarga aumentada contra la que tiene que luchar el ventrículo izquierdo ante el aumento de la presión arterial también induce, indirectamente, una adaptación del mismo, que es la HVI³³. Además, los cambios en la morfología del ventrículo izquierdo también afectan a la aurícula izquierda, la cual se ve forzada a trabajar a mayor presión para llenar el ventrículo en cada diástole. Se induce hipertrofia auricular en un primer paso, que evoluciona hacia una aurícula dilatada, que con frecuencia se puede manifestar en el electrocardiograma (ECG) como una onda P bimodal y de amplitud aumentada en derivaciones inferiores. Conforme avanza la hipertrofia ventricular, la dilatación auricular es mayor. Ello explica también el riesgo mayor que presentan los hipertensos a desarrollar fibrilación auricular⁵.

También en el vaso arterial se producen cambios estructurales, con hipertrofia de la media y aumento del colágeno y de la fibrosis en la matriz

extracelular vascular. Las arterias coronarias sufren las mismas adaptaciones patológicas, por lo que la reserva vasodilatadora resulta deficiente. El miocardio en reposo está bien perfundido, pero ante un aumento de demanda del mismo se supera el aporte máximo que la circulación coronaria puede dar, por lo que aun en ausencia de aterosclerosis coronaria se produce isquemia subendocárdica⁵.

Todo lo anterior explica el que la HVI sea un predictor independiente de mortalidad y de morbilidad, asociado independientemente al desarrollo de insuficiencia cardiaca, taquicardia ventricular, ictus isquémico, fibrilación auricular e ictus embólico.

El corazón normal presenta una masa ventricular no aumentada, y un grosor parietal relativo (relación grosor parietal / tamaño de la cavidad) $< 0,42$. Morfológicamente se han descrito tres tipos de HVI. a) concéntrica, que se caracteriza por tener un índice de masa ventricular aumentado y un grosor parietal relativo $\geq 0,42$; b) excéntrica, definida por una masa ventricular aumentada pero con grosor parietal relativo es $< 0,42$, y c) remodelado concéntrico si hay aumento del grosor parietal relativo con índice de masa ventricular normal. Hoy se sabe que la HVI concéntrica es el parámetro estructural cardiaco que confiere un mayor aumento del RCV⁵.

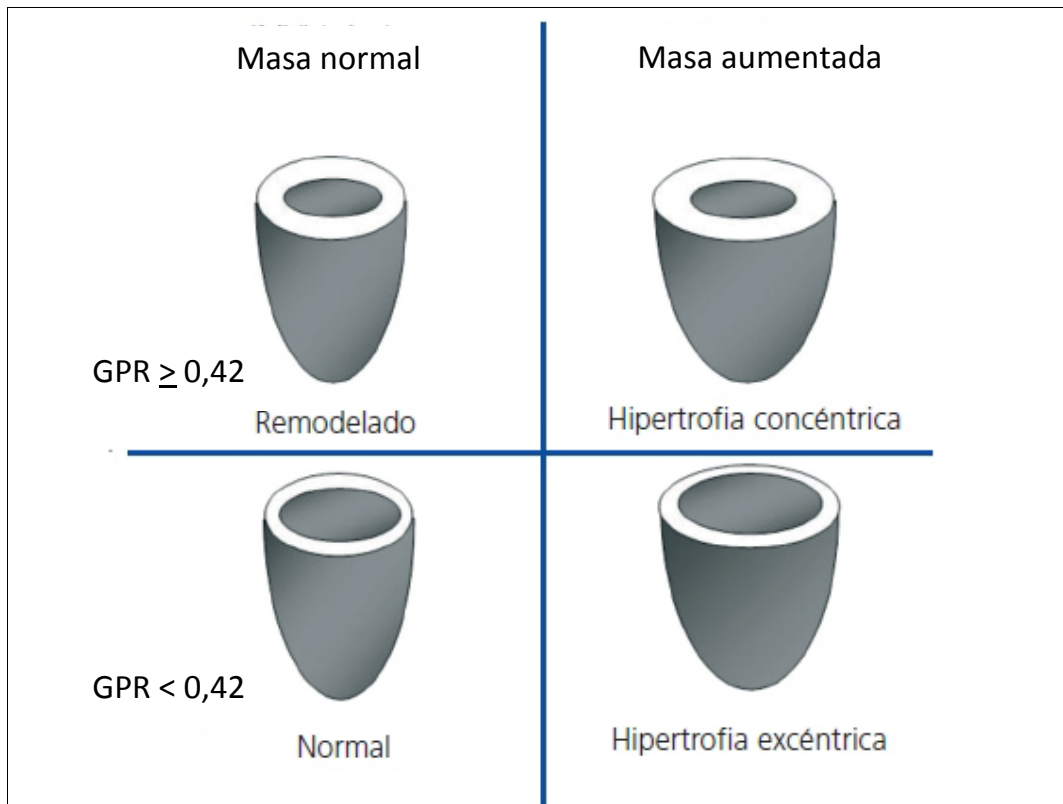


Figura 8 – Tipos de hipertrofia cardiaca. GPR: grosor parietal relativo. Tomado de Juan-García I et al. Repercusión ecocardiográfica del estado de hidratación en los pacientes en diálisis. *Nefrología* 2012;32(1):94-102.

Desde el punto de vista funcional, la HTA ha demostrado condicionar cambios tanto en la función sistólica como diastólica, incluso antes de que se desarrolle hipertrofia ventricular significativa por ecocardiograma, pero vinculados al desarrollo posterior de la misma. Aún con grosor parietal y relación pared/cavidad ventricular normal, la postcarga aumentada condiciona un aumento de la fuerza miocárdica y del inotropismo necesario para mantener el gasto cardiaco dentro de la normalidad. Ello se traduce en el ecocardiograma doppler mitral como una relación de las ondas E/A disminuida y un tiempo de relajación prolongado, manifestaciones básicas de la disfunción diastólica. Además, las guías recomiendan la determinación de la onda e' mediante doppler tisular mitral, para calcular la relación E/e', cuyo aumento ha demostrado ser predictor de mortalidad en estudios grandes³⁴.

Se ha evidenciado que con tratamiento correcto la HVI puede disminuir, lo cual confiere una disminución del RCV inicial. La maniobra diagnóstica básica es el ecocardiograma, aunque el patrón oro es la resonancia magnética cardíaca. El ECG es, pese a su baja sensibilidad, una buena técnica para la orientación diagnóstica y el seguimiento de los pacientes con HVI gracias a los diversos criterios que detectan y miden HVI². Aunque es menos sensible que el ecocardiograma, el ECG tiene una alta especificidad. Los índices más utilizados para este cálculo son el de Sokolow-Lyon, y el producto por voltaje de Cornell².

No obstante, dado que la relación entre HVI y RCV es continua, y existe aumento del riesgo aun en niveles inferiores los establecidos, las sociedades internacionales reconocen el papel que posee el ECG para el seguimiento de la HVI y valoración de la posible regresión de la misma en pacientes en los que ya se les ha practicado un ecocardiograma.

5.2 – Nefropatía hipertensiva

Las lesiones vasculares propias de la HTA afectan también a las arterias renales, condicionando nefroangioesclerosis, que finalmente conduce a insuficiencia renal crónica avanzada. Fisiopatológicamente se ha sugerido que la HTA provoca estrechamiento de las arterias y arteriolas eferentes glomerulares, con la consecuente reducción del flujo renal glomerular. La isquemia glomerular consiguiente provoca los cambios típicos que se observan en la nefroangioesclerosis, que son la aparición de arteriosclerosis con depósitos hialinos en la arteriola eferente, disminución del tamaño del penacho glomerular, estrechamiento y labilidad de las paredes capilares con obliteración de las asas capilares. Los glomérulos afectados son funcionalmente nulos, por lo que, en un intento de compensar la pérdida de función renal, los glomérulos aún sanos desarrollan vasodilatación de su arteriola eferente, que consigue aumentar el flujo renal, pero produciendo hipertensión, y con el tiempo, hiperfiltración glomerular y mayor esclerosis glomerular progresiva.

De entre todos los pacientes con enfermedad renal terminal en los Estados Unidos, hasta el 28% presentan lesiones típicas de nefropatía hipertensiva³⁵. No

sólo es un factor independiente de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica, sino que la HTA es la segunda causa de enfermedad renal avanzada después de la diabetes mellitus, y la primera en población negra. Además, la prevalencia de HTA entre la población diabética es aproximadamente el doble que en la población no diabética, llegando a alcanzar el 70-80% en algunos estudios, y la HTA contribuye al deterioro renal cuando hay nefropatía diabética, estando demostrado que un adecuado tratamiento hipotensor ralentiza su progresión³⁶. En un seguimiento de 14 años de los pacientes del Physicians' Health Study se observó que el deterioro de la función renal guarda principalmente relación con los incrementos en la presión arterial sistólica, la presión de pulso y la presión arterial media³⁷.

Dadas las características fisiopatológicas y epidemiológicas, tradicionalmente, el término de nefroangioesclerosis se emplea para describir el cuadro clínico caracterizado por HTA esencial de larga data e insuficiencia renal progresiva, en ausencia de otras causas que pueden provocar ésta última y en asociación a retinopatía hipertensiva e HVI. En términos diagnósticos, la insuficiencia renal se caracteriza por proteinuria y disminución del filtrado glomerular.

La creatinina es un producto de degradación de la masa muscular que se elimina principalmente por la orina. Se emplea para estimar la función renal, aunque es más exacto calcular el aclaramiento de creatinina. En ciertos individuos con función renal disminuida los valores de creatinina pueden seguir siendo normales, por lo que se prefiere la estimación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault y el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) por la fórmula MDRD para valorar la verdadera función renal de una persona.

La fórmula de Cockcroft-Gault, que estima el aclaramiento de creatinina, se vale del peso, la edad y la creatinemia del paciente:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg)}}{\text{Creatinemia (mg/dL)} \times 72} \times 0,85 \text{ (si mujer)}$$

La fórmula del grupo de trabajo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) abreviada también es defendida por la Sociedad Europea de Cardiología para estimar el FGe. Parece ser más exacta para valores de FGe entre 15 y 60 ml/min. Necesita para ello la creatinina en plasma y etnia, edad y sexo del paciente³⁸.

$$FGe = 186 \times Creatinemia^{-1,154} \times Edad^{-0,203} \times 1,21 \text{ (si raza negra)} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$$

La última de las fórmulas que recomiendan las guías clínicas es la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula, obtenida a partir de los resultados de 10 ensayos clínicos de más de 8.250 pacientes, que ha sido validada y ha demostrado ser reproducible y comparable a las otras dos. Requiere para su cálculo la edad, sexo, etnia y creatinemia del paciente³⁹.

Por cualquiera de estos métodos, si se obtienen valores por debajo de 60 ml/min/1,73 m² se puede hablar de enfermedad renal crónica en estadio 3. Un resultado < 30 ml/min/1,73 m² es indicativo de estadio 4, y < 15 ml/min/1,73 m² corresponde a un estadio 5.

La microalbuminuria, que es la detección de 30 a 299 mg/día de albúmina en orina, es otro indicador de daño renal incipiente. Una excreción de albúmina inferior a 30 mg/día se considera fisiológica. Su diagnóstico requiere la aparición de estas cantidades en 2 o 3 muestras recogidas a lo largo de 6 meses. Es una determinación esencial para estratificar el RCV del paciente dado su carácter de daño orgánico subclínico, pues su determinación es fácil y barata. Existen evidencias de que la presencia de microalbuminuria incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto en diabéticos como en no diabéticos. Además, en diabéticos tipo 1 y tipo 2 la presencia de microalbuminuria es el mejor marcador precoz de nefropatía, y predice el desarrollo de nefropatía diabética establecida. En diabéticos tipo 2 también ha demostrado ser un marcador independiente de RCV, y predictor del desarrollo de insuficiencia renal en diabéticos tipo 1. En hipertensos la albuminuria también es predictora de eventos

cardiovasculares con una relación continua, desde valores inferiores a 30 mg/día de albuminuria.

Por otro lado, la necesidad de recoger una orina de 24 horas para el diagnóstico de microalbuminuria es evitable gracias al uso del índice albúmina/creatinina en orina. Ésta es una técnica de análisis bioquímico que se efectúa en una muestra puntual de orina, y que posee buena correlación con la albuminuria de 24 horas independientemente de la edad del paciente, sexo, enfermedad causante, cuantía de la proteinuria o grado de albuminuria. En el caso de la proteinuria de rango nefrótico la estima con buena especificidad y sensibilidad. Se detecta microalbuminuria cuando el cociente albúmina/creatinina se encuentra entre 30 y 299 mg/g, y proteinuria cuando es ≥ 300 mg/g. Se ha demostrado una relación continua con mortalidad cardiovascular y no cardiovascular con los niveles de albúmina/creatinina $\geq 3,9$ mg/g en varones y $\geq 7,5$ mg/g en mujeres⁴⁰.

5.3 – Ateromatosis y arteriosclerosis

La HTA es uno de los factores de riesgo mayores para acelerar la ateromatosis, proceso caracterizado por cambios estructurales en la pared arterial que conducen a su endurecimiento y rigidez de la misma (arteriosclerosis). Aunque no es la única patología que conduce a la arteriosclerosis, sí que es la más frecuente. Otros factores de riesgo que favorecen su desarrollo son el tabaquismo, la diabetes mellitus, la obesidad, el sedentarismo y la dislipemia. Se considera la enfermedad sistémica más común, siguiendo un proceso gradual y progresivo que se inicia prácticamente con la vida.

Los cambios arteriales que ocurren en la aterosclerosis responden a una agresión sobre el endotelio. Los agentes agresores son diversos, y pueden coincidir en un mismo individuo. Los más frecuentes son el tabaco, la HTA, la diabetes mellitus, la inflamación o algunos agentes infecciosos. Específicamente, la HTA produce un aumento de la tensión de la pared arterial, que la puede dañar, además de una activación neurohormonal y del sistema nervioso simpático

que, como se ha destacado previamente, provoca disfunción endotelial, confiriendo labilidad al vaso.

Debido pues a estos factores de riesgo se provocan desgarros en la luz de las arterias medianas y grandes, en las que se depositan e infiltran sustancias lipídicas. Las células de la pared arterial interpretan esta infiltración como una invasión por lo que provocan inflamación y excitan al sistema inmune. Los monocitos circulantes, pues, penetran en la pared arterial convirtiéndose en macrófagos y fagocitan lípidos y algunas partículas LDL. Así, en un primer estadio, desde la primera década de la vida, se puede observar la infiltración de macrófagos en la pared arterial, concretamente en la capa íntima con algunas células espumosas aisladas (macrófagos con partículas de LDL fagocitadas). Posteriormente se comienzan a acumular depósitos de lípidos intracelulares, en lo que se conoce anatomopatológicamente como “estría grasa”. En un estudio de más de 2.800 autopsias de individuos entre 15 y 34 años, el 100% presentaban este tipo de lesión en la aorta⁴¹. Conforme la acumulación de lípidos es cada vez mayor dentro de las células, a partir de la tercera década de vida, se depositan lípidos y sus ésteres en el espacio extracelular, creándose placas de ateroma, que pueden facilitar la proliferación de células musculares lisas en la íntima. Estas células se modifican y secretan a la matriz extracelular colágeno y proteoglicanos, que se acumulan en la íntima, desarrollando posteriormente una capa fibrosa o calcificada que recubre la placa de ateroma y disminuye el calibre del lumen arterial, provocando estenosis. El proceso es asintomático hasta que la estenosis es significativa o la placa se complica con defectos en su superficie, que facilitan el desarrollo de trombosis aguda, embolia arterial, aneurismas, estenosis o hemorragia o hematomas intraplaca (que provocan la ruptura de la placa)⁴². Todo este proceso lleva al endurecimiento, engrosamiento, aumento de rigidez y disminución de la elasticidad del vaso, así como al estrechamiento de la luz vascular.

La distribución sistémica de las lesiones ateroscleróticas es característica, ocurriendo en mayor proporción en las grandes arterias, en zonas de flujo sanguíneo turbulento y en el ostium de las ramas arteriales mayores. En orden de frecuencia: pueden observarse en la aorta abdominal, en las arterias coronarias, carótidas internas y los vasos del polígono de Willis.

La patología directamente relacionada con la aterosclerosis y arteriosclerosis es consecuencia del déficit de irrigación que condiciona la ateromatosis y las complicaciones directas de ésta. Dependiendo del árbol vascular afectado puede manifestarse como cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica, disfunción eréctil, colitis isquémica o aneurismas vasculares.

Como detección de daño orgánico subclínico vascular, disponemos de diversas técnicas, de entre las que destacan la medición del grosor íntima-media (GIM), el índice tobillo brazo (ITB) y la estimación de la velocidad de la onda del pulso (VOP). Se detallan en su apartado correspondiente.

6 – DAÑO DE ÓRGANO DIANA SUBCLÍNICO

Las repercusiones que comporta la HTA en los distintos órganos y sistemas del cuerpo humano se han destacado en apartados previos. Éstas ocurren progresivamente a lo largo de los años, en lo que se conoce como el continuun de la enfermedad cardiovascular. Se entiende como daño orgánico subclínico la detección de determinados marcadores relativos a los órganos diana que avisan de la puesta en marcha del deterioro cardiovascular dentro del proceso evolutivo de morbilidad cardiovascular, en ausencia de manifestaciones clínicas del mismo. Presentar daño de órgano diana en cualquiera de los cuatro territorios reconocidos (corazón, circulación cerebral, sistema renal y circulación periférica) añade un peor pronóstico y un RCV adicional al hipertenso, pues su presencia es predictora de mortalidad cardiovascular independientemente de la escala SCORE^{43,44}. Su presencia multiorgánica también se asocia a un peor pronóstico⁴³. Por ello, las sociedades internacionales animan a investigar la existencia de daño de órgano diana asintomático en el hipertenso. Los marcadores de daño orgánico subclínico actualmente considerados por la Sociedad Europea de HTA y la Sociedad Europea de Cardiología² son:

- Hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiograma o ECG

- Engrosamiento de la pared carotídea estimado mediante un GIM patológico o placas de ateroma en carótidas.
- Un ITB patológico
- Una VOP aumentada
- Disminución de la tasa de filtración glomerular o del aclaramiento de creatinina
- Microalbuminuria o aumento del índice albúmina/creatinina

6.1 – Hipertrofia ventricular izquierda

Como se destacó en el apartado correspondiente a la cardiopatía hipertensiva, la HTA afecta al miocardio provocando hipertrofia de las paredes del ventrículo izquierdo, principalmente. Las técnicas que permiten valorar su existencia son el ECG, el ecocardiograma y la resonancia magnética cardiaca. Aunque la última es el gold estándar, debido a su baja disponibilidad, las particularidades de su realización y su coste, se reserva su uso para casos en los que el resto de pruebas no son concluyentes y el presumible diagnóstico de hipertrofia ventricular tendría consecuencias terapéuticas².

Al contrario que ésta, un ECG de 12 derivaciones debe de ser parte de la valoración rutinaria de todo hipertenso. Además de informar sobre la presencia de patrones de sobrecarga ventricular, signos de isquemia, anomalías de la conducción, dilatación auricular y existencia de fibrilación auricular, presenta una buena especificidad para el diagnóstico de HVI, aunque con una sensibilidad baja. La detección de HVI mediante los criterios de Sokolow-Lyon y del producto de voltaje de Cornell ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares en la diversos estudios⁴⁵. Específicamente, los criterios que recomiendan las guías clínicas internacionales para valoración de HVI son los siguientes:

- Índice de Sokolow-Lyon, que es positivo cuando la suma de la S en V1 más la R más alta de V5 o V6 es mayor de 38 mm > 38 mm;

- Producto del voltaje de Cornell, que es positivo cuando el producto del voltaje de Cornell y la duración del QRS es mayor de 2.440 mm×ms

El ecocardiograma permite una valoración más precisa y con mayor sensibilidad de la morfología y función cardiaca. Aunque no está exenta de limitaciones técnicas, está ampliamente disponible en nuestro sistema y su precio es menor que la resonancia magnética. Permite una valoración más exacta de los grosores y diámetros ventriculares, así como el cálculo de la masa ventricular y la caracterización de la geometría ventricular. El cálculo de la masa ventricular indexada se ha de realizar siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas internacionales, que recomiendan la estimación mediante método lineal (empleando el modo-M ecocardiográfico)⁴⁶. Aunque la relación entre masa de ventrículo izquierdo y el riesgo cardiovascular es continua, el límite establecido para considerar aumento de masa ventricular es 115 g/m² en varones y de 95 g/m² en mujeres⁴⁶. Ésta estimación de la masa ventricular indexada es el índice más usado para evaluar la HVI en el hipertenso, pero aparte de ello, las guías clínicas vigentes tienen en consideración que la realización de un ecocardiograma informa adecuadamente del tipo de geometría ventricular e hipertrofia que presenta el paciente (remodelado concéntrico, hipertrofia excéntrica o hipertrofia concéntrica –máximo riesgo–), y también de las repercusiones de la HTA en la función cardiaca, como son el aumento de las presiones de llenado mitral y existencia de disfunción diastólica. En la tabla 5 se resumen los parámetros recomendados por las guías clínicas para su realización en el hipertenso.

Tabla 6 – Parámetros a estimar en el hipertenso relacionados con la cardiopatía hipertensiva.

Parámetro	Anormal si
Masa ventrículo izquierdo (g/m ²)	>95 (mujeres) >115 (varones)
Grosor parietal relativo	>0.42
Función diastólica:	
Velocidad onda e' septal (cm/sec)	<8
Velocidad onda e' lateral (cm/sec)	<10
Volumen aurícula izquierda indexado (mL/m ²)	≥34
Presiones de llenado de ventrículo izquierdo:	
Ratio E/e' (promedio)	≥13

6.2 – Sistema renal

Las guías clínicas internacionales establecen que el diagnóstico de daño renal hipertensivo se basa en la demostración de una disminución de la función renal principalmente mediante dos métodos. El primero es calculando la función renal estimada con fórmulas a partir de los niveles séricos de creatinina, y el segundo es midiendo la microalbuminuria o el índice albúmina/creatinina².

Se han comentado previamente las diversas fórmulas disponibles (Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI), que estiman cuantitativamente el FGe con la ayuda de la edad, el género, etnia y la creatinina sérica. Un FGe inferior a 60 mL/min/1.73 m² indica insuficiencia renal. Se entiende como daño de órgano diana renal un FGe entre 30 – 60 mL/min/1.73 m² (estadio 3). Si está por debajo de 30 mL/min/1.73 m², se trata de enfermedad renal estadio 4, o estadio 5 si es inferior a 15 mL/min/1.73 m². En estos últimos dos casos, se considera que el paciente presenta enfermedad renal crónica avanzada y se tiende a tomar esto como un equivalente de enfermedad cardiovascular establecida, y no mero daño de órgano diana subclínico.

La otra técnica propuesta por las sociedades internacionales para estimar daño de órgano diana renal es la medición de microalbuminuria o la realización

de un índice albúmina creatinina. El límite de la normalidad es un ratio de 30 mg/g. Un índice albúmina creatinina entre 30 – 300 mg/g, o una microalbuminuria entre 30 – 300 mg/24 horas es equivalente a daño de órgano diana renal subclínico. Del mismo modo que un FGe inferior a 30 mL/min/1.73 m², la existencia de una albuminuria superior a 300 mg/24 horas (proteinuria) es indicador de insuficiencia renal crónica avanzada, y también es equivalente de enfermedad cardiovascular establecida en cuanto a la estimación de riesgo cardiovascular. En este caso, un índice albúmina creatinina superior a 300 mg/g es orientativo de proteinuria, pero se ha de confirmar con una muestra de orina de 24 horas.

6.3 – Pared vascular

También en el sistema circulatorio se puede determinar la existencia de una aterosclerosis significativa y subclínica. Como se ha descrito previamente, los vasos sanguíneos son diana y parte fundamental del proceso aterosclerótico. En todos los órganos diana, son precisamente las arterias las que condicionan parcialmente el deterioro que sufren. Pero además, el sistema circulatorio como tal y especialmente las grandes arterias elásticas sufren arteriosclerosis que va a dar lugar a un aumento de la morbilidad y mortalidad del paciente con alto riesgo cardiovascular.

Actualmente podemos aplicar diversas técnicas para detectar trastornos funcionales y estructurales de las grandes arterias, que nos hablan de daño de órgano subclínico del sistema circulatorio en sí. Una vez que da lugar a clínica, la patología más representativa de esto es la enfermedad arterial periférica, trastorno producido por un déficit de aporte sanguíneo a los miembros inferiores.

En este sentido, se ha de destacar que la principal anomalía secundaria a la ateromatosis y arteriosclerosis en el sistema circulatorio es la rigidez arterial. La distensibilidad arterial es una propiedad fundamental que consigue que el aporte sanguíneo sea continuo durante todo el ciclo cardíaco y reduce el trabajo cardíaco para un gasto fijo. La arteriosclerosis condiciona un aumento de la rigidez arterial y una disminución de la distensibilidad de las arterias elásticas, que se traduce en

un incremento de la PAS y de la presión de pulso estimada en miembro superior. De entre todas las técnicas que podemos aplicar para determinar un aumento de rigidez, las sociedades internacionales reconocen dos para objetivar daño de órgano diana subclínico, que son la estimación de la presión de pulso y de la VOP.

La **presión de pulso** no es más que la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica. Una presión de pulso superior a 60 mm Hg es sinónimo de daño de órgano diana asintomático. En individuos mayores a 50 años, ha demostrado ser predictor de daño de eventos cardiovasculares⁴⁷.

La **VOP** es la técnica gold estándar para medir la rigidez arterial. Consiste en la medición de la velocidad de la transmisión de la onda del pulso a lo largo del sistema arterial. Específicamente, se obtiene al dividir la distancia carótido-femoral entre el tiempo que tarda la onda de pulso en viajar desde la carótida hasta la arteria femoral, para obtener la velocidad. Su cálculo necesita de sondas doppler o tonómetros y monitorización electrocardiográfica. Una VOP superior a 10 m/s indica rigidez arterial, considerándose como daño de órgano diana subclínico².

Otra técnica defendida por las guías clínicas actuales para objetivar daño de órgano diana subclínico arterial es el **ITB**. Es una exploración complementaria no invasiva, sencilla y de amplia disponibilidad. El ITB, en lugar de determinar la rigidez arterial, basa su cómputo en la comparación entre el flujo arterial de miembro superior con el inferior. Se realiza gracias a una sonda doppler y un esfigmomanómetro. Con el paciente en supino, y con las extremidades a lo largo del cuerpo, se estima la PAS de las cuatro extremidades, inflando el manguito proximalmente a la sonda doppler de ambas arterias braquiales y ambas arterias pedias anteriores o tibial posteriores. La PAS es aquella a la que el pulso arterial se detecta de nuevo con la sonda doppler mientras se desinfla el manguito. Se ha de escoger la mayor PAS entre los dos brazos. Del mismo modo, la mayor presión sistólica de cada miembro inferior marca la presión de ese miembro en cuestión. El ITB se calcula del siguiente modo:

$$ITB = \frac{P_{MI}}{P_{MS}}$$

Donde P_{MI} es la presión sistólica de cada miembro inferior, y P_{MS} es la mayor de los dos miembros superiores.

Un ITB inferior a 0.9 refleja con una especificidad del 98% una disminución de flujo patológica entre miembro inferior y superior⁴⁸. Un valor superior a 1,2, refleja endurecimiento anormal de los vasos de miembros inferiores. Las guías clínicas actuales de HTA señalan que un ITB inferior a 0,9 es un marcador de daño de órgano diana subclínico². Como otros, ha demostrado ser predictor de mortalidad cardiovascular independientemente de otras escalas de riesgo⁴⁹.

Otro modo de demostrar afectación del sistema circulatorio diferente a los previos es mediante valoración morfológica del mismo, y no funcional como las dos técnicas previas. Gracias al **examen morfológico de las arterias carótidas mediante ecografía**, se puede calcular el GIM, así como valorar la presencia de placas de ateroma en las mismas. Un GIM patológico es un indicador de hipertrofia vascular y aterosclerosis, detectando cambios más precoces que otras técnicas, como el ITB. El objetivar GIM patológico y/o placas carótideas ha demostrado ser predictor tanto de ictus como de infarto de miocardio de manera independiente a otros factores de riesgo^{50,51}. Básicamente, la estimación del GIM es la medición del grosor de la capa íntima y la capa media de la pared de la arteria carótida. Se ha validado su estimación en la carótida común, bulbo carotídeo y en carótida interna⁵². Existen varios protocolos para objetivar el GIM, siendo uno de los más extendidos y validados el perteneciente al *Atherosclerosis Risk in Communities Study*⁵³. Para la detección de placas de aterosclerosis se requiere un GIM > 1,3 o 1,5 mm o un aumento focal del grosor de 0,5 mm o del 50% del GIM circundante. Del mismo modo que en el resto de territorios diana, la afectación carotídea es gradual y su asociación con los eventos cardiovasculares es continua, aunque se ha establecido un punto de corte de 0,9 mm para considerar patológico el GIM². La identificación de una placa se basa en la existencia de un GIM ≥ 1,5 mm o un incremento focal del grosor parietal del 0,5 mm o del 50% del GIM circundante. Aunque tanto la presencia de GIM patológico como de placa carotídea en carótidas comunes, bifurcación carotídea y

carótidas internas han demostrado ser predictores de eventos cardiovasculares^{50,51}, parece que cada uno añade poco al otro, cuando se encuentran en el mismo paciente, por lo que se consideran indicadores del mismo daño de territorio diana⁵⁴. Las guías clínicas actuales promueven el uso de ecografía carotídea como método de estudio de la afectación de daño de territorio vascular, destacando su papel primordial, al igual que otros métodos de estudio de daño de órgano diana, en individuos asintomáticos con riesgo cardiovascular intermedio².

Hasta hoy, la decisión de indicar tratamiento más o menos intensivo al hipertenso deriva de la clasificación del paciente en grupos de riesgo que, como se ha comentado, tiene que ver exclusivamente con el nivel de presión arterial, la presencia de diabetes mellitus u otros factores de RCV asociados, así como en función del diagnóstico de alguna forma de daño de órgano diana subclínico o eventos cardiovasculares establecidos. Sin embargo, otros autores han sugerido que otros factores podrían ayudar en algunas situaciones a matizar el RCV de los pacientes con HTA. En este sentido, la variabilidad de la presión arterial es un aspecto prometedor, aunque poco estudiado.

7 – VARIABILIDAD DE LA TENSIÓN ARTERIAL

Una de las características más notables de la presión arterial es que se comporta de manera dinámica y está sometida a fluctuaciones considerables a lo largo del tiempo, existiendo cambios de la misma latido a latido, minuto a minuto, hora a hora, de día a noche, o incluso más allá, a lo largo de los días, meses, estaciones o años⁵⁵. Más que representar o traducir variaciones aleatorias o insignificantes de la presión arterial, estos cambios parecen ser resultado de complejas interacciones entre factores ambientales y del comportamiento, así como a mecanismos de regulación cardiovascular (centrales, reflejos y hormonales) que no son totalmente conocidos. Está claramente demostrado que los niveles absolutos de presión arterial se asocian a eventos cardiovasculares adversos, y que el control de los mismos es uno de los principales factores a combatir en el control del riesgo cardiovascular². Sin embargo, estudios observacionales y análisis post-hoc de ensayos clínicos parecen indicar que la

variabilidad de la presión arterial a corto plazo y a largo plazo se relaciona de manera independiente con el desarrollo, progresión y severidad del daño de órgano diana cardíaco, vascular y renal y asocia un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad a lo largo del tiempo.

En los últimos años, ha sido particularmente interesante el estudio llevado a cabo por Rothwell⁵⁶, que es un análisis *post hoc* del UK-TIA study, en el cual se la variabilidad tensional de la PAS se comportó como un fuerte predictor independiente de ictus recurrente, tanto en pacientes bajo tratamiento hipertensivo como en pacientes sin el mismo. Según dicho estudio, el valor predictivo que posee la variabilidad tensional de la PAS es más fuerte que la media de los valores absolutos de la PAS. Estos hallazgos han sido corroborados por otros ensayos clínicos más recientes (ESPS, Dutch TIA y ASCOT-BPLA). Incluso en la cohorte del ASCOT-BPLA⁵⁷, la variabilidad de la PAS clínica en consulta demostró ser un mejor predictor de eventos cerebrovasculares y coronarios que la PAS absoluta.

No obstante, hasta el momento no hay evidencia clara sobre la necesidad de controlar los niveles de variabilidad de la presión arterial. Tampoco está estandarizada la técnica de medida más adecuada, ni si el empleo de los presumibles agentes antihipertensivos que parecen reducirla más es beneficioso precisamente por este motivo, o, por el contrario, se trata de una relación secundaria. Por todo ello, es fundamental entender y definir el fenómeno de la variabilidad de la presión arterial y sus componentes, su importancia clínica e implicación pronóstica.

A pesar de que la variabilidad tensional se ha considerado un concepto global, fisiológicamente es importante diferenciar entre variabilidad a corto, medio y largo plazo, y así se tratará en los apartados siguientes (Figura 9).

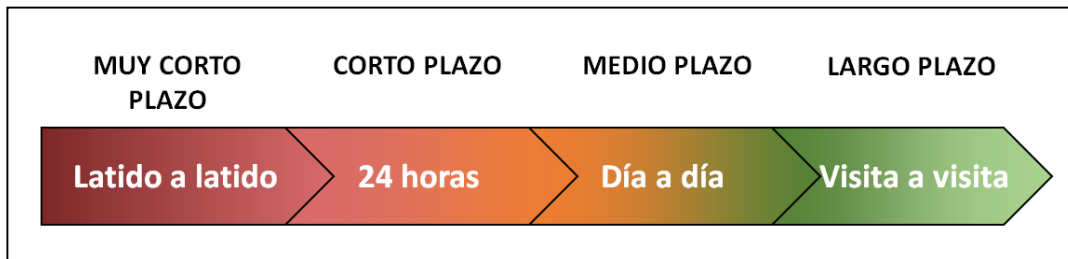


Figura 9 – Tipos de variabilidad tensional, en función del tiempo de medición de la misma para su estimación.

7.1 – Mecanismos y determinantes de la variabilidad tensional

7.1.1 – Variabilidad a corto plazo

Diversos estudios han sido llevados a cabo con el objetivo de aclarar los factores y mecanismos subyacentes y asociados con la variabilidad a corto plazo, tanto ambientales como hormonales y neurológicos⁵⁸⁻⁶¹. Las variaciones en la presión arterial a muy corto plazo, esto es, latido a latido, y a corto plazo (en 24 horas), se explican parcialmente por la influencia de la regulación autonómica central y refleja (mayor variabilidad a mayor tono simpático central y menor tono reflejo arterial y cardiopulmonar)^{58,59,62}, por las propiedades elásticas de las arterias (mayor variabilidad a menor distensibilidad arterial)⁶⁵, por el efecto de ciertas hormonas (angiotensina II, bradiquinina, endotelina-1, insulina, óxido nítrico), así como por factores reológicos como la viscosidad sanguínea y del comportamiento como el estrés. También el ambiente puede influir en los cambios de la presión arterial a corto plazo, esto es, la actividad física, el sueño o los cambios posturales.

Otro aspecto destacable de la variabilidad a corto plazo es que existen variaciones espontáneas y rítmicas entre el día y la noche, que ocurren independientemente del comportamiento, presumiblemente debidas a la influencia del sistema nervioso central. Un ejemplo claro son las conocidas como ondas de Mayer (oscilaciones rítmicas de la presión arterial de unos 10 segundos de duración)^{62,66}. La ventilación pulmonar también podría influir en la generación de mayor variabilidad tensional. Otro factor añadido que modula la variabilidad

tensional en todo momento son los reflejos cardiopulmonares y arteriales. Un menor tono reflejo puede conllevar una variabilidad tensional aumentada.

Algunos estudios han investigado el efecto de la genética en la variabilidad de la presión arterial a corto plazo, sin que se haya demostrado una asociación lo suficientemente potente como para ser clínicamente relevante⁶⁷⁻⁷⁰.

El fenómeno de variabilidad tensional a corto plazo más conocido es el cambio que experimenta la presión arterial durante la noche. En circunstancias normales, los niveles de tensión arterial descienden un 10-20% durante el sueño¹, habiéndose llamado a este comportamiento como “dipper”. Sin embargo, en algunos individuos, el descenso nocturno de la presión arterial es mayor al 20% respecto a la tensión arterial diurna, o mínimo (menor del 10% respecto al diurno). Este comportamiento se conoce como “dipper extremo” o “non dipper” respectivamente. Incluso algunos pacientes experimentan una subida de la presión arterial durante la noche, son los llamados “risers” o “dippers inversos”⁷¹. Si bien es cierto que, generalmente, los niveles absolutos de presión arterial en los individuos “non dippers” son mayores que en los “dippers”⁷¹. Parece que la variación de la tensión arterial nocturna respecto a la diurna está en íntima relación con el nivel de actividad individual durante el ciclo sueño-vigilia. Los mecanismos que se han propuesto para explicar los cambios que suceden en los perfiles de presión arterial diurna y nocturna son una mayor activación simpática del sistema nervioso autónomo durante la noche⁷², un descenso de la excreción renal de sodio⁷³, una mayor sensibilidad a la ingesta de sal⁷⁴, la alteración de los patrones respiratorios durante el descanso nocturno, la resistencia a la insulina y la leptina⁷⁵, la disfunción endotelial⁷⁶, y el empleo de glucocorticoides⁷⁷.

7.1.2 – Variabilidad a medio y largo plazo

El fenómeno de la variabilidad a medio y largo plazo ha demostrado ser reproducible y no aleatorio⁷⁸. Sin embargo, la evidencia acerca de los mecanismos determinantes de la variabilidad a largo plazo es limitada. Ciertos hallazgos parecen indicar que los cambios en el comportamiento individual juegan un papel importante en la variabilidad día a día (entre-días), como los reportados por un

trabajo de Murakami, que encontró cambios sustanciales en los niveles de presión arterial de 24 horas entre los días laborales y en fin de semana⁷⁹.

Pero al respecto de los factores determinantes de la variabilidad tensional a más largo plazo, entre meses o años, no hay grandes conclusiones destacables en la literatura. A pesar de existir grandes ensayos clínicos sobre la relación de la variabilidad con algunos agentes antihipertensivos, otros presumibles factores determinantes no se han estudiado con profundidad^{80,81}. Se ha llegado a señalar que una rigidez arterial aumentada podría jugar un papel importante al provocar mayor variabilidad tensional a muy largo plazo^{82,83}.

No obstante, y a pesar de que la variabilidad tensional tiende a considerarse como un único fenómeno global en la literatura, es probable que la variabilidad a largo plazo no refleje el mismo escenario clínico ni dependa de los mismos condicionantes fisiológicos que la variabilidad a corto plazo, pudiendo ser el reflejo de una técnica irregular o no correcta de la toma de la presión arterial en consulta⁸⁴, así como ser fruto de otros factores distintos pero igual de fisiológicos, como el mal cumplimiento de la toma de medicación antihipertensiva, su dosificación o posología inadecuada. Hay cierta evidencia, también, de que los cambios estacionales y climáticos pueden influir en la variabilidad tensional a largo plazo, a razón de que la presión arterial es más baja en los meses de calor que en los más fríos. Hay estudios tanto con mediciones en consulta, AMPA y MAPA, que parecen indicar que estas variaciones estacionales son consistentes con cualquier método de medida^{85,86}.

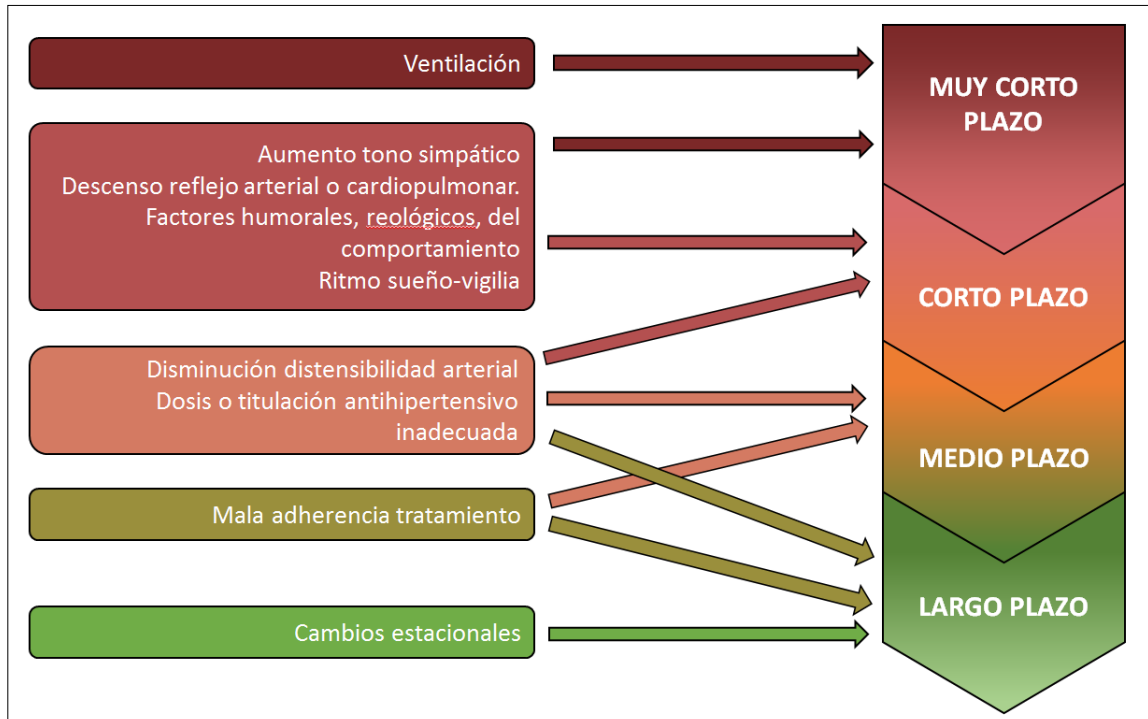


Figura 10 – Principales determinantes de la variabilidad tensional.

7.2 – Valoración de la variabilidad tensional

Los métodos para estimar la variabilidad tensional son los mismos que se utilizan para medir la presión arterial. A los más frecuentemente empleados, que son la toma de tensión en consulta, la AMPA y la MAPA, se puede añadir la medición latido a latido mediante un catéter arterial o con un tonómetro, que la estima de manera no invasiva. Las fluctuaciones de la presión arterial pueden valorarse en distintos espacios de tiempo, para estimar la variabilidad a muy corto plazo, a corto plazo, a largo plazo o muy largo plazo.

7.2.1 – Variabilidad a corto plazo

La primera evidencia acerca del comportamiento dinámico de la presión arterial durante 24 horas fue publicada por Mancia en el año 1983, en un estudio en el que empleó catéteres intraarterial es para monitorizar los niveles de presión arterial en individuos con presión arterial tanto normal como elevada⁸⁷. Mancia identificó fluctuaciones claras de la presión arterial latido a latido y entre el día y la noche. En la práctica clínica habitual, estas variaciones entre el día y la noche pueden estimarse mediante un método no invasivo, como es el MAPA de 24 horas, calculando variables de dispersión de la presión arterial. La primera de estas variables en emplearse fue la desviación estándar del conjunto de presiones sistólicas y diastólicas recogidas en dicho periodo. A partir de un MAPA, se ha demostrado la validez y reproducibilidad de medir la variabilidad tensional tanto de 24 horas como parcialmente la del periodo diurno y del nocturno⁸⁸.

Posteriormente se han propuesto otros métodos de estimación de la variabilidad que intenten excluir el peso que presenta la media absoluta de la presión arterial, a fin de normalizar los valores que se empleen para cuantificar la variabilidad. Uno de los más empleados ha sido el *Coficiente de variación*, que básicamente es la media de la desviación estándar de la presión arterial, dividida por la correspondiente media de la presión arterial y multiplicado por 100⁸⁹. Otro modo de estimar la variabilidad se basa en la variabilidad “residual”, que representa las fluctuaciones tensional rápidas que quedan tras excluir el componente de variabilidad “lento”, tras un análisis espectral del perfil de tensión arterial en 24 horas⁹⁰. Finalmente, el índice llamado *average real variability* (ARV) tiene en cuenta y basa su cálculo en las diferencias absolutas entre presión arterial de las mediciones consecutivas de presión arterial (las mediciones seguidas del MAPA si hablamos de variabilidad a corto plazo)⁹¹.

Todos estos parámetros, que consiguen atenuar la influencia que presenta el nivel absoluto de presión arterial y el fenómeno *dipper*, han demostrado en algunos trabajos presentar un mejor poder predictor de riesgo cardiovascular y mejor asociación con el daño de órgano diana que la desviación estándar simple de la presión arterial^{91,92}.

Se ha de destacar también que las variaciones cíclicas y “lentas” de la presión arterial a lo largo del día, que al fin y al cabo es el comportamiento nocturno que presenta la presión arterial y sus diferentes patrones, pueden ser estudiados mediante MAPA de 24 horas, lo que permite la identificación de pacientes con variaciones del ciclo circadiano que podrían ser relevantes para el pronóstico individual del paciente^{74,93-95}.

7.2.2 – Variabilidad a medio plazo

La medición de la tensión arterial de manera rutinaria, a lo largo de los días, permite una evaluación del control tensional y la corrección u optimización del tratamiento antihipertensivo del paciente.

Los métodos válidos a este respecto son mediciones clínicas en la consulta, el empleo de la AMPA y el MAPA durante más de 24 horas. A partir de éstos y con los niveles de presión arterial a lo largo de los días, se puede efectuar el cálculo de la variabilidad tensional a medio plazo. Aunque aporta mucha más información a lo largo de cada día, el MAPA durante 48 horas o más posee la contrapartida de la baja aceptación y la mala tolerancia por parte del paciente, por lo que los dos primeros métodos son preferidos en la práctica habitual para estimar la variabilidad entre-días. Comparado uno con otro, una AMPA bien realizada permite al clínico evaluar la variabilidad tensional a lo largo de varios días de una manera más rápida que la toma regular en consulta, puesto que en pocas jornadas se consiguen medidas diarias, e incluso de varias partes del día, al contrario que la toma regular en consulta (visita a visita), que puede llegar a extenderse hasta periodos de meses, durante los cuales, la progresión de un presumible daño de órgano diana en un hipertenso mal controlado no es despreciable, y el tratamiento impuesto tarde podría ser menos efectivo. Según algunos autores, la valoración de la variabilidad tensional por AMPA en la práctica clínica diaria se presenta como una técnica reproducible y accesible para el seguimiento a largo plazo del hipertenso, de primera línea, incluso por delante de las mediciones seriadas en consulta y del MAPA^{96,97}.

Sin embargo, un aspecto importante a considerar es que hasta hoy, no existe evidencia de que en hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo, la variabilidad detectada por AMPA, MAPA o mediante mediciones seriadas en consulta se afecte de algún modo por el tipo de agente antihipertensivo o por la adherencia al mismo, precisando de estudios que aborden este tema en concreto.

7.2.3 – Variabilidad a largo plazo

Diversos estudios han demostrado que la presión arterial también presenta oscilaciones significativas entre mediciones en consulta a lo largo del tiempo^{56,80}. Más allá de ello, se ha demostrado que esta variabilidad tensional a largo plazo se comporta como predictor de eventos cardiovasculares. Específicamente, Rothwell comprobó, en un análisis *post hoc* del ASCOT-TIA, cómo la variabilidad tensional estimada mediante mediciones separadas en consulta y MAPA entre visitas fue un predictor de accidente cerebrovascular, con una potencia incluso superior a la de los niveles absolutos de presión arterial⁵⁶.

No obstante, en la práctica clínica diaria, el obtener medidas seriadas de la presión arterial durante un número de visitas suficientes como para obtener una medición de la variabilidad fiable es, cuanto menos, una tarea ardua. Además, las mediciones clínicas en consulta presentan la desventaja añadida de que no aportan información sobre la presión arterial durante la realización de la actividad diaria del paciente, pudiendo no ser representativa de la carga tensional real del paciente. Por tanto, no parece un método óptimo para el control adecuado del hipertenso. Todo ello confiere a la estimación por consulta un dudoso papel como método de elección para estimar la variabilidad tensional a largo plazo.

Mancia publicó que dentro de un mismo individuo, hipertenso y bajo tratamiento, cuando se estima la variabilidad de la presión arterial a largo plazo mediante MAPAs repetidos en el tiempo, los valores son menores que los que se obtienen al estimar esta misma variabilidad por mediciones seriadas en la consulta⁹⁸. La variabilidad intraindividual parece, por tanto, más estable cuando se estima mediante el empleo seriado de MAPA que por mediciones en consulta. Este comportamiento se podría deber a la influencia que el ambiente, los cambios

emocionales y el estrés presentan en las mediciones en consulta, como el efecto de bata blanca. Estos factores prácticamente se anulan con el uso del MAPA. Además, el MAPA de 24 horas aporta la presión media de 24 horas, diurna y nocturna, que se pueden emplear en el cálculo de la variabilidad tensional a largo plazo mediante MAPAs seriados, aspecto no estimable por mediciones seriadas en consulta.

La gran desventaja que presenta la MAPA seriada es la baja tolerancia para el paciente. Como se ha comentado previamente, el AMPA no aporta información de la presión arterial de 24 horas, pero comparte algunas virtudes con el MAPA: las mediciones se pueden obtener en condiciones estables o estandarizadas, pueden ser estimaciones de varias partes del día, o diarias, no se influye por factores como el fenómeno de bata blanca o el estrés, y se modifica en menor grado incluso que el MAPA por la actividad física habitual diaria. Puede, de hecho, identificar casos con falsa hipertensión resistente (presión arterial normal en domicilio y alta en consulta, que suele implicar el empleo innecesario de medicación antihipertensiva, el aumento de dosis de la misma y un número superior de visitas al clínico)⁹⁷. Las guías clínicas actuales recomiendan el uso del AMPA como parte de la valoración diagnóstica y del seguimiento terapéutico del hipertenso, destacando su utilidad para valorar el control tensional tras el inicio del tratamiento ^{2,4,71,96}. Además, en algunos trabajos, el AMPA ha mejoró el control tensional en pacientes que reciben medicación antihipertensiva a largo plazo, frente al empleo de mediciones seriadas en consulta^{99,100}. Por ello, el AMPA se postula como una estrategia muy válida para la valoración de la variabilidad tensional a medio y largo plazo.

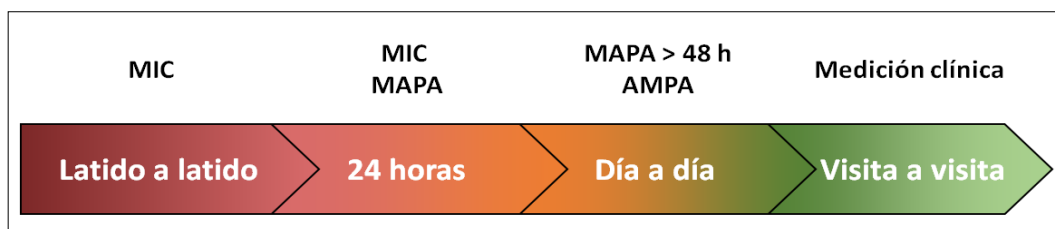


Figura 11 – Métodos para estimar cada de variabilidad tensional. MIC: monitorización intraarterial continua.

7.3 – Valor pronóstico de la variabilidad tensional

7.3.1 – Variabilidad a corto plazo

Generalmente, el grado de variabilidad tensional se correlaciona con los valores medios de presión arterial, como evidenciaron ya los primeros estudios sobre variabilidad a corto plazo, en los que se emplearon catéteres intraarteriales para medir la presión arterial de manera ambulatoria durante 24 horas. Se demostró que la variabilidad tensional diaria, estimada mediante desviación estándar, era superior en los pacientes hipertensos comparado con los normotensos⁹⁰. Es destacable que en dicho trabajo, Mancia ya demostró que el aumento de la desviación estándar de la presión arterial fue proporcional al incremento de la media tensional, sin que los indicadores que evitan la influencia de la misma en el cálculo de la variabilidad variaran, como el coeficiente de variación, que no cambió en función de los niveles de presión arterial medios⁹⁰. Además, dentro de un mismo individuo, a mayor presión arterial media, la variabilidad tensional fue mayor. La literatura disponible hasta el momento parece apuntar al superior valor pronóstico de los niveles de presión arterial frente a la variabilidad tensional, aunque ciertos estudios longitudinales y observacionales sugieren que la variabilidad tensional a corto plazo (estimada en 24 horas) puede ser un factor relevante que empeora el riesgo cardiovascular. De hecho, existe cada vez mayor evidencia acerca de la asociación proporcional de la afectación cardíaca, vascular y renal a mayor variabilidad tensional a corto plazo, para una dada presión arterial media de 24 horas¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

Estudios prospectivos han demostrado que un incremento inicial de la variabilidad tensional predice la progresión de daño de órgano diana subclínico, daño cardíaco estructural (HVI)¹⁰⁷, daño vascular (aumento del GIM carotídeo)¹⁰⁸, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular^{90,92,108,109}. La evidencia disponible sugiere, pues, que los eventos cardiovasculares asociados a la HTA pueden deberse tanto a los niveles elevados de presión arterial como a, parcialmente, una variabilidad tensional elevada. Un informe de la International Database on Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome publicó que los índices de variabilidad tales como la desviación estándar

normalizada por los niveles de presión arterial medios y la duración de los periodos diurno y nocturno, así como el ARV se comportaron como predictores independientes de eventos cardiovasculares¹¹⁰. Sin embargo, la contribución de estos índices a la cohorte de eventos fue tan sólo del 0.1%, claramente inferior al poder que presentó en ese mismo estudio los niveles medios de presión arterial. No obstante, en dicho trabajo, los resultados pueden estar influenciados por la heterogeneidad en los métodos de medida para estimar la presión ambulatoria de 24 horas de las distintas muestras que se incluyeron en el análisis.

El MAPA de 24 horas también aporta información sobre las medidas de presión arterial y variabilidad tensional durante la noche, así como del comportamiento que presenta la tensión arterial durante el periodo nocturno y al despertar. Objetivar un patrón “non dipper” o “dipper extremo” ha demostrado poseer valor pronóstico, dado que, en comparación con los individuos “dipper”, se han asociado a mayor prevalencia de daño de órgano diana^{108,111,112}, presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares¹¹³ y mayor mortalidad⁹⁴. Más allá, los pacientes con un comportamiento “riser” o “dipper inverso” presentan un riesgo cardiovascular aun mayor¹¹⁴. Fisiopatológicamente, el mayor número de eventos cardiovasculares que se producen durante el principio de la mañana^{115,116} podría estar en relación con la subida brusca de la presión arterial que ocurre en algunos pacientes tras el despertar. Diversos estudios han profundizado en esta hipótesis, evidenciando que una mayor elevación de los niveles de presión arterial en la mañana se asocia a una mayor tasa de eventos cardiovasculares y mortalidad^{113,117-119}. Sin embargo, el valor clínico y pronóstico de la elevación exagerada de presión arterial matutina sigue siendo motivo de debate, debido a varios factores concomitantes, como lo difícil que es definirla y valorarla, la presumible correlación significativa entre el grado de elevación tensional matutina con el grado de caída tensional durante la noche (factor potencialmente de riesgo frente a factor presumiblemente protector). A pesar de ello, el claramente evidenciado impacto pronóstico adverso del paciente “non dipper” o “riser” hace difícil de explicar la idea de que una elevación tensional matutina exagerada también aporta un pronóstico peor. En un gran estudio sobre más de 3.000 hipertensos, llevado a cabo por Verdecchia⁹⁵, una caída tensional nocturna menor al 10% se comportó como un predictor de eventos cardiovasculares, pero no así la elevación tensional matutina, que, al contrario que los estudios previamente mencionados,

no se asoció con un riesgo cardiovascular mayor. De hecho, el riesgo cardiovascular era menor en los pacientes con mayor elevación diurna (y, por ende, mayor descenso tensional nocturno), que en los pacientes con un ascenso tensional matutino menor (y menor descenso tensional nocturno). Los investigadores explican los resultados argumentando que el poder representativo y la reproducibilidad de la presión arterial nocturna es superior que la elevación tensional matutina⁹⁵.

7.3.2 – Variabilidad a medio plazo

Aunque la mayoría de los estudios sobre el papel pronóstico de la variabilidad tensional se han centrado sobre los cambios tensionales con un MAPA de 24 horas, también hay suficiente evidencia publicada que ha asociado una mayor variabilidad entredías, estimada mediante AMPA, con una mayor prevalencia de daño de órgano diana cardiaco, vascular y renal¹²⁰, así como un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares fatales y no fatales^{121,122}. Además, el AMPA puede detectar presumibles indicadores de variabilidad que presentan implicación pronóstica, como es el caso de la presión arterial máxima domiciliaria, que en el estudio de Matsui¹²⁰ – un análisis transversal – se asoció a una mayor prevalencia y severidad de HVI, a mayor GIM carotídeo y peor índice albúmina creatinina como indicador de daño renal, de manera independiente a la tensión arterial media del AMPA. En dicho estudio, cada paciente se tomaba la presión arterial en tres ocasiones separadas 15 segundos en la mañana, y se hizo media de cada tres. La presión arterial máxima domiciliaria fue la media diaria más alta de todas¹²⁰. Es un indicador fácil de calcular, que podría tener un valor pronóstico relevante, a falta de más estudios que corroboren esta hipótesis.

El primer estudio que aportó evidencia sobre el mal pronóstico que presenta una variabilidad entre-días elevada, calculada con AMPA, fue el Ohasama study¹²¹, en el cual, una variabilidad tensional superior, calculada en este caso mediante desviación estándar, fue predictora de una mayor proporción de mortalidad cardiovascular y cerebrovascular. Cuando los componentes del objetivo primario fueron considerados de forma separada, tan sólo el riesgo de mortalidad relacionada con el ictus fue significativamente superior en pacientes

con mayor variabilidad¹²¹. Otro gran ensayo clínico que apoyó la hipótesis de que la variabilidad tensional es una variable de mal pronóstico fue el Finn-Home Study¹²². En él se realizó AMPA a una cohorte general de 1866 pacientes. Se siguieron durante 7.8 años de media, y se definió variabilidad como la desviación estándar de las medidas del AMPA (tomas de tensión en mañana y tarde durante 7 días consecutivos). Una mayor desviación estándar demostró ser un predictor de eventos cardiovasculares independiente de otros factores, como la media tensional y la edad. Tenemos, por tanto, evidencia en la literatura que apoya la idea de que la variabilidad tensional entredías, estimada en domicilio mediante un AMPA, aporta información útil, comportándose presumiblemente como predictora de eventos cardiovasculares.

7.3.3 – Variabilidad a largo plazo

Ciertos trabajos también han evaluado la utilidad pronóstica que presenta el estimar la variabilidad tensional en base a mediciones separadas días, semanas, meses o incluso años^{56,80,81}. Mientras que el MAPA de 24 horas refleja el control tensional durante un día, la variabilidad a más largo plazo, como la estimada en consulta (visita a visita), informa sobre el grado de control tensional y la carga tensional del sistema cardiovascular a largo plazo. Una variabilidad tensional elevada en consulta ha demostrado estar asociada a daño cardíaco (disfunción diastólica)¹²³, daño macrovascular (GIM y rigidez arterial mayores)^{82,124}, daño microvascular (micro y macroalbuminuria, aterosclerosis renal vascular)¹²⁵⁻¹²⁷, daño cerebral (mayor daño vascular en la sustancia blanca e infartos cerebrales)¹²⁸, así como a disfunción endotelial¹²⁹ y a mayor daño cognitivo en el anciano¹³⁰. Aunque sin poseer la misma validez que un ensayo clínico diseñado con un objetivo específico, ciertos estudios longitudinales y análisis post-hoc de grandes ensayos clínicos sobre población hipertensa han demostrado que un valor mayor de variabilidad intraindividual medida en consulta (visita a visita) o mediante mediciones ambulatorias es predictora de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, tanto cerebrovasculares^{56,57,131}, coronarios^{57,132,133} como de mortalidad total, independientemente de la media tensional absoluta que se haya registrado en consulta o de manera ambulatoria. Otras investigaciones le otorgan otras

cualidades, como la capacidad de ser predictor de un mayor grado de reestenosis tras intervencionismo coronario en pacientes normotensos¹³⁴.

En algunos análisis, incluso el valor predictivo que presenta la variabilidad tensional es mayor que la media absoluta de presión arterial⁵⁶, lo que sugiere que el efecto protector del tratamiento antihipertensivo puede depender no sólo de la bajada tensional que produzca, sino también de la estabilidad tensional que logre a largo plazo. Un ensayo clínico que apoya esta hipótesis es el estudio INVEST⁸¹, que fue llevado a cabo sobre una población de alto riesgo de hipertensos con historia de enfermedad coronaria. La incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, en especial ictus, se correlacionó directamente con el incremento de visitas al médico en las que la presión arterial no estaba controlada (>140/90 mm Hg)⁸¹.

Por tanto, la importancia pronóstica que presenta la variabilidad tensional mostrada en la literatura apoya la recomendación de evitar un control tensional inconsistente y estrechar en lo posible las diferencias tensionales que se estimen en las consultas al clínico, mediante una dosificación adecuada del tratamiento antihipertensivo y aumentando al máximo la adherencia al mismo. Sin embargo, la evidencia disponible sólo se refiere a los pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular. En el otro extremo, un análisis *post hoc* del estudio ELSA⁹⁸ mostró que en pacientes con HTA de grado leve-moderado y con riesgo cardiovascular adicional bajo, la variabilidad tensional a largo plazo añade poco o nada a la predicción de riesgo cardiovascular del paciente, más allá de la media tensional. La variabilidad tampoco se asoció, en ese trabajo, con progresión de daño de órgano diana o con mayor la predicción de eventos cardiovasculares⁹⁸. En otro estudio de Schutte¹³⁵, realizado sobre población general e individuos sanos, y con un seguimiento superior a 12 años, la variabilidad tensional intraindividual no contribuyó de manera significativa a la estratificación de riesgo cardiovascular más allá de la media de la PAS¹³⁵. Compilando toda esta evidencia, parece que la importancia pronóstica que la variabilidad tensional a largo plazo puede aportar podría, al menos parcialmente, depender del grado del riesgo cardiovascular total del individuo.

Otro aspecto que ha sido estudiado y que se encuentra relacionado con la toma tensional en la visita al médico es el rol de la variabilidad tensional intra-

visita, que ha sido definida como la desviación estándar de tres medidas de presión arterial seguidas tomadas en la misma consulta médica. Fisiológicamente, la variación de las tomas de tensión arterial tan seguidas puede ser reflejo del fenómeno de hipertensión de consulta aislada, o hipertensión de bata blanca. Muntner¹³⁶ publicó un trabajo en el cual, al contrario que en otros estudios de variabilidad tensional a largo plazo (visita a visita), la variabilidad tensional intra-visita no demostró ser reproducible, así como tampoco se asoció a un riesgo cardiovascular o mortalidad mayor, en una muestra de más de 15.000 pacientes¹³⁶. Aunque se necesitan más estudios para clarificar este aspecto, la evidencia disponible hasta el momento sugiere que la valoración de la variabilidad tensional basada en valores obtenidos durante la visita clínica debe de enfocarse más en la valoración de la variabilidad a largo plazo que en la variabilidad intra-visita.

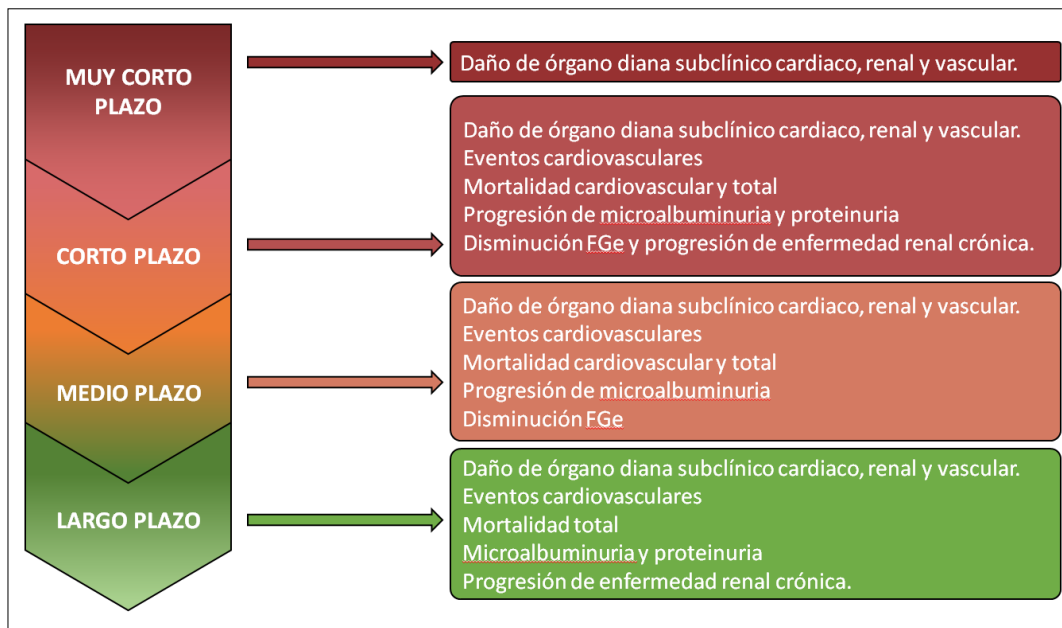


Figura 12 – Morbimortalidad e implicación pronóstica de la variabilidad tensional en función del tipo de variabilidad estudiado. FGe: filtrado glomerular estimado.

7.4 – Tratamiento antihipertensivo y variabilidad tensional

Otro aspecto que ha despertado interés en la comunidad científica ha sido la influencia que el tratamiento antihipertensivo puede tener en los niveles de variabilidad de la presión arterial. El primer gran artículo que señaló dicha relación fue un subanálisis del ASCOT-BPLA⁵⁷. Posteriormente, Webb señaló en un metaanálisis que el tipo de tratamiento antihipertensivo que tome el paciente parece estar relacionado con la magnitud de la variabilidad tensional. Los pacientes bajo tratamiento con beta-bloqueante (atenolol) presentaron mayores niveles de variabilidad tensional respecto a aquellos con un antagonista de los canales de calcio (amlodipino)¹³⁷.

Estudios en animales han apuntado que algunas clases de fármacos antihipertensivos, como los antagonistas del calcio, podrían tener un efecto beneficioso en cuanto a la reducción de la variabilidad tensional a corto plazo y prevenir el daño cardíaco, renal y cerebral¹³⁸. Xie investigó posibles mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar dichos beneficios, como la distinta afectación de estos agentes farmacológicos sobre la sensibilidad del barorreflejo arterial, y la acción sinérgica sobre el mismo si se emplean juntos¹³⁹. Los distintos estudios que han encontrado que la variabilidad a corto plazo (tanto mediante mediciones invasivas como con MAPA) desciende proporcionalmente a la reducción de los niveles absolutos de presión arterial han sido realizados bajo el empleo de una amplia variedad de agentes antihipertensivos¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Por ello y hasta hoy, se acepta que el efecto que presentan los distintos fármacos sobre la variabilidad tensional a corto plazo es principalmente debido y está estrechamente asociado al descenso de presión arterial en sí, más que a un efecto agente-específico de algún grupo en particular. De todas maneras, sería deseable disponer de mayor evidencia, con estudios longitudinales que permitan determinar si algún tipo de antihipertensivo es más efectivo que otro para reducir la variabilidad tensional en 24 horas, y si esa hipotética efectividad se traduce en menor afectación de daño de órgano diana o menor incidencia de eventos cardiovasculares con el tiempo, de manera independiente a la media tensional.

La escasa evidencia de que la regulación de la variabilidad tensional a corto plazo con agentes antihipertensivos puede poseer un valor protector de enfermedad cardiovascular viene de estudios en los que se ha empleado un índice

particular que mide el efecto que posee el tratamiento antihipertensivo en la tensión arterial del paciente durante las 24 horas siguientes a tomarlo. Éste es el llamado smoothness index, y analiza de una manera objetiva tanto el descenso absoluto de los niveles de presión arterial como la dispersión de la misma y el tiempo que dura el efecto tras tomar el o los fármacos antihipertensivos¹⁴⁵. Algunos trabajos han asociado este índice a la extensión del daño cardiaco (HVI)¹⁴⁵ y a la extensión de daño vascular carotídeo (GIM)¹⁴⁶, con independencia de los niveles absolutos de presión arterial.

7.5 – Limitaciones de la variabilidad tensional

Tal y como se ha destacado, existe evidencia que muestra una asociación entre la variabilidad tensional y el desarrollo, progresión y severidad del daño cardiaco, vascular y renal, así como hay evidencia sobre su valor predictor de mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad, independientemente de la elevación absoluta de niveles de presión arterial. Podría parecer, por tanto, que disminuir la variabilidad tensional debería ser un objetivo a conseguir en el hipertenso, además de reducir la media tensional.

No obstante, la evidencia disponible acerca de los mecanismos y determinantes de la variabilidad tensional es limitada. Más importante aún, los métodos de estimación de la variabilidad son varios, y en la literatura científica no hay homogeneidad al respecto. Donde algunos autores emplean MAPA, otros emplean AMPA o mediciones en consulta. Se tiende a entender la variabilidad tensional como un “todo”, cuando los determinantes, factores asociados y valor pronóstico sólo se ha estudiado con algunos tipos de variabilidad (corto, medio o largo plazo). Incluso dentro de un mismo subtipo de variabilidad tensional, la heterogeneidad en cuanto al modo de medición es amplia (por ejemplo, para la variabilidad a largo plazo, con mediciones en consulta, no está claro cuánto tiempo deberían distanciarse las mediciones), y las fórmulas para calcular la dispersión tensional son muchas.

Este aspecto atañe también a la relevancia de su asociación con el daño de órgano diana. La diversidad de tiempos de medición, métodos usados, fórmulas

calculadas y tipo de daño de órgano diana valorado en los diferentes estudios provoca que hasta hoy se desconozca si el significado de estas determinaciones por estas diferentes técnicas es el mismo o si, por el contrario, cada método identifica a un grupo de pacientes diferente y por tanto, podría encerrar información pronóstica también distinta. En lugar de considerar la variabilidad tensional de forma global, son necesarios estudios que comparen los distintos métodos de medición entre sí, con el fin de esclarecer si las peculiaridades de un tipo de método son extensibles al resto o se trata de asociaciones ligadas al modo de estimar la variabilidad tensional.

2. Justificación, hipótesis y objetivos

1 – JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existen evidencias científicas firmes de que la variabilidad tensional es un parámetro importante para el diagnóstico y valoración del riesgo cardiovascular del paciente, pues ha demostrado ser un predictor de eventos cardiovasculares y asociarse a daño de órgano diana.

Sin embargo, se desconoce si la detección de variabilidad tensional es independiente del método que se emplee para estimarla, bien sea por mediciones consecutivas en consulta, o bien por AMPA o bien por MAPA, pues no existe ninguna fuente en la literatura que haya comparado la estimación de variabilidad tensional entre estos métodos. Además, la relación que se establece entre variabilidad tensional y daño orgánico no está del todo estudiada, haciendo falta más estudios para aclararla, y sobre todo, valorar si la asociación con daño orgánico es la misma o no según estimemos variabilidad tensional por uno u otro método. Por ello, las hipótesis que se plantean en este estudio son las siguientes

2 – HIPÓTESIS

2.1 – Para la estimación de la variabilidad de la presión arterial, los métodos de medida AMPA, MAPA y mediciones consecutivas en consulta identifican una cohorte de pacientes distintas entre sí.

2.2 – A igualdad de presión arterial, una mayor variabilidad tensional se debería asociar a mayor daño de órgano diana.

3 – OBJETIVOS

En relación a las hipótesis planteadas, se proponen los siguientes objetivos:

3.1 – Valorar el grado de concordancia existente entre la variabilidad tensional estimada por MAPA, AMPA y medición clínica en consulta en una muestra de pacientes hipertensos que se mantienen estables y con tensión arterial inferior a 160/100 mm Hg.

3.2 – Estudiar si los pacientes con mayor variabilidad de la presión arterial muestran mayor grado de afectación de órgano diana (carotideo, renal, cardiaco y/o vascular) de un modo independiente a los niveles medios de presión arterial.

3.3 – Valorar si la presumible asociación de la variabilidad tensional con el daño de órgano diana es dependiente o no del método de medida con el que se valore la variabilidad tensional.

3. Material y método

1 – DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1 – Tipo de estudio.

El estudio llevado a cabo se puede definir de forma global como observacional, descriptivo y transversal, que se realizó a pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico y con niveles de presión arterial inferiores a 160/100 mm Hg en el último año, que acudieron a consulta de su médico de atención primaria por cualquier motivo. Es observacional y descriptivo porque el investigador se limita a medir y a analizar determinadas variables sin ejercer un control directo ni intervención alguna. Es transversal porque no existe continuidad en el eje del tiempo, más que la necesaria para estimar ciertas variables precisas.

2 – POBLACIÓN

2.1 – Población de referencia

Para la elaboración de este estudio se ha tomado como población diana a los pacientes con diagnóstico clínico de HTA esencial pertenecientes a las zonas básicas de salud de los centros de salud Isaac Peral y Virgen de la Caridad de Cartagena, que forman parte del área de salud II de la Región de Murcia. Al inicio de este estudio, el centro de salud Isaac Peral daba servicio a 22.496 habitantes, y el centro Virgen de la Caridad atendía a 25.775 habitantes.

Los exámenes complementarios precisos de este estudio se llevaron a cabo en el hospital de referencia del Área de salud II de la Región de Murcia, que atiende a una población de 279.000 tarjetas sanitarias, además de ser el centro hospitalario referencia de los centros de salud participantes.

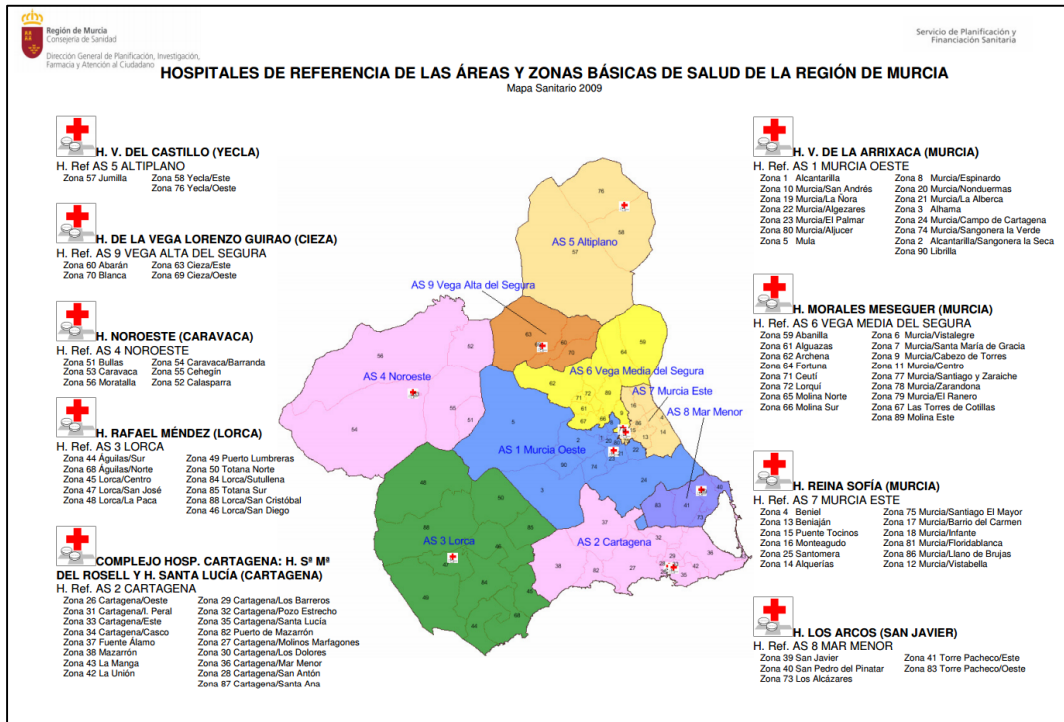


Figura 13. Mapa que presenta las diferentes Áreas de Salud y Hospitales de referencia de la Región de Murcia. Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria (2011).

2.2 – Justificación del tamaño muestral

Debido a que en el presente trabajo hay muchas variables implicadas, cualquier estimación que se hiciera del posible tamaño de la muestra en relación a una de ellas, no aplicaría para las demás. En cualquier caso, se calculó que una muestra de 100 individuos proporciona una potencia estadística mayor del 90% para efectos de moderada intensidad que pudieran cuantificarse como del 50% de la desviación estándar de las variables implicadas. En lo relativo a la potencia estadística para detectar regresión lineal, cabe decir que es mayor del 96% para rechazar la hipótesis nula de $\beta = 0$ en la población, si la desviación estándar de la variable dependiente condicionada a cada valor de la independiente es del orden del 10% de la media (coeficiente de variación en torno a 0.10) con un alfa de 0.05 para establecer la Región de Rechazo.

2.3 – Muestra

En cada centro de salud se seleccionaron 50 pacientes hipertensos que cumplieran los criterios de inclusión que acudieron a su consulta por cualquier motivo, aceptando una velocidad de captación de pacientes de 4 cada 2 semanas en cada centro de salud. Se recogieron datos de todos los pacientes en el momento de incluirlos en el estudio a partir de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias pertinentes. Toda la información se registró en la historia clínica OMI-AP versión actualizada a la última versión durante todo el estudio.

2.4 – Criterios de selección Muestral.

Los **criterios de inclusión** de pacientes fueron:

- Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre 50 y 80 años diagnosticados de HTA
- La etiología de su HTA es hipertensión esencial.
- Su tensión arterial en los últimos 12 meses ha sido inferior a 160/100 mm Hg.
- Su HTA ha de tener un mínimo de 5 años de evolución.
- Su tratamiento antihipertensivo farmacológico no habría sufrido cambios en los últimos tres meses ni durante el periodo de estudio.
- Habrían de otorgar su consentimiento para participar.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Negativa del paciente a participar en el estudio.

- Presencia de cualquier enfermedad psíquica y orgánica importante que interfiera con el desarrollo del estudio.
- Hábito de sueño no comprendido entre las 20:00 horas y las 8:00 horas
- IMC mayor de 35.
- Cualquier factor de índole mental o social que a juicio del investigador dificultara o imposibilitara el seguimiento

3 – VARIABLES

Debido a la accesibilidad de la que se dispone y por su correlación con el riesgo cardiovascular, se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas y otras.

3.1 – Variables Sociodemográficas:

Se recolectaron, bien por anamnesis o por exploración física, las siguientes variables:

- Por anamnesis:
 - Edad, la que tiene el individuo en el momento de la primera visita.
 - Sexo, el que refleje su Documento Nacional de Identidad.
 - Raza
- Por exploración física:
 - Peso. Se pesó al paciente descalzo, con la menor cantidad de ropa posible, en la primera visita. Se registró en kilogramos (Kg).

- Talla. Se midió al paciente con tallímetro descalzo, en la primera visita. Se registró el peso en metros (m).
- IMC, que se calculó en la primera entrevista con los datos obtenidos de peso en Kg y talla en m. Tal y como clasifica la OMS, se consideró normopeso un IMC de entre 18,5 y 24,99 Kg/m². Sobrepeso entre 25 y 29,99 Kg/m²; obesidad grado I entre 30 y 34,99 Kg/m², y obesidad grado II de 35 a 40 Kg/m².
- Perímetro de cintura, en centímetros, medido mediante cinta métrica, con el abdomen del paciente desnudo, en un punto medio, el más estrecho entre la última costilla y la cresta iliaca del paciente.

3.2 – Variables Clínicas:

- Año de diagnóstico HTA
- Presencia de tabaquismo, definido como el consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes y cantidad en paquetes-año.
- Ex fumador, considerando que se es ex fumador cuando no se ha consumido ningún cigarrillo en el último año, y cantidad de tabaco que fumó, en paquetes-año.
- Hábito enólico actual, en gramos de alcohol cada día. Se consideró bebedor al varón que consumía más de 280 gramos de alcohol a la semana, y a la mujer que consumía más de 140 gramos de alcohol a la semana.
- Presencia de retinopatía, cardiopatía isquémica, HVI, enfermedad renal crónica, accidente cardiovascular, diabetes mellitus o enfermedad arterial periférica.
- Número, posología y tipo de fármacos antihipertensivos que toma.

3.3 – Variables Analíticas:

Al paciente se le determinaron, mediante analítica con bioquímica, hemograma y muestra de orina convencional, los siguientes valores, en la primera visita:

- a. Sangre: Bioquímica estándar: Na, K, urea, creatinina, glucosa, estimación de la función renal mediante fórmula MDRD, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, hormonas tiroideas. Hemograma estándar.
- b. Orina: Cociente albúmina/creatinina. Se consideró patológico un valor superior a 30 mg/g.

Se admitió como válida una analítica que contenga todas estas determinaciones, y se hubiera realizado en los 3 meses previos al comienzo del seguimiento del paciente candidato.

3.4 – Exploraciones complementarias

3.4.1 – Electrocardiograma.

A todos los pacientes se les realizó un ECG de 12 derivaciones en condiciones basales, en la primera consulta, en su centro de salud. Se recogieron las siguientes variables:

- Índice de Sokolow: definido como la suma del voltaje (en mm) de la onda S en V1 o V2 (la mayor) más el voltaje de la R en V5 o V6. Se consideró indicador de HVI un Índice superior a 35 mm.
- Índice de Cornell: definido como la suma del voltaje (en mm) de la onda S en V3 más la onda R en aVL. Se consideró patológico un valor superior a 20 mm en mujeres o 28 mm en varones.
- Producto de voltaje de Cornell: que es el valor del índice de Cornell multiplicado por la duración del QRS, en ms. Fue tomado como patológico un valor superior a 2440 ms x mV.

3.4.2 – Ecocardiografía

Los pacientes fueron citados en el Hospital General Universitario Santa Lucía para la realización de un ecocardiograma. Mediante ecocardiógrafos Siemens Acuson SC2000, un cardiólogo experimentado valoró de forma ciega la masa ventricular izquierda indexada, mediante modo-M y método ASE⁴⁶ (o mediciones 2D cuando no pudo ser conseguida la correcta alineación ventricular). Se excluyeron pacientes con patología valvular, miocárdica o isquémica que pudiera suponer causalidad en la determinación de HVI. Se midieron parámetros de HVI, función sistólica y diastólica, como fueron: grosores septal y pared posterior, masa e índice de masa de ventrículo izquierdo, tamaño de aurícula izquierda (diámetro antero-posterior y área 2D), relación ondas E/A, relación E/e', fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Los criterios para diagnóstico de HVI fueron una masa ventricular > 115 g/m² en hombres o > 95 g/m² en mujeres, tal y como indican las guías actuales².

3.4.3 – Índice tobillo brazo.

Que se realizó en los centros de salud en la primera visita del paciente, por personal de enfermería entrenado, con sondas doppler de onda continua ciegas Hadeco ES-100V3 y esfigmomanómetros manuales calibrados con manguitos de tamaño adecuado. La metodología siguió las recomendaciones científicas vigentes. Consideramos patológico y criterio diagnóstico de DOD vascular un ITB < 0,9². La variable recogida fue el valor del ITB.

3.4.4 – Velocidad de la onda de pulso

Mediante un ecógrafo Siemens Acuson SC2000 y técnica doppler pulsado con sincronización ECG, se realizó ecografía arterial carotídea y femoral, para determinar la distancia desde la onda R ecocardiográfica hasta el pulso carotídeo, la distancia desde la onda R hasta el pulso femoral y la distancia carótido-femoral medida por cinta, para así obtener la VOP aórtica. Consideramos patológico una

VOP superior a 10 m/s, tal y como lo definen las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión. La variable recogida fue la VOP en m/s.

3.4.5 – Ecografía carotídea

Con ecógrafo Siemens Acuson S2000 y utilizando sonda lineal de alta frecuencia (9 MHz) modelo 9L4, un neurólogo experimentado calculó el GIM carotídeo y valoró la existencia de placa en carótida común de ambos lados, bifurcación carotídea y carótidas internas. El protocolo empleado para la medición de GIM fue el utilizado en el estudio *the Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC study)⁵³. Se definió placa carotídea como el incremento focal del GIM del 50% o más respecto al GIM circundante). Se consideró patológica la presencia de un GIM > 0,9 mm o presencia de placa².

Las variables recolectadas fueron el valor del GIM y la presencia de placas significativas.

3.5 – Medición de la presión arterial

Antes de tratar el modo en el que se han llevado a cabo los distintos métodos de toma de presión arterial, y los determinantes obtenidos de cada uno de ellos, merece la pena puntualizar un aspecto. A partir de cada método de medida se han obtenido, para su análisis y valoración, diversos determinantes de variabilidad tensional. Para cada método de medida, se ha calculado una variabilidad “principal”, que refleja la variabilidad de la presión arterial en el tiempo en el que su método de medida toma mediciones (esto es, a lo largo de **semanas para la medición en consulta, a lo largo de días para el AMPA, y en 24 horas para el MAPA**). Se han calculado, además, otros determinantes de variabilidad parciales que reflejan la variabilidad en intervalos de tiempo más cortos del de su método de medida, que servirán para estudiar a fondo la variabilidad tensional. Por tanto, en cada apartado se hará hincapié en cuál es la “variabilidad principal” y cuáles son las “parciales”. Las figura 14 y la tabla 7 sirven como guía para resumir los determinantes calculados y su relevancia en

función del tiempo de medición. Del mismo modo ocurre con la estimación de la media tensional, en la que se han calculado la media tensional “principal”, que es el valor medio de la presión arterial de todas las medidas de presión arterial que un método de medida realiza, o medias parciales en función de las estimaciones que se incluyan en la determinación.

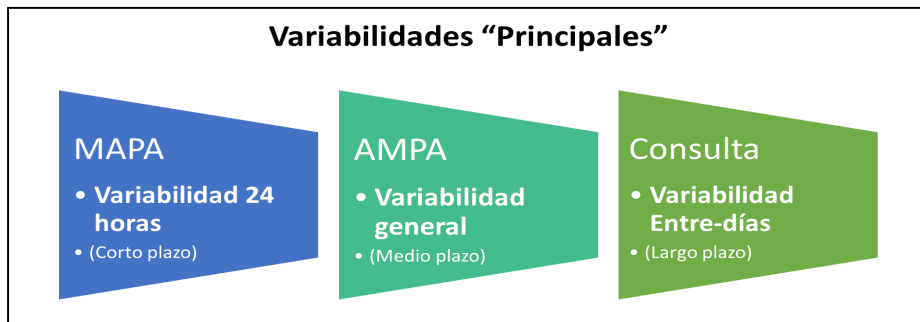


Figura 14 – Determinantes de variabilidad principales de cada método de medida

Tabla 7 – Resumen de los determinantes de variabilidad calculados, por método.

	MAPA	AMPA	Consulta
Corto plazo	Variabilidad 24 horas (principal)	Varianza y ARV Entre-turnos fase amanecer	Varianza y ARV Intra-días
	Variabilidad Diurna	Varianza y ARV Entre-turnos fase tarde	
	Variabilidad Nocturna	Varianza y ARV Entre-turnos fase noche	
		Varianza Dentro-días	
Medio plazo		Varianza y ARV Entre-medias Amanecer	
		Varianza y ARV Entre-medias Tarde	
		Varianza y ARV Entre-medias Noche	
		Varianza y ARV General (principal)	
Largo plazo		Varianza y ARV Entre-días (medio-largo plazo)	Varianza y ARV Entre-días (principal)

ARV: Average Real Variability.

3.5.1 – Medición en Consulta

Los pacientes fueron citados para mediciones sucesivas semanales de la tensión arterial en condiciones basales, por su médico, en su centro de salud y con el mismo aparato, durante un periodo de 8 semanas consecutivas, estableciendo que la medición sería válida cuando se obtuvieran determinaciones de tensión arterial en al menos 6 ocasiones.

Las mediciones se efectuaron a primera hora de la mañana, sin tomar la medicación y siempre a la misma hora. Los instrumentos de medida serán aparatos automáticos de Omron validados según protocolos estandarizados (www.dableducational.org). La técnica empleada para efectuar las mediciones serían las recomendadas por las guías clínicas del 2007 de la SEH/SEC. Se midió la PA del paciente en el brazo dominante, estando éste en sedestación y tras 5 minutos de reposo. El manguito empleado sería estándar (12-13 cm de largo por 35 cm de anchura), disponiendo siempre de manguitos más grandes y más pequeños para brazos gruesos y delgados, respectivamente. Durante la medición, el manguito se mantuvo a la altura del corazón. En cada consulta se realizaron 3 determinaciones, separadas por un intervalo de 1-2 minutos, siendo reflejadas las tres en el correspondiente formulario (Anexo 2).

Se registraron las mediciones en una tabla de datos, incluida en el cuestionario de recogida de datos (CRD), para posteriormente ser procesadas en el programa Microsoft Excel e IBM SPSS. Se calcularon diversas variables, derivando algunas de otras. Se señalan en **negrita** las que posteriormente presentan peso en el análisis de los resultados:

- *PAS y PAD media de cada visita*: la media aritmética de las tres mediciones clínicas de cada visita.
- **Media de Consulta**: la media de todas las mediciones de la PAS y PAD respectivamente.
- *Varianza de PAS y PAD de cada visita*: la varianza de las tres mediciones clínicas de cada visita.

- *Average Real Variability de PAS y PAD de cada visita*: el cálculo de la variabilidad mediante la fórmula ARV de las tres mediciones clínicas de cada visita.

$$ARV = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

- *Varianza Intra-días de consulta*: la media aritmética de las 8 varianzas de la PAS y PAD (respectivamente) de cada visita.
- *Average Real Variability Intra-días de consulta*: la media aritmética de las 8 variabilidades de cada consulta de la PAS y PAD (respectivamente), calculadas éstas mediante la fórmula ARV.
- *Varianza Entre-días de consulta*: La varianza de las 8 medias de la PAS y PAD (respectivamente) de cada visita.
- *Average Real Variability Entre-días de consulta*: la variabilidad existente entre las 8 medias de la PAS y PAD (respectivamente) de cada visita, calculada mediante la fórmula ARV.
- *Razón de Varianzas clínica de PAS y PAD*: El triple del cociente entre la varianza entre-días y la varianza intra-días de la PAS y PAD respectivamente.

3.5.2 – Monitorización Ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

A todos los pacientes se les realizó una monitorización de la presión arterial ambulatoria en el transcurso del periodo de observación de 8 semanas, mediante el aparato de registro M24/7 de Omron, validado según protocolos estandarizados internacionales. A los pacientes se les explicó que deben de llevar a cabo sus actividades normales, evitando el ejercicio intenso, y que en el momento de las tomas deben mantenerse quietos, con el brazo en posición extendida. El paciente debió de anotar en un diario las circunstancias especiales que ocurran y la duración y calidad del sueño. Se empleó un manguito de tamaño

apropiado, comprobando en el momento de entrega del instrumento al paciente que los valores obtenidos por éste y los obtenidos por el instrumento de medida de la presión arterial en consulta no diferían en más de ± 5 mm Hg. El aparato se configuró para que el desinflado del aparato no excediera los 2 mm Hg por segundo. El procedimiento fue el siguiente:

Se le preguntó al paciente las horas a las que se despierta y se acuesta. Se seleccionó "periodo diurno" como aquel comprendido entre el despertar y la hora de acostarse, y se configuró con mediciones cada 20 minutos. El "periodo nocturno" fue el comprendido entre la hora de irse a la cama y la del despertar, con mediciones cada 40 minutos. Se consideraron adecuados aquellos registros que tuvieron más del 75% de registros válidos y aquellos en el que durante el periodo diurno no existían lapsos de más de 1 hora sin mediciones válidas, así como 2 horas en el periodo nocturno. En el caso de que se obtuvieran menos de un 75% de lecturas favorables, se realizó una nueva monitorización.

Los datos del MAPA se registrarán utilizando el programa informático Cardiovisions®. Tras ello, las siguientes variables se migraron al programa Microsoft Excel e IBM SPSS (en negrita las relevantes para el análisis):

- **Media tensional diurna:** la media aritmética de todas las mediciones de PAS y PAD durante el periodo diurno.
- **Media tensional nocturna:** la media aritmética de todas las mediciones de PAS y PAD durante el periodo nocturno.
- **Media tensional de 24 horas:** la media aritmética de todas las mediciones de PAS y PAD durante las 24 horas.
- **Variabilidad tensional diurna:** la desviación estándar de todas las mediciones de PAS y PAD durante el periodo diurno.
- **Variabilidad tensional nocturna:** la desviación estándar de todas las mediciones de PAS y PAD durante el periodo nocturno.
- **Variabilidad tensional de 24 horas:** la desviación estándar de todas las mediciones de PAS y PAD durante las 24 horas.

3.5.3 – Automedición de la presión arterial (AMPA)

Se instruyó a los pacientes en una primera sesión de aprendizaje sobre la correcta técnica para realizar la AMPA domiciliaria. Se emplearon tensiómetros automáticos de brazo Omron M6 Comfort HEM-7221-E8, aparatos correctamente validados según protocolos estandarizados internacionales (www.dableducational.org).

Se realizaron registros matutinos (antes del desayuno y sin tomar la medicación), al mediodía (antes de la comida) y por la noche (antes de cenar), siguiendo las instrucciones recomendadas por ESH y la ESC². Tras 5 minutos de reposo, en posición sentado, se efectuó el primer registro y cada 2 minutos, registros sucesivos hasta 3 en cada ocasión, incorporando todos los valores en un cuaderno debidamente documentado. Cada paciente efectuó estos registros durante 3 días en dos semanas no consecutivas, obteniendo, por tanto, 27 tomas de tensión arterial cada semana, 54 en total. Se advirtió al paciente, previamente a la realización del AMPA, que los valores obtenidos podrán variar, por lo que no debería de modificar en ningún caso su medicación antihipertensiva.

Para facilitar la comprensión y análisis de las variables, distinguiremos entre los términos “día”, “fase” y “turno”. Llamamos “turno” a cada ocasión en la que el paciente ha de tomarse la presión arterial, y “fase” a las partes de un mismo día en las que el paciente ha de medirse la presión arterial, es decir, son “fase” las mañanas, tardes y noches, consideradas cada una de ellas en su conjunto.

Una vez registradas las mediciones en una tabla de datos de Microsoft Excel y procesada por el programa informático de IBM SPSS, se obtuvieron todas las mediciones y variables representadas en la tabla 8

Tabla 8 – Mediciones y variables calculadas mediante AMPA

AMPA: Automedición ambulatoria de la Presión Arterial																	
Semana 1									Semana 2								
Día 1			Día 2			Día 3			Día 4			Día 5			Día 6		
A1	T1	N1	A1	T1	N1	A1	T1	N1	A1	T1	N1	A1	T1	N1	A1	T1	N1
A2	T2	N2	A2	T2	N2	A2	T2	N2	A2	T2	N2	A2	T2	N2	A2	T2	N2
A3	T3	N3	A3	T3	N3	A3	T3	N3	A3	T3	N3	A3	T3	N3	A3	T3	N3
MA 1	MT 1	MN 1	MA 2	MT 2	MN 2	MA 3	MT 3	MN 3	MA 4	MT 4	MN 4	MA 5	MT 5	MN 5	MA 6	MT 6	MN 6
VA1	VT1	VN 1	VA2	VT2	VN 2	VA3	VT3	VN 3	VA4	VT4	VN 4	VA5	VT5	VN 5	VA6	VT6	VN6
M1 y V1 -> Varianza de MA1, MT1 y MN1			M2 y V2			M3 y V3			M4 y V4			M5 y V5			M6 y V6		

- Están representadas las mediciones y variables de la PAS. Para todas ellas, existirá una variable que figura con “prima” al final, la cual representa la PAD respectiva.
- En general, las letras **A**, **T** y **N** representan las tres FASES (Amanecer, Tarde y Noche).
- Las letras **M** y **V** representan **Media** y **Varianza** respectivamente.

A continuación se detallan las variables a tener en cuenta. De todas ellas, las indexadas no son las variables finales, sino valores intermedios. Se destacan en **negrita** las determinaciones relevantes para el análisis final.

Medias

- *Media de cada turno*: la media aritmética de las tres mediciones de la PAS de cada turno.

- *Media de cada día*: las medias de todas las mediciones de la PAS de cada día (9 medidas, tres por turno).
- *Media de la fase Amanecer*: La media de las 18 medidas de la fase Amanecer de las PAS y PAD respectivamente.
- *Media de la fase Tarde*: La media de las 18 medidas de la fase Tarde de las PAS y PAD respectivamente.
- *Media de la fase Noche*: La media de las 18 medidas de la fase Noche de las PAS y PAD respectivamente.
- *Media general*: la media aritmética de las 54 mediciones de la PAS (y PAD) obtenidas entre todos los turnos.

Variabilidad

- *Varianza de cada turno*: la varianza de las tres mediciones de la PAS de cada turno.
- *Average Real Variability de cada turno*: la variabilidad de las tres mediciones de la PAS de cada turno, calculada mediante la fórmula ARV.
- *Varianza de cada día*: la varianza de las tres medias de la PAS de cada fase de cada día.
- *Average Real Variability de cada día*: la variabilidad de las tres medias de la PAS de cada fase de cada día, calculada mediante la fórmula ARV.
- *Varianza Entre-turnos de Amanecer*: la media aritmética de las 6 Varianzas de la PAS de la fase amanecer (VA1 a VA6), así como de la PAD (VA1' a VA6')
- *Average Real Variability Entre-turnos de Amanecer*: similar a la anterior, es decir, la media aritmética de las 6 variabilidades de la PAS de la fase amanecer, así como de la PAD, pero calculadas éstas mediante ARV.

- *Varianza Entre-turnos de Tarde*: la media aritmética de las 6 varianzas de la PAS de la fase tarde (VT1 a VT6), así como de la PAD (VT1' a VT6').
- *Average Real Variability Entre-turnos de Tarde*: la media aritmética de las 6 variabilidades (calculadas mediante ARV) de la PAS de la fase tarde (ARVT1 a ARVT6), así como de la PAD (ARVT1' a ARVT6').
- *Varianza Entre-turnos de Noche*: la media aritmética de las 6 varianzas de la PAS de la fase noche (VN1 a VN6), así como de la PAD (VN1' a VN6').
- *Average Real Variability Entre-turnos de Noche*: la media aritmética de las 6 variabilidades (calculadas mediante ARV) de la PAS de la fase amanecer (ARVA1 a ARVA6), así como de la PAD (ARVA1' a ARVA6').
- *Varianza Entre-medias de Amanecer*: la varianza de las 6 medias de PAS que se obtienen en cada fase amanecer (MA1 a MA6), así como de la PAD (MA1' a MA6').
- *Average Real Variability Entre-medias de Amanecer*: la variabilidad (calculada mediante ARV) de las 6 medias de la PAS que se obtienen en cada fase amanecer (MA1 a MA6), así como de la PAD (MA1' a MA6').
- *Varianza Entre-medias de Tarde*: la varianza de las 6 medias de PAS que se obtienen en cada fase tarde (MT1 a MT6), así como de la PAD (MT1' a MT6').
- *Average Real Variability Entre-medias de Tarde*: la variabilidad (calculada mediante ARV) de las 6 medias de la PAS que se obtienen en cada fase tarde (MT1 a MT6), así como de la PAD (MT1' a MT6').
- *Varianza Entre-medias de Noche*: la varianza de las 6 medias de PAS que se obtienen en cada fase noche (MN1 a MN6), así como de la PAD (MN1' a MN6').
- *Average Real Variability Entre-medias de Noche*: la variabilidad (calculada mediante ARV) de las 6 medias de la PAS que se obtienen en cada fase noche (MN1 a MN6), así como de la PAD (MN1' a MN6').

- *Varianza Dentro-días*: la media aritmética de las varianzas de la PAS de cada día (V1 a V6), así como de la PAD (V1' a V6').
- *Average Real Variability Dentro-días*: similar a la anterior, es decir, la media aritmética de la variabilidad de la PAS de cada día, así como de la PAD, salvo que la variabilidad se calcula en este caso mediante fórmula ARV.
- *Varianza Entre-días*: la varianza de las medias de la PAS de cada día (M1 a M6) y de la PAD (M1' a M6').
- *Average Real Variability Entre-días*: la variabilidad (calculada mediante ARV) de las medias de la PAS de cada día (M1 a M6) y de la PAD (M1 a M6').
- *Varianza general*: la varianza de las 18 medias tensionales de la PAS (y la PAD) obtenidas en cada uno de los turnos.
- *Average Real Variability general*: la variabilidad, calculada mediante la fórmula ARV, de las 18 medias tensionales de la PAS (y la PAD) obtenidas en cada uno de los turnos.

4 – DISEÑO EXPERIMENTAL

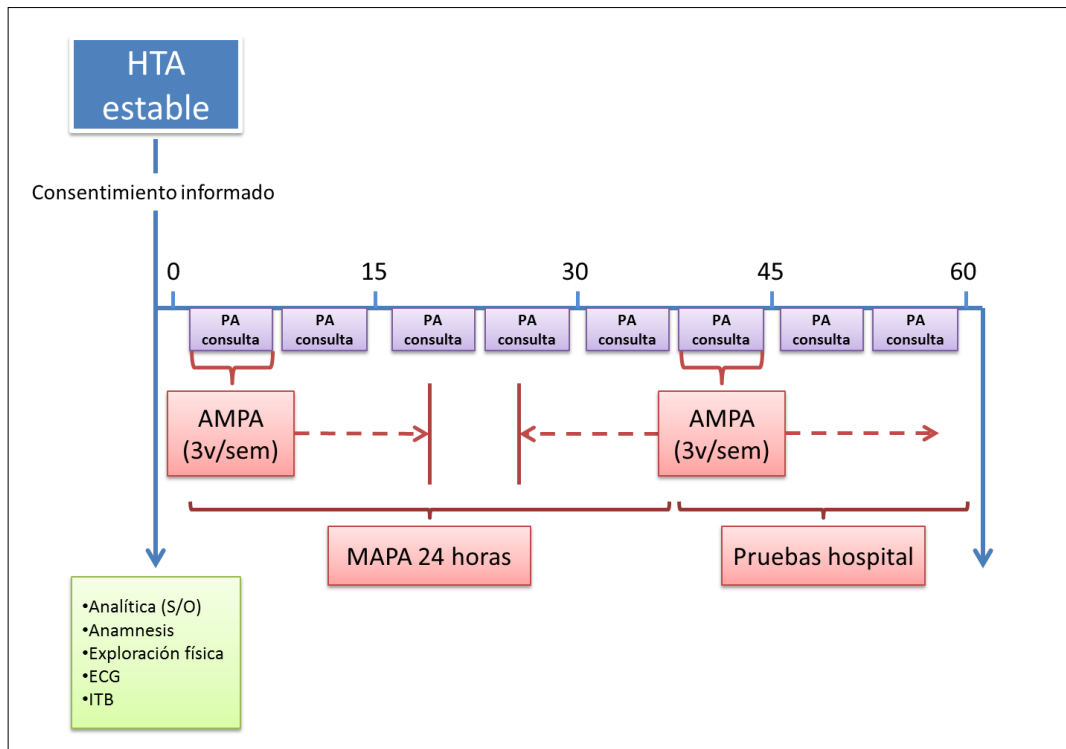


Figura 15 – Anagrama que representa el diseño del estudio. AMPA: automedición de la presión arterial; ECG: electrocardiograma; ITB: índice tobillo brazo. MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial.

5 – RECOGIDA Y ARCHIVO DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO

La recogida de datos se realizó mediante un cuestionario de recogida de datos (CRD) breve y fácil de cumplimentar (Anexo 2).

Los datos cumplimentados por el investigador y el paciente, tan sólo fueron accesibles por él mismo, por el monitor del estudio y por el estadístico que llevó a cabo el análisis de datos. Nadie externo al investigador pudo realizar cambios en los datos recogidos relativos al paciente. El monitor y el estadístico no dispusieron de datos identificativos de los pacientes y siguieron los aspectos referentes a la confidencialidad de los mismos.

Se realizó la introducción de datos a una base de datos creada con este objeto en el programa *Microsoft Excel 2010*, donde cada variable de la base de datos tuvo una relación directa con una variable del CRD. Previamente al inicio del análisis de los datos se realizó la validación de la base de datos para asegurar la calidad de la misma y una vez validada se realizó su cierre. Posteriormente, se migró la base de datos al programa estadístico *IBM SPSS v20* para el proceso y análisis de los resultados.

6 – CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.

La información referente a la identidad de los pacientes fue y es considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no puede ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio, se documentaron de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador pudo asociar tales datos a una persona identificada o identificable. El número de identificación de cada paciente varió en función del centro de salud que los reclute, de modo que el centro de salud Virgen de la Caridad numeró a sus pacientes desde el número 1001 en adelante, mientras que el centro Barrio Peral comenzó desde el 2001 en adelante.

En lo referente a los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal".

La base de datos que generó el estudio no contuvo identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad.

7 – ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos que se obtuvieron comprenden variables tanto cuantitativas como cualitativas. Se analizaron las variables mediante el cálculo de estadísticos básicos (frecuencias, media aritmética o mediana, desviación típica o rango). Para todas las variables cuantitativas se empleó como test de comprobación de normalidad la prueba de Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilk. En función de los resultados se emplearon posteriormente test paramétricos o no paramétricos.

Para el análisis de correlación entre métodos de medida, se empleó test de regresión lineal. Los datos se expresan con el valor de R^2 y el nivel de significación estadística para dicha correlación.

En cuanto al análisis de la variabilidad tensional con el daño de órgano diana, primero se analizó la asociación existente mediante estadística univariante, efectuando test de X^2 de Pearson y análisis de correlación de Pearson en caso de que las variables se ajustaran a una distribución normal, y de Spearman si presentaban una distribución no normal. En segundo lugar, se valoró la relación de dependencia que posee la variabilidad para la existencia de cada daño de órgano diana de manera independiente a la media tensional absoluta.

Para ello, si las variables fueron continuas se estudió con regresión lineal múltiple, comenzando con el modelo saturado sin interacciones. Posteriormente, en steps backwards se fueron quitando las variables con menor P , hasta quedarnos solamente con las que tienen $P < 0.01$, condicionado al efecto de control del resto de las que permanecen en el modelo, pero dejando siempre las medias y sistólica y diastólica.

En el caso de que se estudiara la relación entre un variable dicotómica dependiente y sus posibles predictores, dicotómicas o continuos, se estudió con regresión logística múltiple, también comenzando con el modelo saturado sin interacciones y en steps backwards se fueron quitando las variables con menor P, hasta quedarnos solamente con las que tienen $P < 0.01$, condicionado al efecto de control del resto de las que permanecen en el modelo, pero dejando siempre las medias sistólica y diastólica.

4. Resultados

1 – MUESTRA

Se incluyeron 108 pacientes entre Abril de 2012 y Diciembre 2014, reclutados en los centros de Salud Virgen de la Caridad e Isaac Peral de Cartagena. Toda la muestra cumplió todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito.

Completaron el estudio 104 pacientes (96,3%). 4 pacientes no siguieron adecuadamente las directrices del estudio, por lo que no se incluyeron en el análisis final. En 2 no se recogieron de forma adecuada las mediciones del AMPA, en 1 no se rellenó adecuadamente las mediciones en consulta, y 1 no acudió a consulta en las citas preparadas.

El cumplimiento del protocolo en la totalidad de los pacientes incluidos fue satisfactorio, se realizaron correctamente tanto las pruebas dependientes de los centros de salud (medición de presión arterial clínica, AMPA, MAPA, analítica, ECG, ITB) como las hospitalarias (ecocardiograma, ecografía carotídea, medición de la VOP). Las pruebas finalizaron en Diciembre del 2014.

2 – CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.

2.1 – Edad y Sexo

De los 104 pacientes incluidos en la muestra, la edad media fue 66,5, con una desviación estándar de 7,7 años. La moda fue 67 años, la edad mínima 50 y la máxima 80. La distribución se ajustó a la normalidad. Un total de 61 (58,7%) fueron varones, mientras que 43 (41,3%) fueron mujeres.

Tabla 8 – Edad de la muestra.

Variable	Media	Desviación Estándar	Moda	Mínimo	Máximo
Edad	66,5	7,7	67	50	80

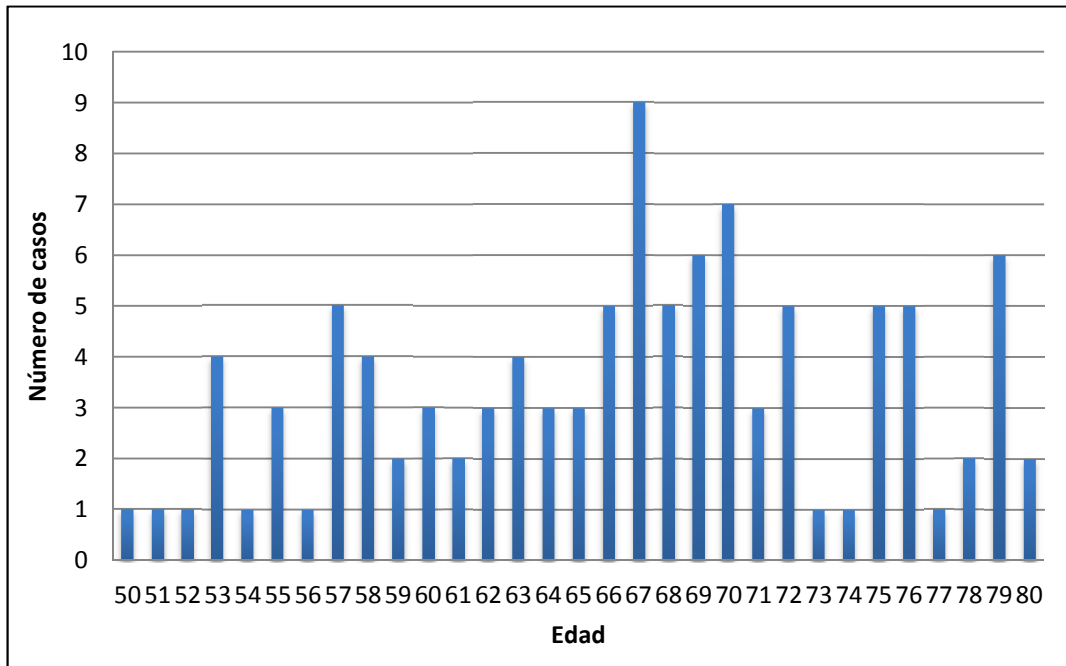


Figura 16 – Edad, histograma de frecuencias.

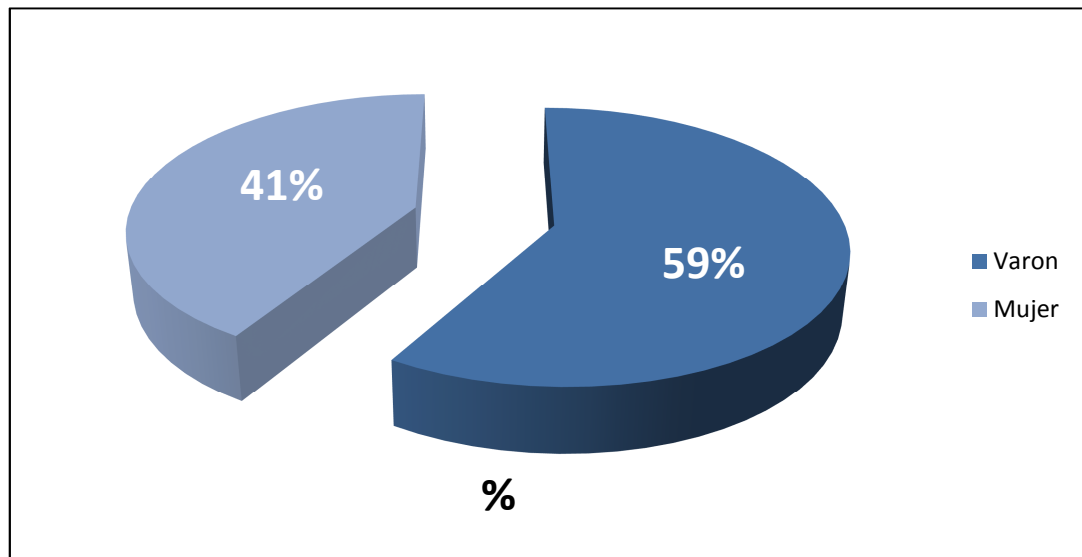


Figura 17 – Distribución de la muestra por sexo

2.2 – Variables antropométricas

2.2.1 – Peso

El peso medio de la muestra fue 80,37 Kg, con desviación estándar de 13,52 Kg, en varones 85,92 \pm 12,57 Kg y en mujeres 72,09 \pm 10,58 Kg.

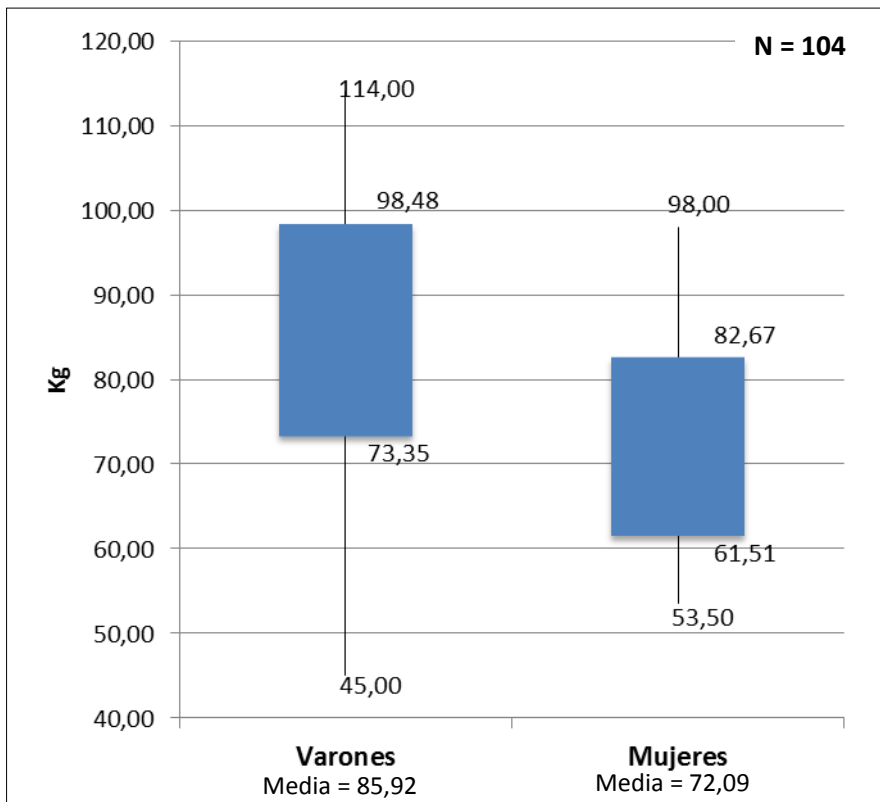


Figura 18 – Peso (Kg) de la muestra por sexo, desviación estándar y rango.

2.2.2 – Talla

La talla media objetivada fue de 1,64 m, con una desviación estándar de 0,10 m. En varones fue de 1,7 \pm 0,07 m, en mujeres 1,55 \pm 0,06 m.

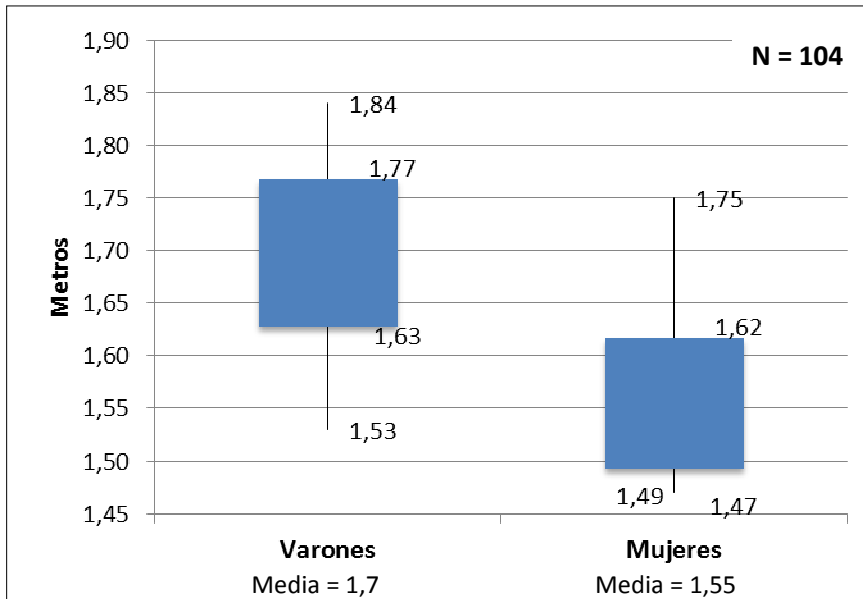


Figura 19 – Talla (m) de la muestra por sexo, desviación estándar y rango.

2.2.3 – Índice de masa corporal.

Entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular que se investigaron, el IMC de la muestra fue $29,81 \pm 4,06$ Kg/m², sin diferencia por sexos.

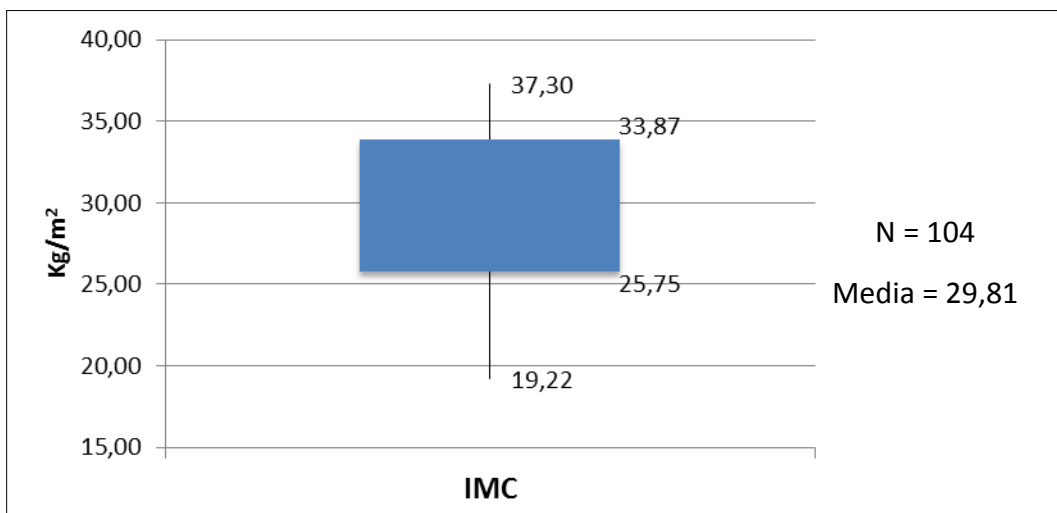


Figura 20 – IMC de la muestra, desviación estándar y rango. IMC: índice de masa corporal

Si se categorizan los resultados según el IMC, se comprueba que 16 pacientes (15,4%) presentaron normopeso. Sin embargo, en 35 (33,7%) se detectó sobrepeso, en 46 (44,2%) obesidad grado I y en 7 (6,7%) obesidad grado II.

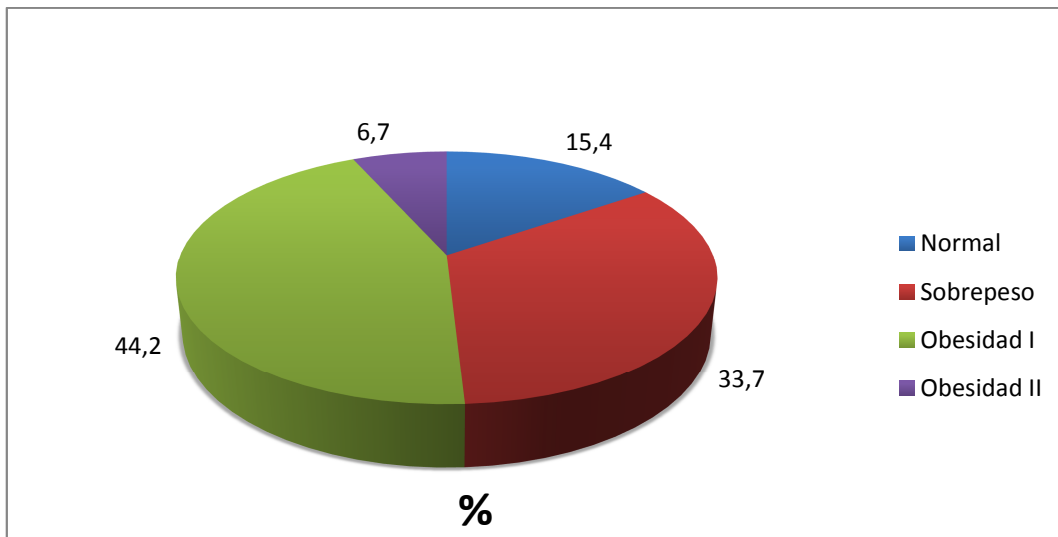


Figura 21 – Distribución de la muestra por IMC categorizado en porcentaje.

2.2.4 – Perímetro de cintura.

El perímetro de cintura medio fue $100,78 \pm 11,58$ cm. Se objetivó en varones una media de $103,25 \pm 10,34$ cm, y en mujeres $97,36 \pm 12,47$.

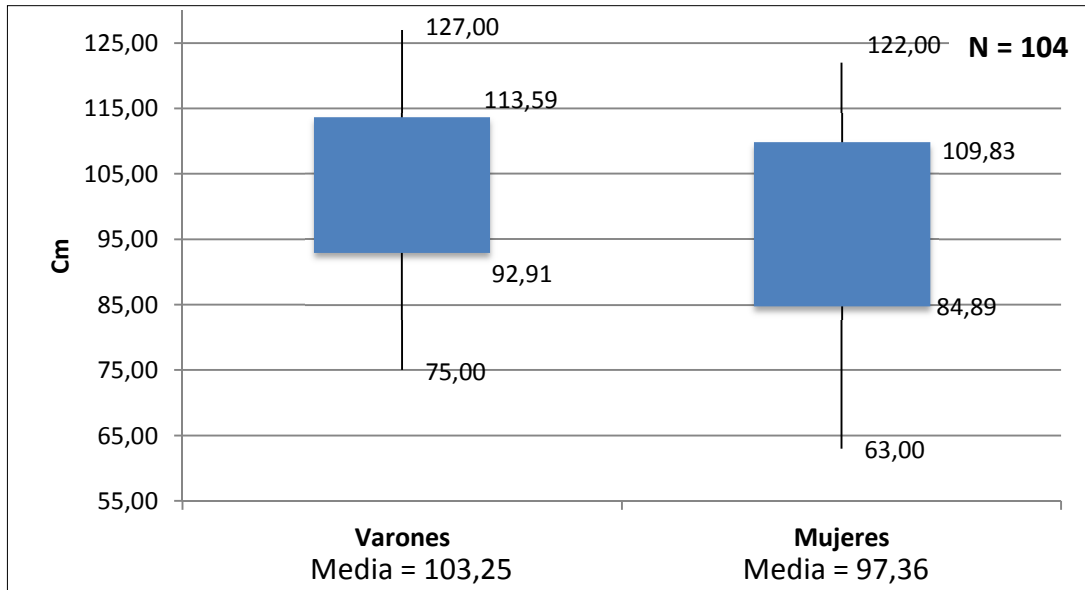


Figura 22 – Perímetro cintura (cm) por sexo, desviación estándar y rango.

2.3 – Comorbilidad

2.3.1 – Diabetes Mellitus

De entre los pacientes incluidos, estaban previamente diagnosticados de Diabetes Mellitus 27 pacientes (26%).

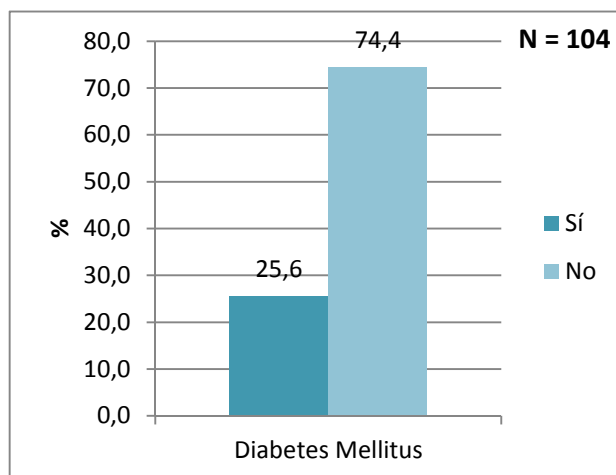


Figura 23 – Diabetes Mellitus (%), frecuencia en la muestra.

2.3.2 – Tabaquismo

Eran fumadores activos en el momento del estudio 15 pacientes (14,4%). Habían dejado de fumar 38 participantes (36,5%).

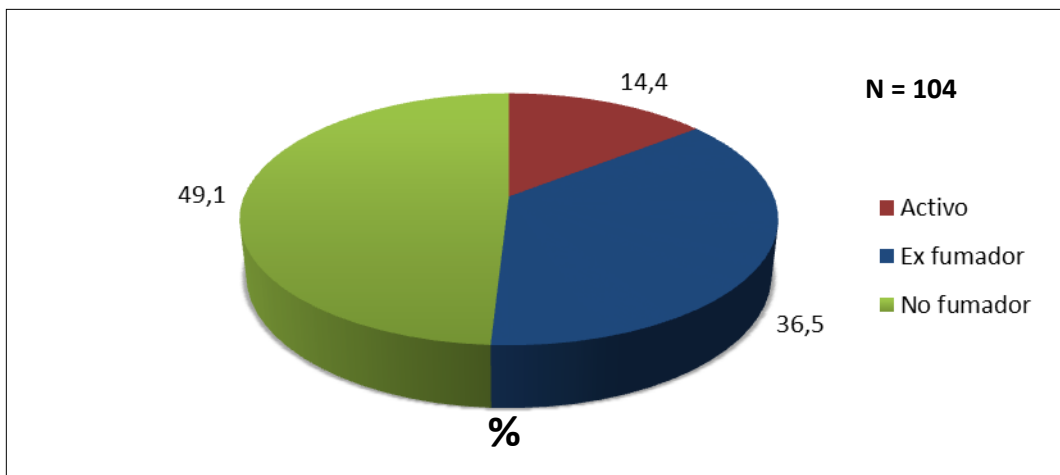


Figura 24 – Tabaquismo (%), frecuencia en la muestra.

2.3.3 – Hábito alcohólico

Al reclutamiento, cumplían criterios de bebedor activo 13 pacientes (12,5%).

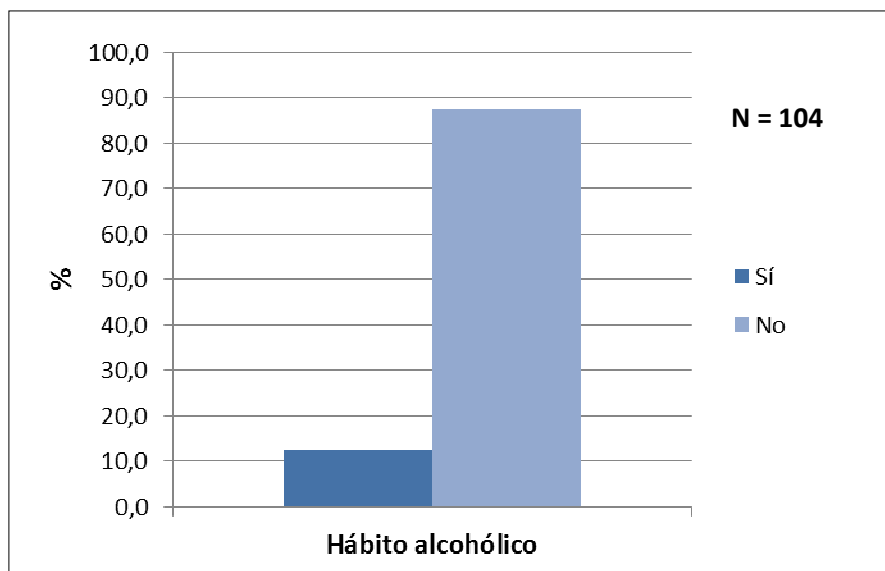


Figura 25 – Hábito alcohólico (%), frecuencia en la muestra.

2.3.4 – Año de diagnóstico de HTA.

En el momento del reclutamiento para el estudio, el tiempo medio que había pasado desde el diagnóstico de HTA fue de $11,86 \pm 5,44$ años, con un rango de 5 a 32 años.

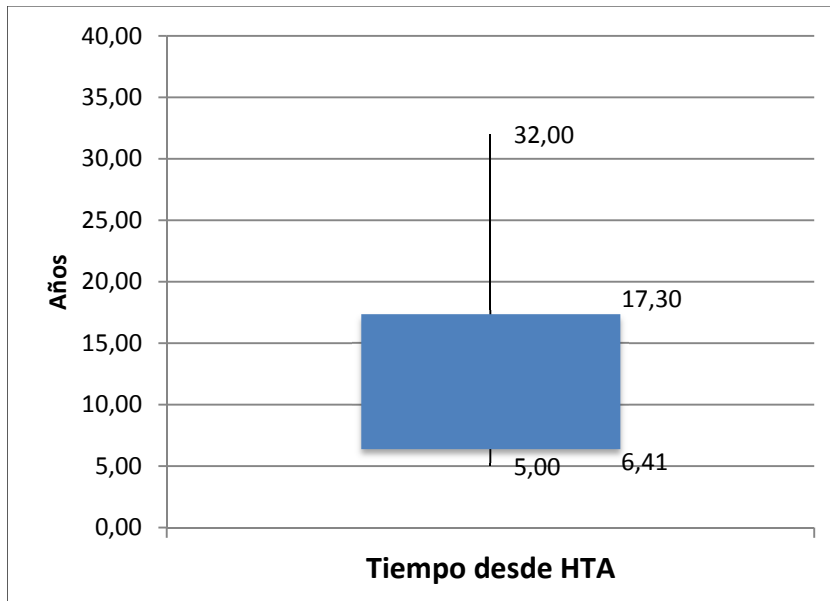


Figura 26 – Tiempo, en años, desde el diagnóstico de HTA hasta la inclusión en el estudio.

2.4 – Enfermedad cardiovascular conocida.

En el CRD se registró, tal y como se ha señalado, la prevalencia de eventos cardiovasculares previo a la puesta en marcha de los exámenes complementarios. Al ser incluidos en el estudio, habían sufrido un evento coronario 11 pacientes (10,6%), mientras que 5 pacientes habían presentado un accidente cerebrovascular (4,8%) y habían sido diagnosticados de insuficiencia cardiaca (en un ingreso hospitalario o de manera ambulatoria) 4 pacientes (3,8%). El diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica se encontraba presente en 3 pacientes (2,9%).

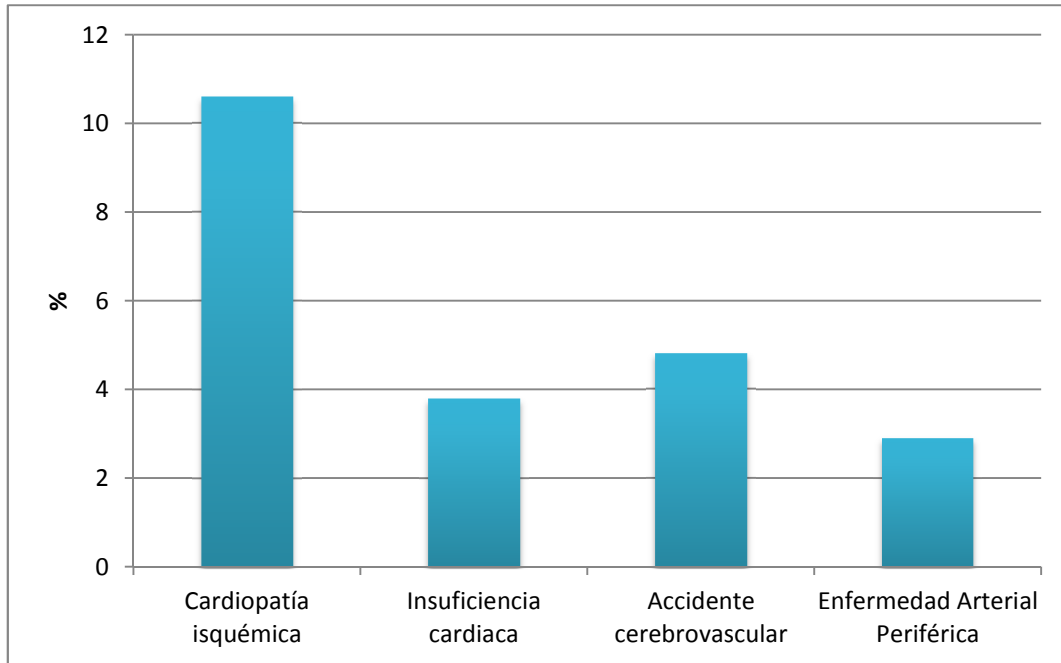


Figura 27 – Frecuencia de enfermedad cardiovascular conocida (%) en la muestra.

2.5 – Tratamiento antihipertensivo

En cuanto al tratamiento antihipertensivo de los participantes, se confirmó el uso de diuréticos en 53 pacientes (51%). Un total de 45 (43,3%) tomaban betabloqueantes habitualmente. Calcioantagonistas era tratamiento diario de 37 (35,6%), mientras que consumían IECAs 13 (12,5%) y ARA II 74 (71,2%). 11 pacientes (10,6%) alfabloqueantes. Otros tipos de fármacos antihipertensivos, como simpaticolíticos de acción central (1 paciente, 1%) o Inhibidores directos de la renina (1 paciente, 1%) eran tratamientos menos habituales. En el total de la muestra, 32 participantes (30,1%) consumían dos fármacos antihipertensivos diariamente, mientras que otros 43 (41,3%) tomaban tres o más fármacos de forma crónica.

Tabla 9 – Tratamiento antihipertensivo, frecuencia en la muestra.

Tratamiento antihipertensivo	N	Porcentaje
Diuréticos	53	51
Betabloqueantes	45	43,3
Calcioantagonistas	37	35,6
IECA	13	12,5
ARA II	74	71,2
Alfabloqueantes	11	10,6
Simpaticolíticos. Acción Central	1	1
Inhibidores. Directos Renina	1	1

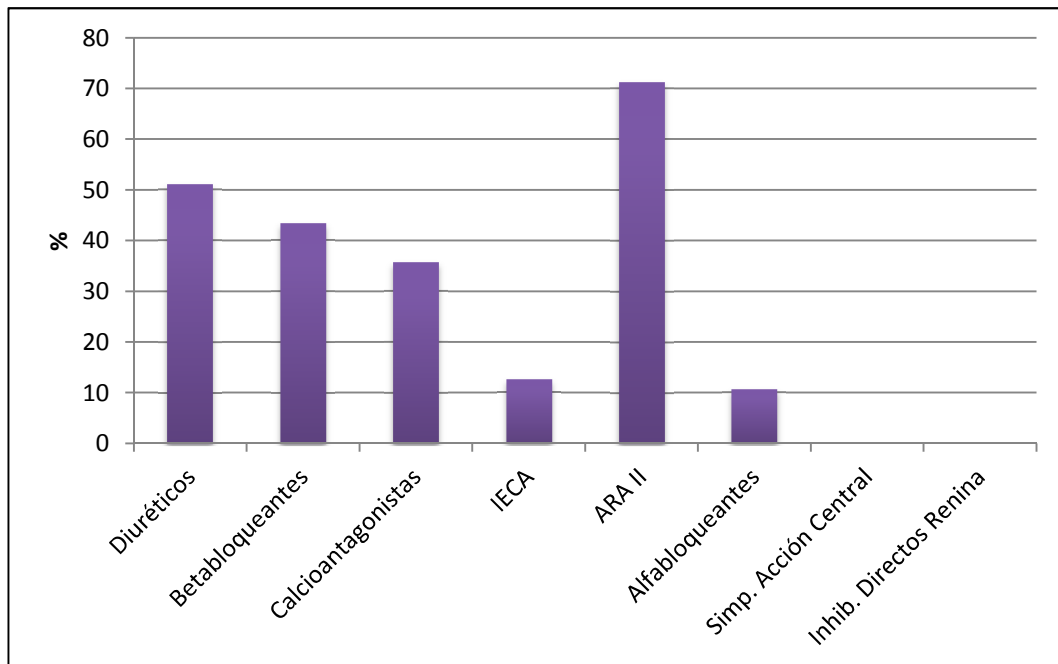


Figura 28 – Tratamiento antihipertensivo (%) en la muestra.

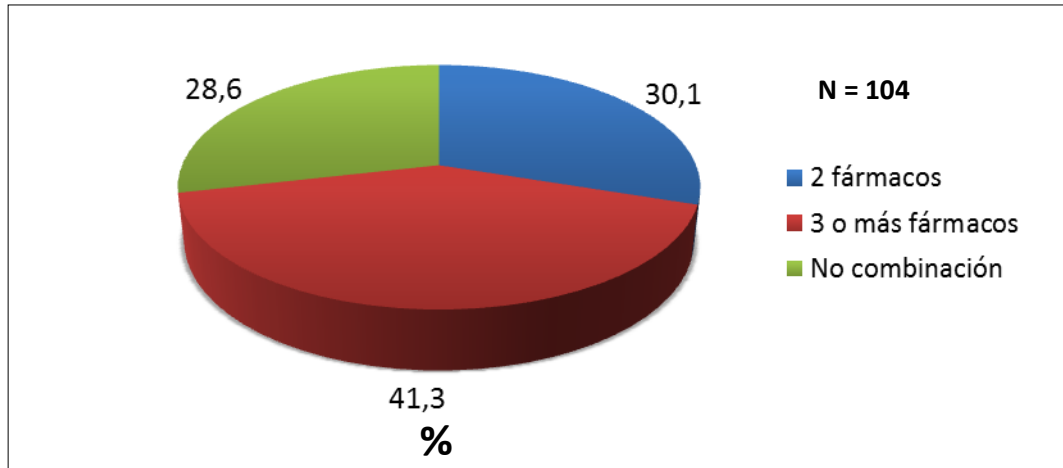


Figura 29 – Proporción de tratamiento combinado (%) en la muestra.

2.6 – Glucemia y perfil lipídico

En la analítica basal practicada al 100% de la muestra, se obtuvieron los siguientes resultados: la media de glucosa fue $107,5 \pm 25,4$ mg/dL. En cuanto al perfil lipídico, se objetivó una media de colesterol total de $189,7 \pm 33$ mg/dL, de HDL $54,9 \pm 13,4$ mg/dL, un promedio de LDL de $106,9 \pm 30,1$ mg/dL y un valor medio de triglicéridos de $139,9 \pm 79,7$ mg/dL.

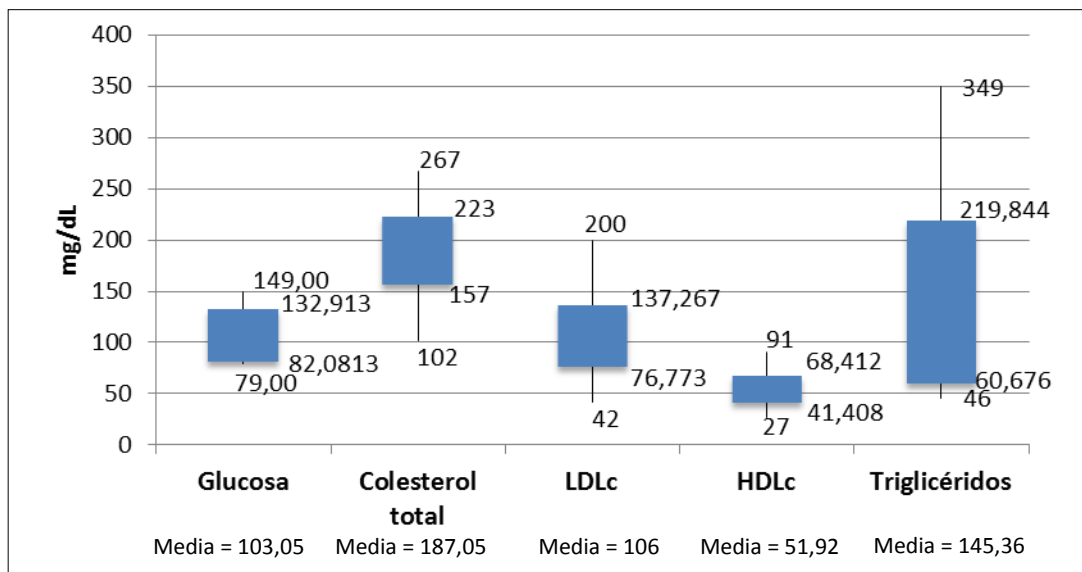


Figura 30 – Glucemia y perfil lipídico en la muestra, desviación estándar y rango

2.7 – Función renal

La creatinina estimada fue de $0,89 \pm 0,3$ mg/dL, y la urea de $42,4 \pm 13,8$ mg/dL. El FGe medio calculado mediante MDRD por método IDMS fue $87,2 \pm 23,5$ mL/min/1.73m². En la analítica de orina la mediana de cociente albúmina/creatinina fue 4,6 mg/g.

Tabla 10 – Función renal de la muestra

Función renal	Media	Desviación Estándar
Creatinina, mg/dL	0,89	0,3
Urea, mg/dL	42,4	13,8
MDRD, mL/min/1.73m ²	87,2	23,5

Función renal	Mediana	Rango Intercuartílico
Albúmina/Creatinina, mg/g	4,6	13,4

Según la estimación de la función renal por la fórmula MDRD, la presencia de insuficiencia renal de estadio 3 o más se encontraba en 12 pacientes (11,5%). Se detectó microalbuminuria en 16 casos (15,4%), atendiendo al cociente albúmina/creatinina.

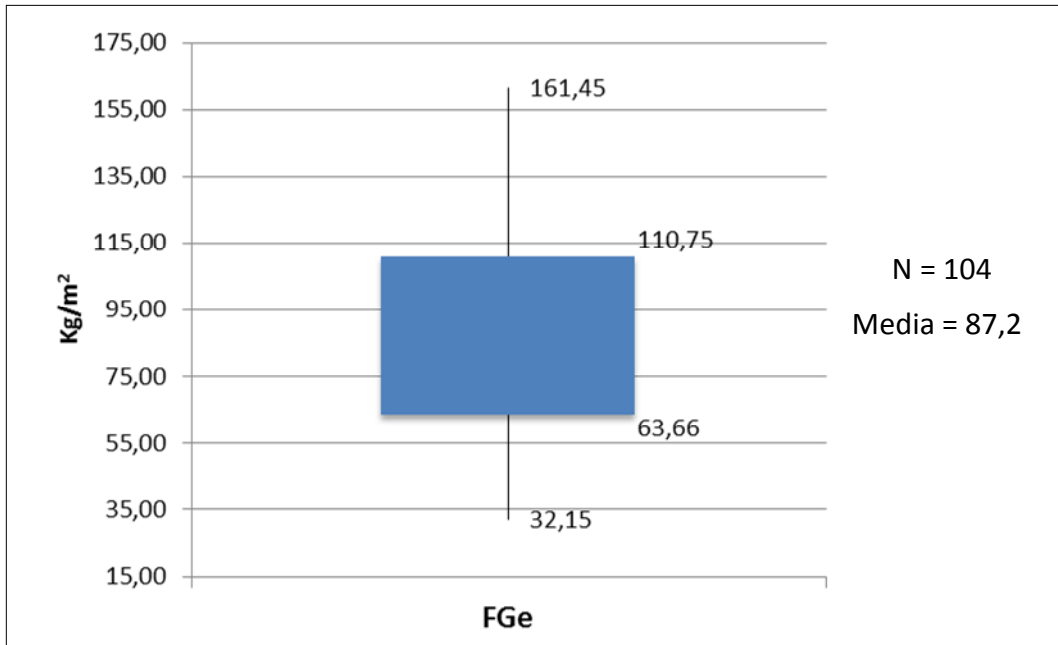


Figura 31 – Filtrado glomerular estimado por MDRD, desviación estándar y rango. FGe: filtrado glomerular estimado.

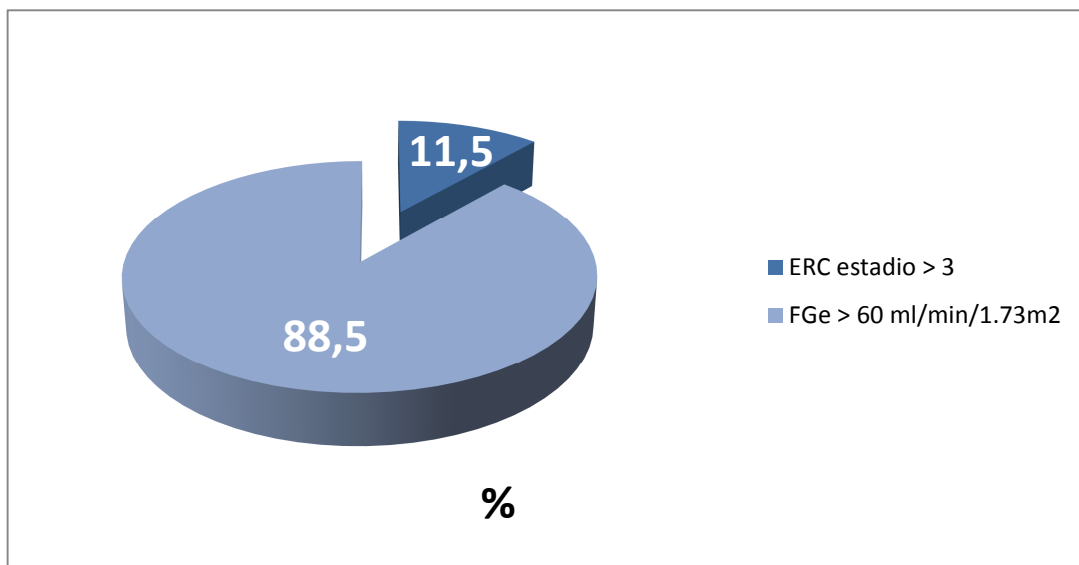


Figura 32 – Proporción de enfermedad renal crónica estadio 3 en la muestra. ERC: enfermedad renal crónica. FGe: filtrado glomerular estimado.

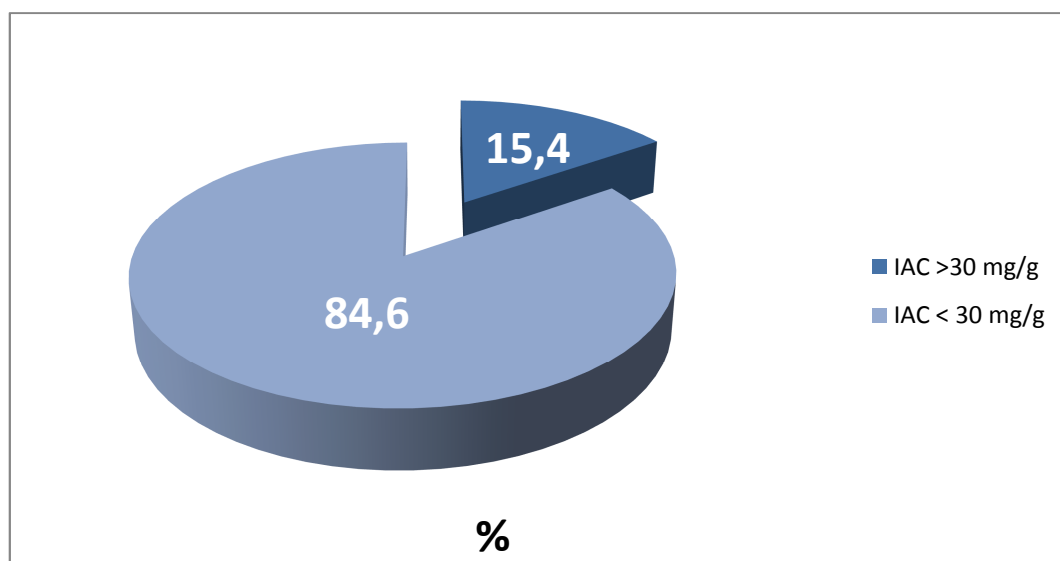


Figura 33 – Proporción de Índice Albúmina-Creatinina patológico en la muestra. IAC: índice albúmina-creatinina.

2.8 – Otras variables

La media de TSH en la muestra fue de 2,15 UI/mL, con una desviación estándar de 1,49 UI/mL.

Tabla 11 – TSH de la muestra.

Perfil tiroideo	Media	Desviación Estándar
TSH, UI/mL	2,15	1,49

2.9 – Hipertrofia ventricular izquierda

La valoración de HVI en el ECG resultó no interpretable, por bloqueo de rama o estimulación por marcapasos en 7 pacientes (6,7%), mientras que no se pudieron obtener medidas fiables del grosor parietal ventricular por ecocardiograma en 3 pacientes (2,9%) por deficiente ventana. Ningún paciente cumplía criterios de Sokolow-Lyon por ECG de HVI, mientras que 8 (7,7%) cumplían criterios de Cornell. Sin embargo, en ningún paciente se detectó un producto mayor de 2440 según el producto de Cornell. La media de la masa del

ventrículo izquierdo indexada por superficie corporal fue $97,65 \pm 27,1$ g/m² en varones y de $80 \pm 18,1$ g/m² en mujeres. Según parámetros ecocardiográficos, cumplían criterios de HVI 23 pacientes (22,1%).

Figura 34 – Índice de masa ventricular estimada por ecocardiografía en varones y mujeres, desviación estándar y rango

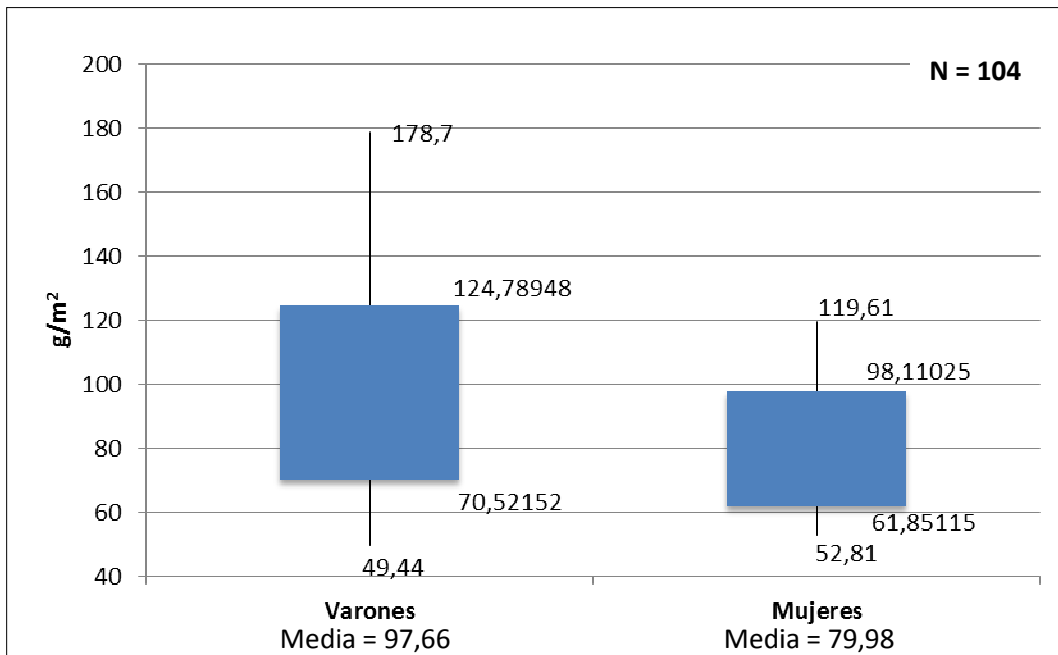


Tabla 12 – Determinación de HVI según parámetros por ECG y ecocardiograma.

Criterio de HVI	Cumple criterio	No cumple criterio
Sokolow-Lyon, n (%)	0	97 (93,3)
Cornell, n(%)	8 (7,7)	89 (85,6)
Producto de Cornell, n (%)	0	97 (93,3)
Masa Ecocardiograma indexada, n(%)		23 (22,1) 78 (75)

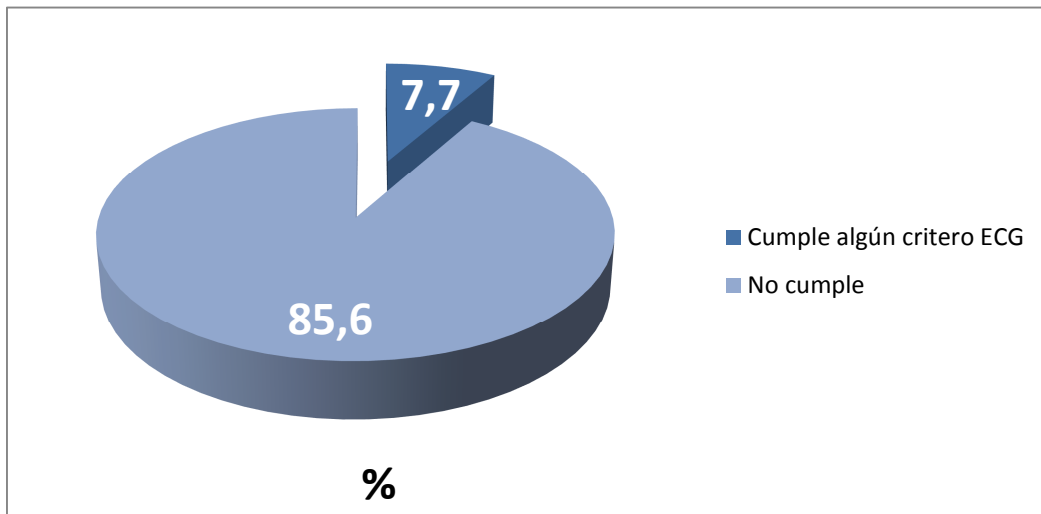


Figura 35 – Proporción de HVI según algún criterio de ECG en la muestra.

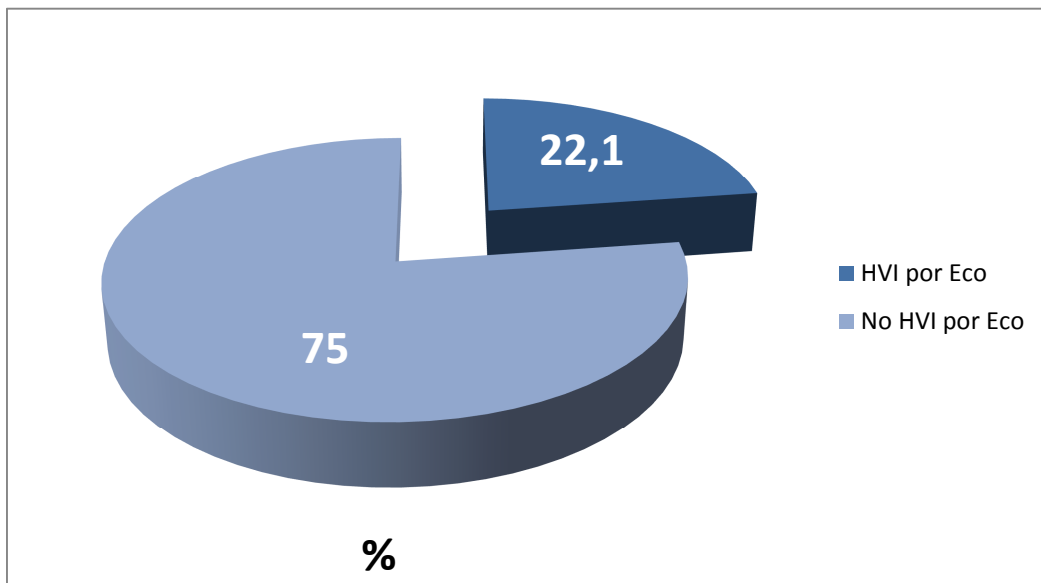


Figura 36 – Proporción de HVI según ecocardiograma en la muestra. HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

2.10 – Enfermedad arterial

En todos los participantes se obtuvieron determinaciones sugestivas de enfermedad arterial, tanto en el árbol arterial periférico (ITB) como central (VOP) o ramas centrales (ecografía carotídea). El ITB medio fue $1 \pm 0,2$. Cumplieron

criterios de arteriopatía periférica leve (ITB 0,7-0,9) 25 pacientes (24%). Ningún paciente presentó arteriopatía periférica moderada o severa según el ITB.

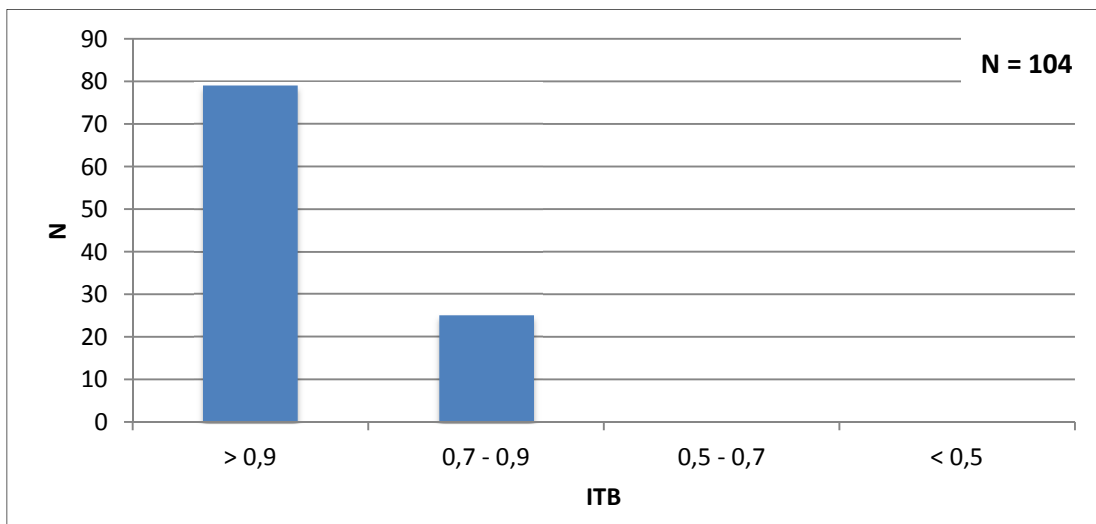


Figura 37 – Clasificación de la muestra por ITB categorizado. ITB: índice tobillo brazo.

La media de GIM presente en la muestra fue de $0,8 \pm 0,1$ mm. Se objetivó placa carotídea en 39 pacientes. En cómputo, la ecografía carotídea fue patológica ($>0,9$ mm o presencia de placa) en 43 casos (41,3%).

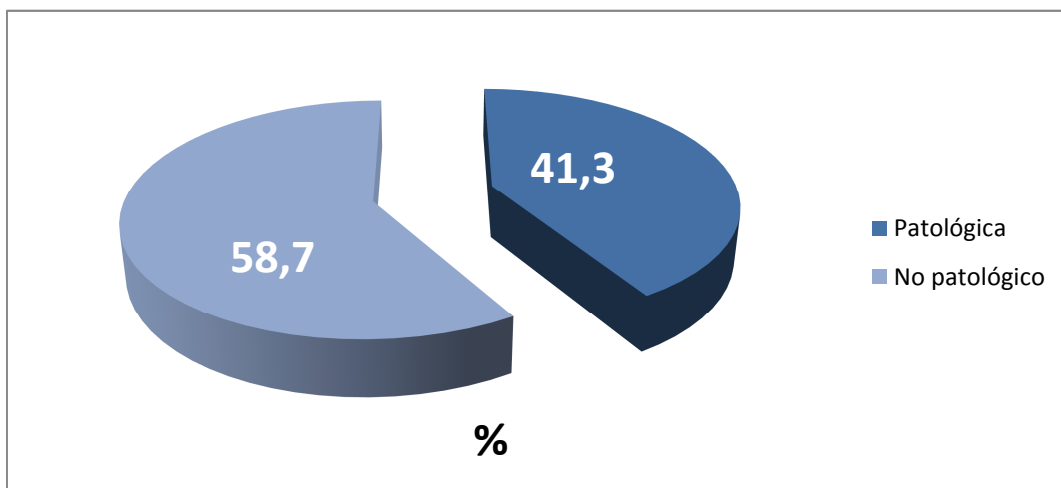


Figura 38 – Proporción de ecografía carotídea patológica (GIM $> 0,9$ mm y/o presencia de placa) en la muestra.

En cuanto a la VOP, se obtuvo un valor medio de $10,7 \pm 3$ m/s, siendo éste patológico (>10 m/s) en 47 pacientes (45,2%).

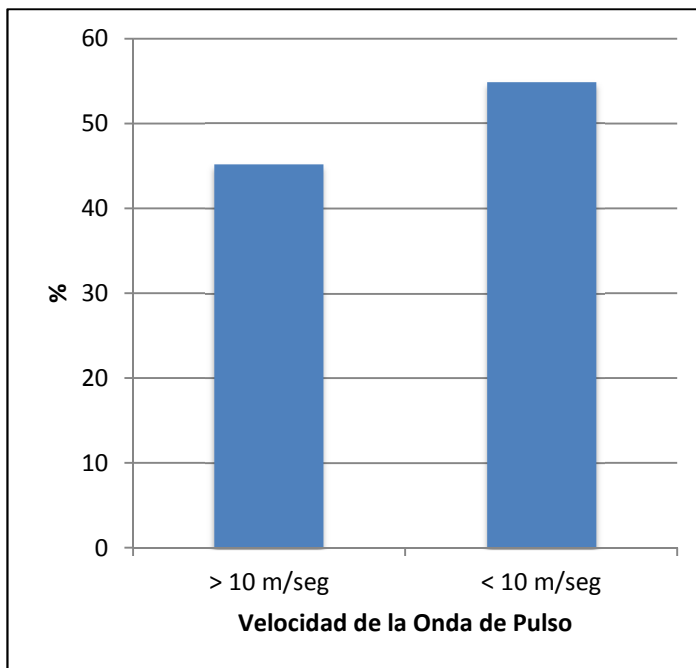


Figura 39 – Proporción de VOP patológica en la muestra.

Tabla 13 – Criterios de enfermedad arterial, media y desviación estándar.

Enfermedad arterial	Media	Desviación estándar
ITB	1	0,2
GIM, mm	0,8	0,1
VOP, m/seg	10,7	3

ITB: índice tobillo brazo; GIM: grosor íntima media; VOP: velocidad de la onda del pulso.

2.11 – Presión Arterial

En las mediciones de presión arterial obtenidas por seguimiento en consulta se obtuvo una PAS media de $133,6 \pm 14,3$ mm Hg y una PAD de $81 \pm 8,3$ mm Hg. Mediante AMPA, la PAS es $125,1 \pm 12,9$ mm Hg y la PAD $75 \pm 6,6$ mm Hg. La MAPA objetivó una PAS media de 24 horas de $124,9 \pm 13,6$ mm Hg, una PAS media diurna de $127 \pm 13,2$ mm Hg y una PAS nocturna de $120,2 \pm 16,2$ mm Hg. Para la PAD, la monitorización ambulatoria confirmó unos valores de $69,4 \pm 7,6$ mm Hg para 24 horas, $71,7 \pm 7,8$ mm Hg en mediciones diurnas y $65,4 \pm 8,9$ mm Hg durante la noche.

Tabla 14. Media y desviación estándar de la presión arterial, por los distintos métodos de la muestra.

Tensión arterial	Media	Desviación Estándar
PAS Consulta, mm Hg	133,6	14,3
PAD consulta, mm Hg	81	8,3
PAS AMPA, mm Hg	125,1	12,9
PAD AMPA, mm Hg	75	6,6
PAS MAPA 24h, mm Hg	124,9	13,6
PAD MAPA 24h, mm Hg	69,4	7,6
PAS diurna, mm Hg	127	13,2
PAD diurna, mm Hg	71,7	7,8
PAS nocturna, mm Hg	120,2	16,2
PAD nocturna, mm Hg	65,4	8,9

AMPA: Automedición de la presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

2.12 – Variabilidad de la presión Arterial

Como se describió en el apartado correspondiente, la variabilidad de la presión arterial se ha calculado en este trabajo de dos maneras (por varianza y por fórmula ARV), mediante tres métodos de medida, y también en función de diversos intervalos de tiempo. La tabla 15 compila las diferentes medidas de dispersión. La varianza se expresa como desviación estándar para facilitar su comprensión.

Tabla 15. Indicadores de variabilidad de la presión arterial determinados.

Método de medida	Variabilidad	Media (PAS/PAD), mmHg
Consulta	DE Intra-días	7,28 / 5,16
	ARV intra-días	7,34 / 4,74
	DE Entre-días	9,96 / 5,94
	ARV Entre-días	9,84 / 5,98
MAPA	DE de 24 horas	14,52 / 9,84
	DE diurna	14,07 / 9,35
	DE nocturna	11,85 / 8,35
AMPA	DE general	12,23 / 7,44
	ARV general	7,23 / 4,14
	DE Entre-turnos Amanecer	7,78 / 4,7
	ARV Entre-turnos Amanecer	7,64 / 4,36
	DE Entre-turnos Tarde	7,54 / 4,34
	ARV Entre-turnos Tarde	7,07 / 4,05
	DE Entre-turnos Noche	7,24 / 4,31
	ARV Entre-turnos Noche	6,96 / 4
	DE Entre-medias Amanecer	8,53 / 5,45
	ARV Entre-medias Amanecer	8,46 / 5,39
	DE Entre-medias Tarde	10,25 / 6,17
	ARV Entre-medias Tarde	9,44 / 5,89

	DE Entre-medias Noche	9,85 / 5,83
	ARV Entre-medias Noche	9,93 / 5,96
	DE Dentro-días	9,95 / 6,22
	ARV Dentro-días	11,4 / 5,17
	DE Entre-días	8,09 / 5,71
	ARV Entre-días	6,37 / 3,88

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; DE: desviación estándar; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

3 – CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS TENSIONALES OBTENIDOS POR DIFERENTES MÉTODOS DE MEDIDA DE PRESIÓN ARTERIAL.

3.1 – Correlación de medias tensionales

En el cálculo del valor medio de presión arterial por cada método de medida ocurre lo mismo que ya se ha comentado al respecto de la variabilidad tensional. Con cada método de medida se puede calcular el valor medio de la presión arterial de todas las medidas de presión arterial que éste realiza (Consulta: media consulta; AMPA: media general; MAPA: media 24 horas), o medias parciales en función de las estimaciones que se incluyan en la determinación (Capítulo 3, apartado 3.5). Al realizar la comparación de las medias tensionales “totales” de los distintos métodos de medida por análisis de regresión lineal, se obtuvo una correlación buena en todos los casos. Fueron mayores la correlación entre las medias tensionales entre la AMPA y la MAPA, con una R^2 de 0,45 para la diastólica, y entre las medias obtenidas por Consulta y AMPA, con un valor de R^2 de 0,43 para la sistólica (figura 42).

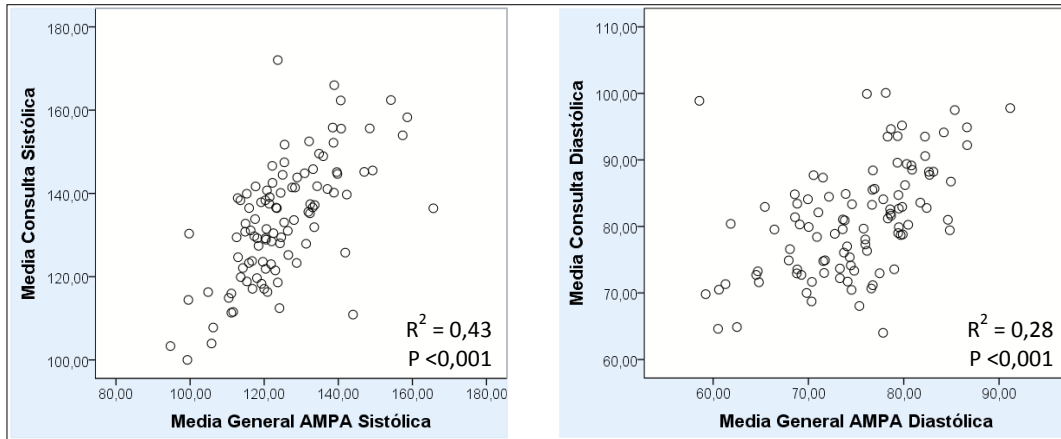


Figura 40 – Correlación de media tensional en Consulta con media general de AMPA (sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial.

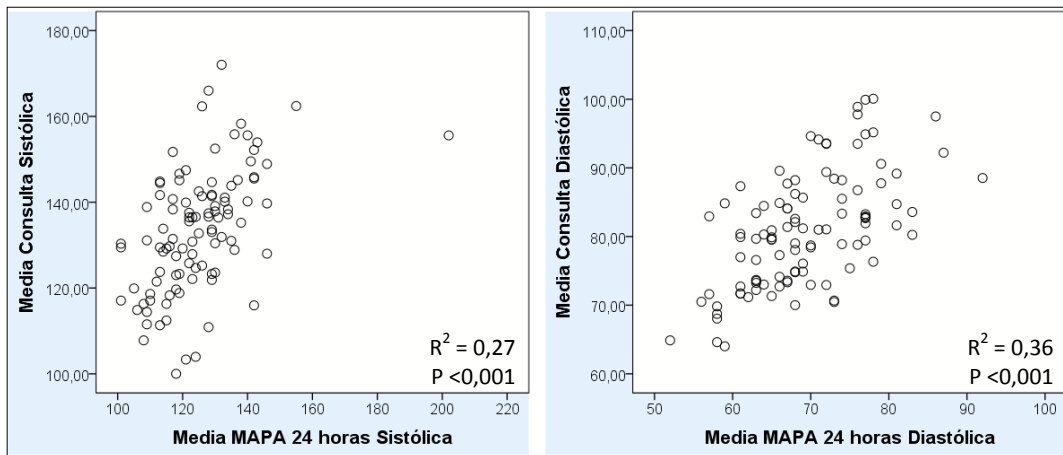


Figura 41 – Correlación de media tensional en Consulta con media de 24 horas en MAPA (sistólica y diastólica). MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

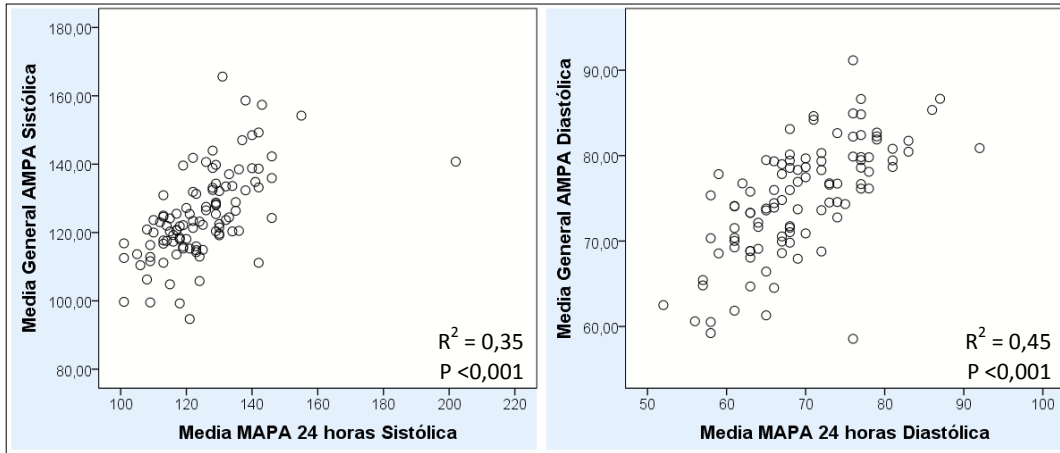


Figura 42 – Correlación de media general de AMPA con media tensional de 24 horas en MAPA (sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Con el objetivo de comparar medias más parecidas desde el punto de vista fisiológico, se efectuó una correlación entre medias tensionales parciales. El nivel de correlación fue, en global, bueno entre todas las correlaciones. Fue máxima la correlación entre la tensión arterial en consulta y la media de las fases Amanecer del AMPA, con un valor de R^2 de 0,45 (figura 43).

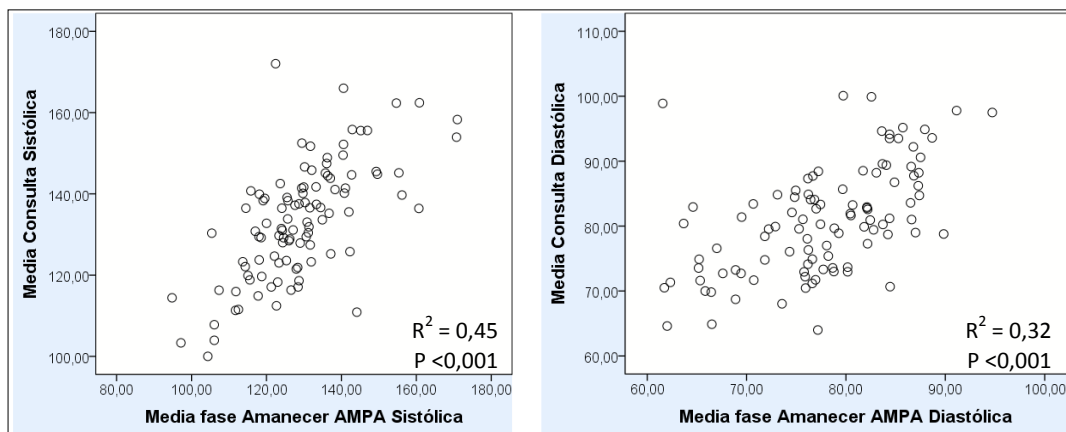


Figura 43 – Correlación de media tensional en Consulta con media tensional del amanecer de AMPA (sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial.

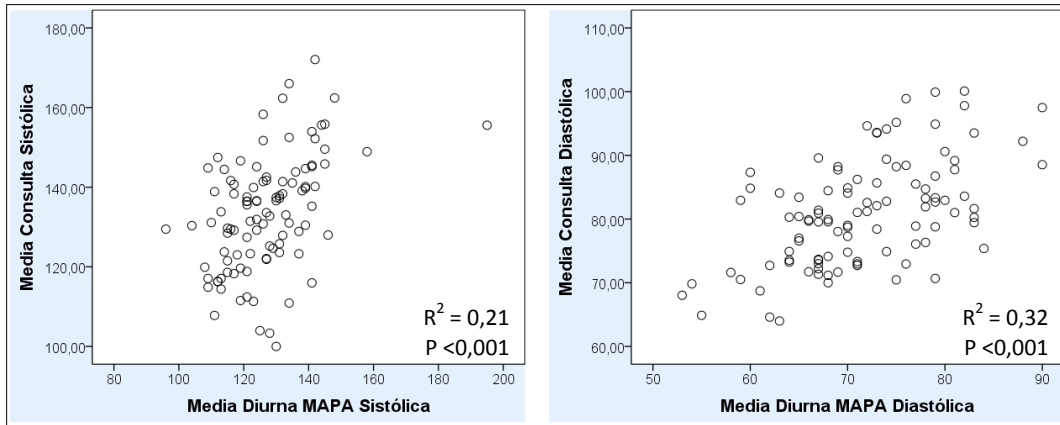


Figura 44 – Correlación de media tensional en Consulta con media tensional diurna del MAPA (sistólica y diastólica). MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

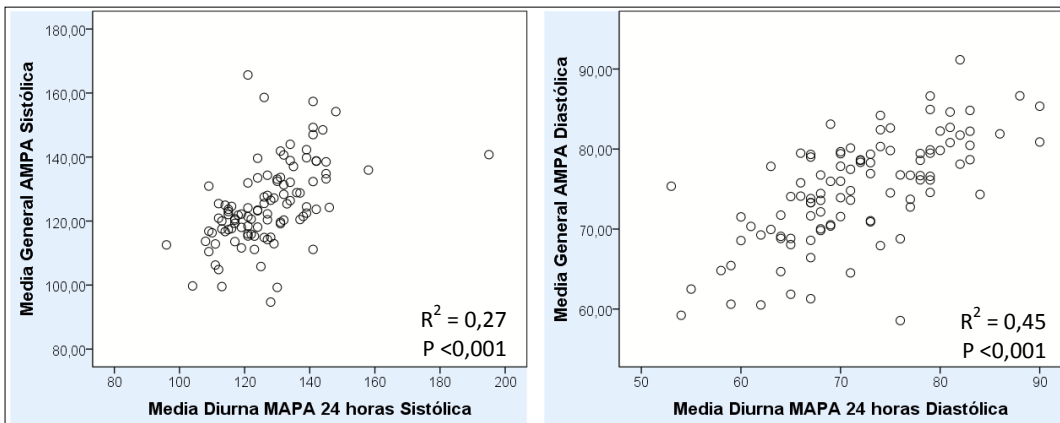


Figura 45 – Correlación de media tensional general de AMPA con media tensional diurna del MAPA (sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

3.2 – Correlación de variabilidad “principal” entre distintos métodos de medida.

Al igual que con las medias, se llevó a cabo un análisis mediante regresión lineal para estudiar la relación entre los distintos determinantes de variabilidad estimados por cada método. Se exponen a continuación los resultados al enfrentar los determinantes de variabilidad “principales” (Figura 14). Entre todas las parejas, el nivel de correlación fue inferior al encontrado con las medias tensionales, con un nivel de correlación máximo de R^2 de 0,17 entre variabilidad entre-días de consulta y general del AMPA (Figura 46). La correlación fue inexistente en la mayoría del resto de correlaciones calculadas.

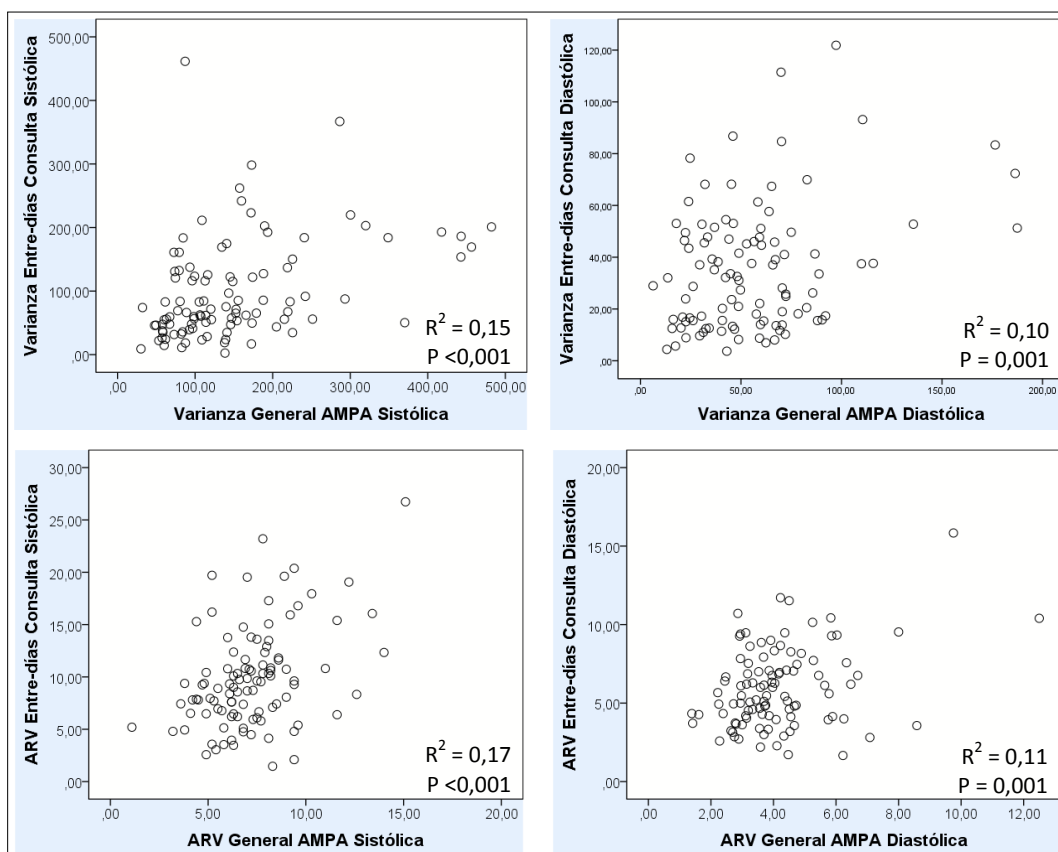


Figura 46 – Correlación de variabilidad entre-días de Consulta con variabilidad general de AMPA (Varianza y ARV; variabilidad sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

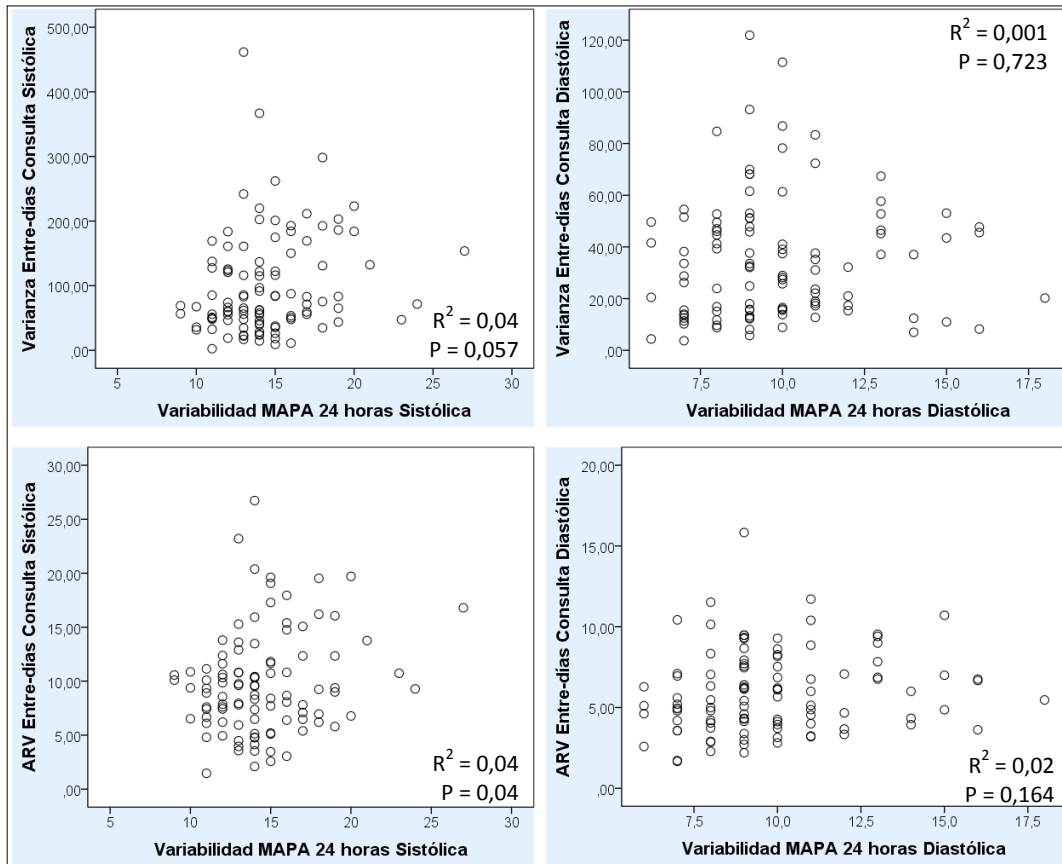


Figura 47 – Correlación de variabilidad entre-días de Consulta con varianza tensional de 24 horas de MAPA (Varianza y ARV para consulta; sistólica y diastólica). ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

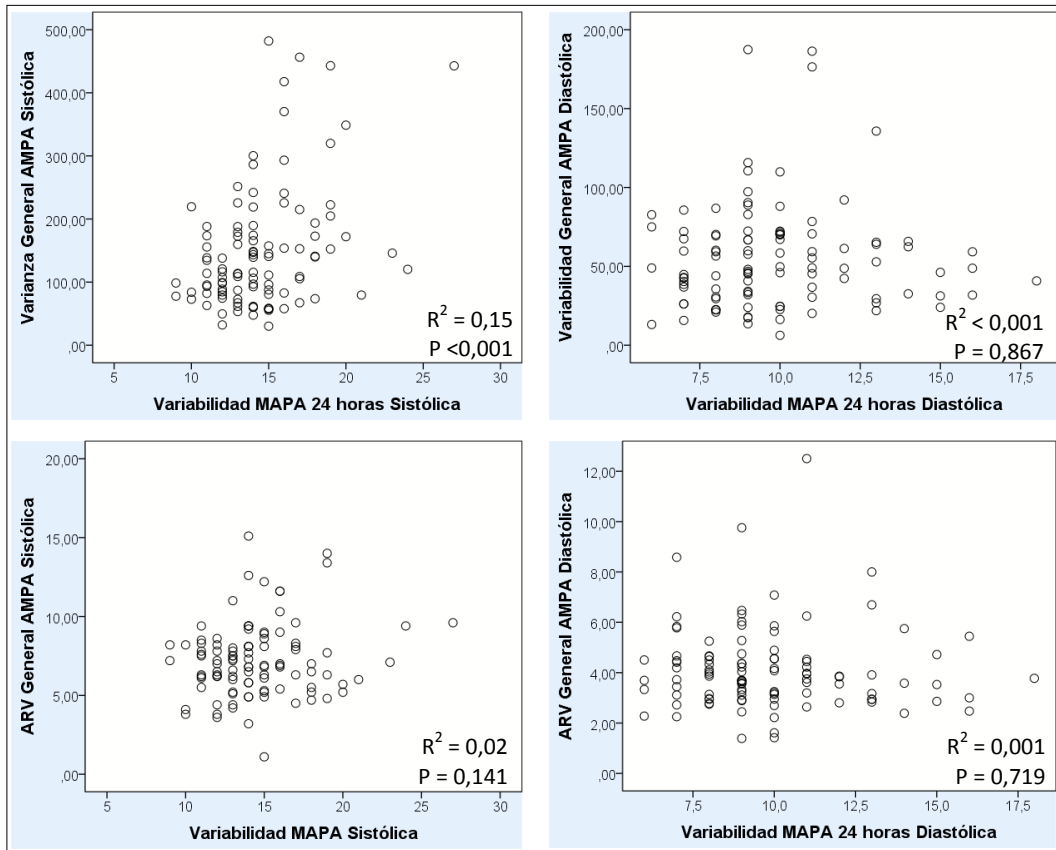


Figura 48 – Correlación de variabilidad general de AMPA con varianza tensional de 24 horas de MAPA (Varianza y ARV; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

3.3 – Correlación de variabilidades fisiológicamente similares entre distintos métodos de medida.

Se enfrentaron mediante test de regresión lineal las determinaciones de variabilidad parciales que fisiológicamente analizan periodos de tiempo similares. El nivel de correlación fue, en general, bajo o inexistente entre todas las confrontaciones. Las variabilidades que mejor correlacionaron fueron la variabilidad intra-días de consulta con la variabilidad entre-turnos de la fase amanecer del AMPA, con un nivel de R^2 modesto, de 0,22 (figura 50).

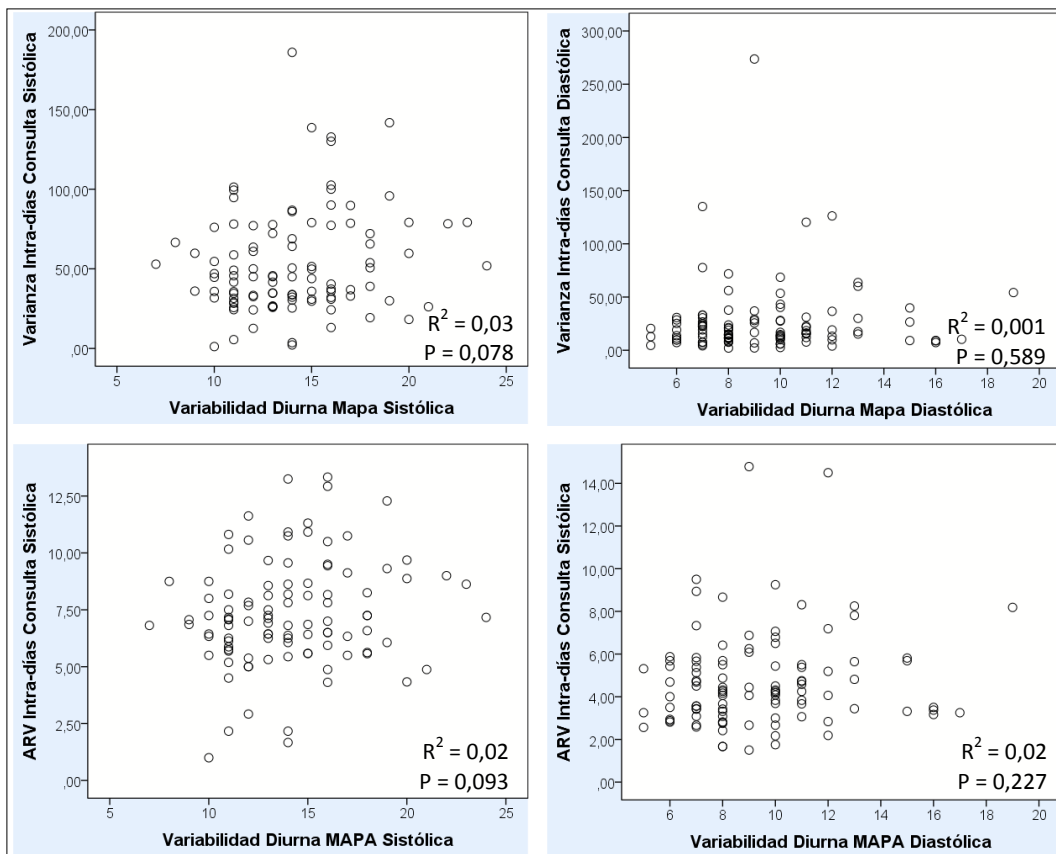


Figura 49 – Correlación de variabilidad intra-días de Consulta con la variabilidad diurna de MAPA (Varianza y ARV para consulta; sistólica y diastólica). ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

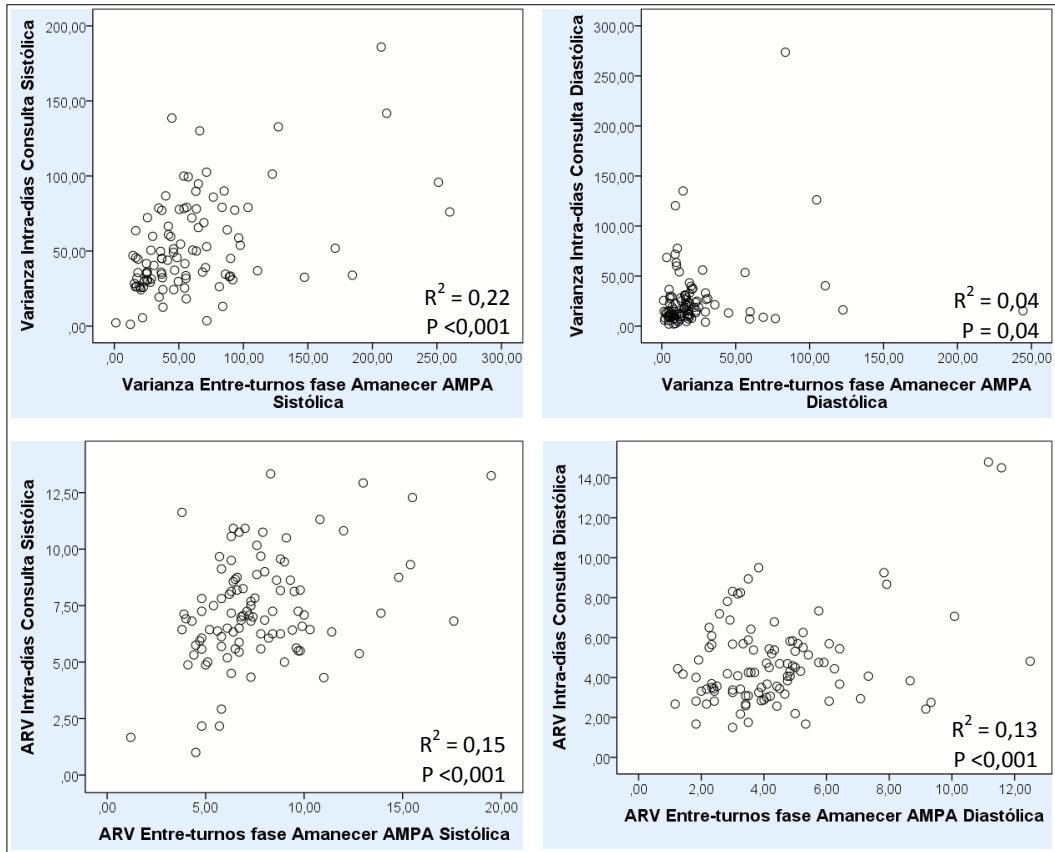


Figura 50 – Correlación de variabilidad intra-días de Consulta con la variabilidad entre-turnos del Amanecer de AMPA (Varianza y ARV; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

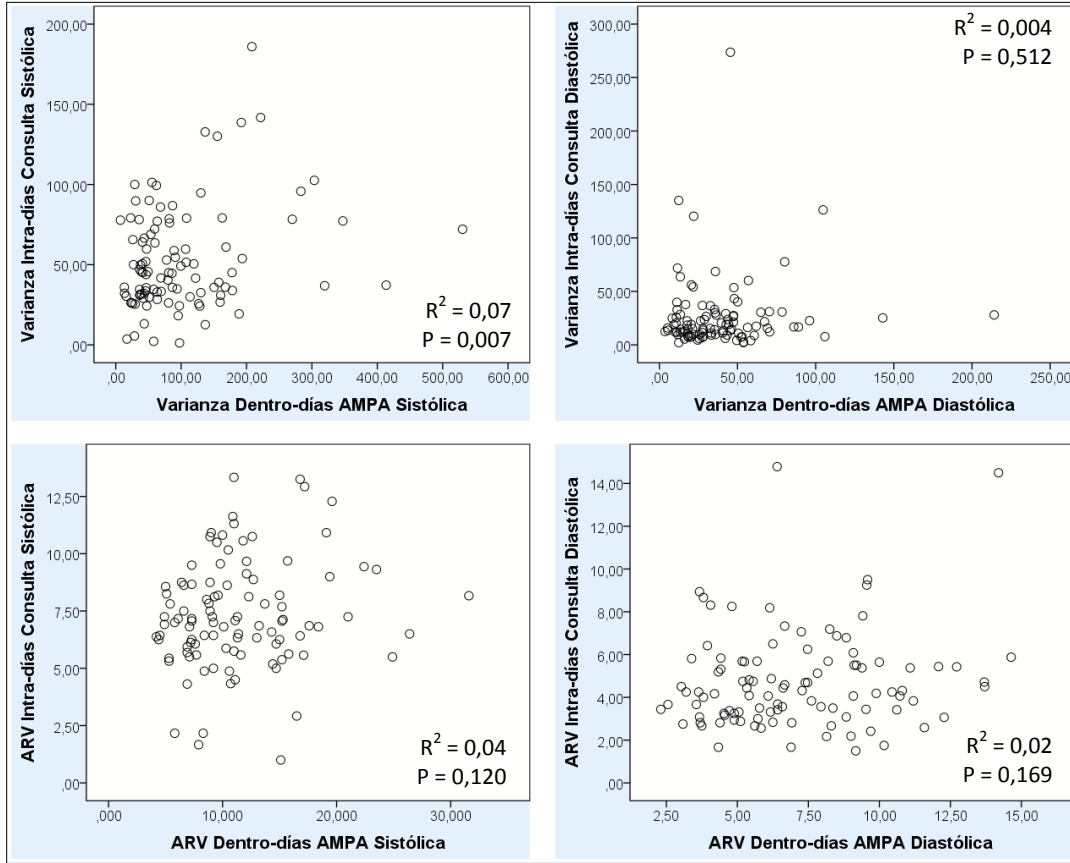


Figura 51 – Correlación de variabilidad intra-días de Consulta con la variabilidad dentro-días de AMPA (Varianza y ARV; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

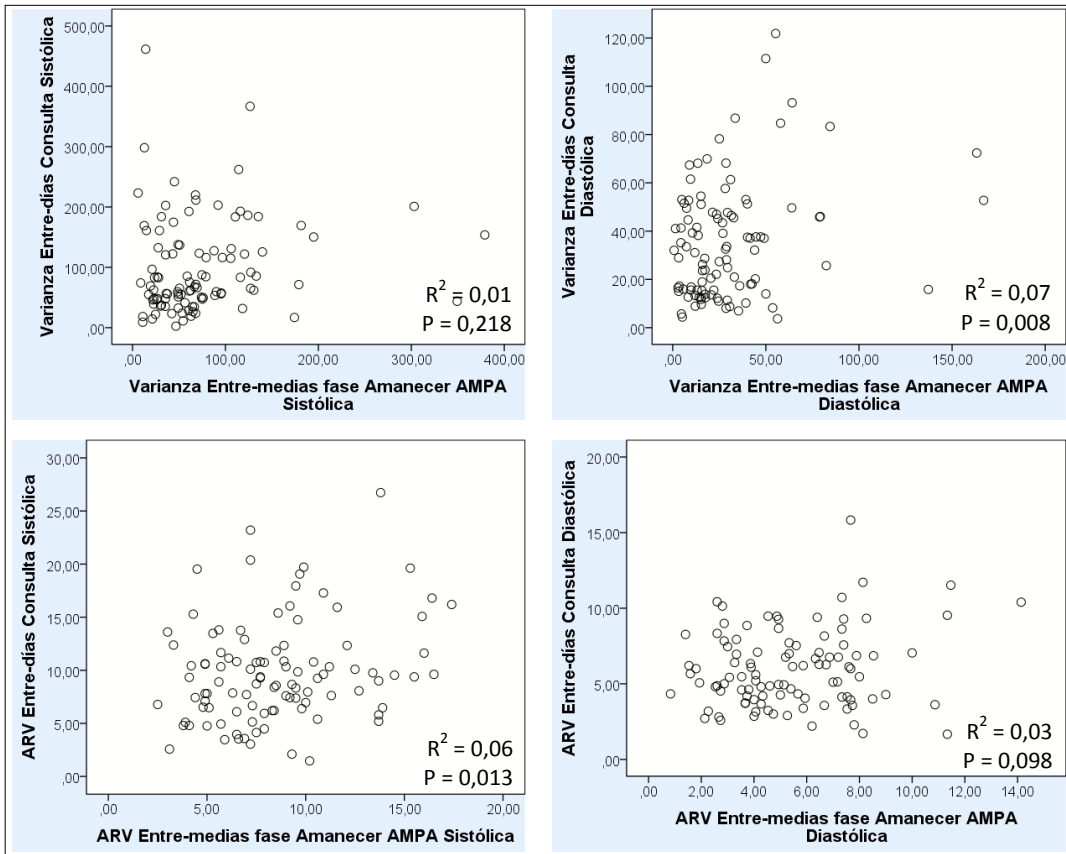


Figura 52 – Correlación de variabilidad entre-días de Consulta con la variabilidad entre-medias del Amanecer de AMPA (Varianza y ARV; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

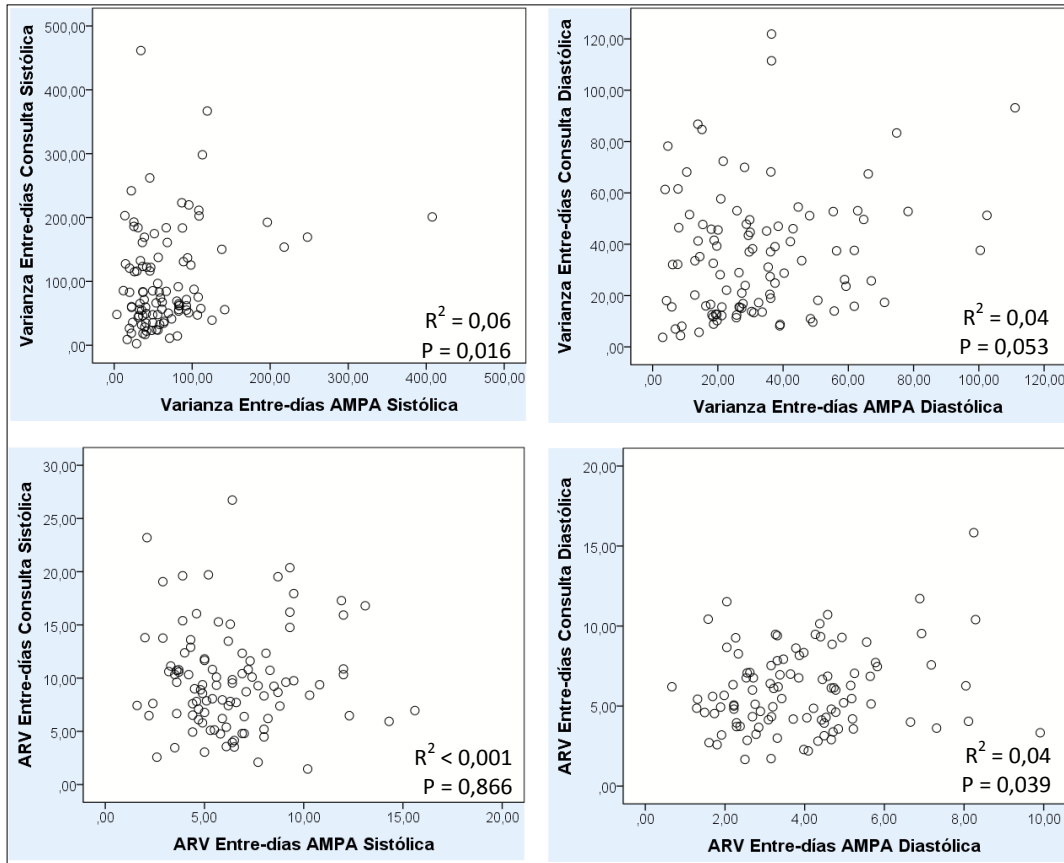


Figura 53 – Correlación de variabilidad entre-días de Consulta con la variabilidad entre-días del AMPA (Varianza y ARV; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

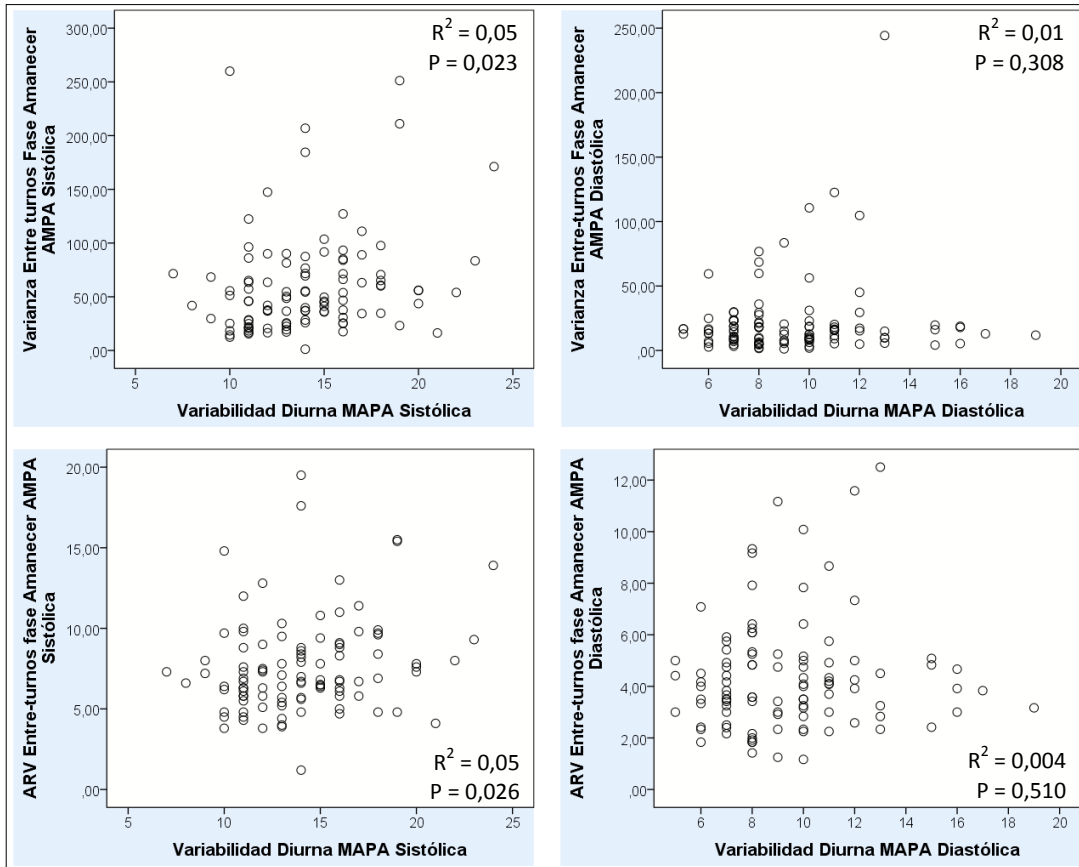


Figura 54 – Correlación de variabilidad entre-turnos de amanecer del AMPA con la variabilidad diurna del MAPA (Varianza y ARV para el AMPA; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

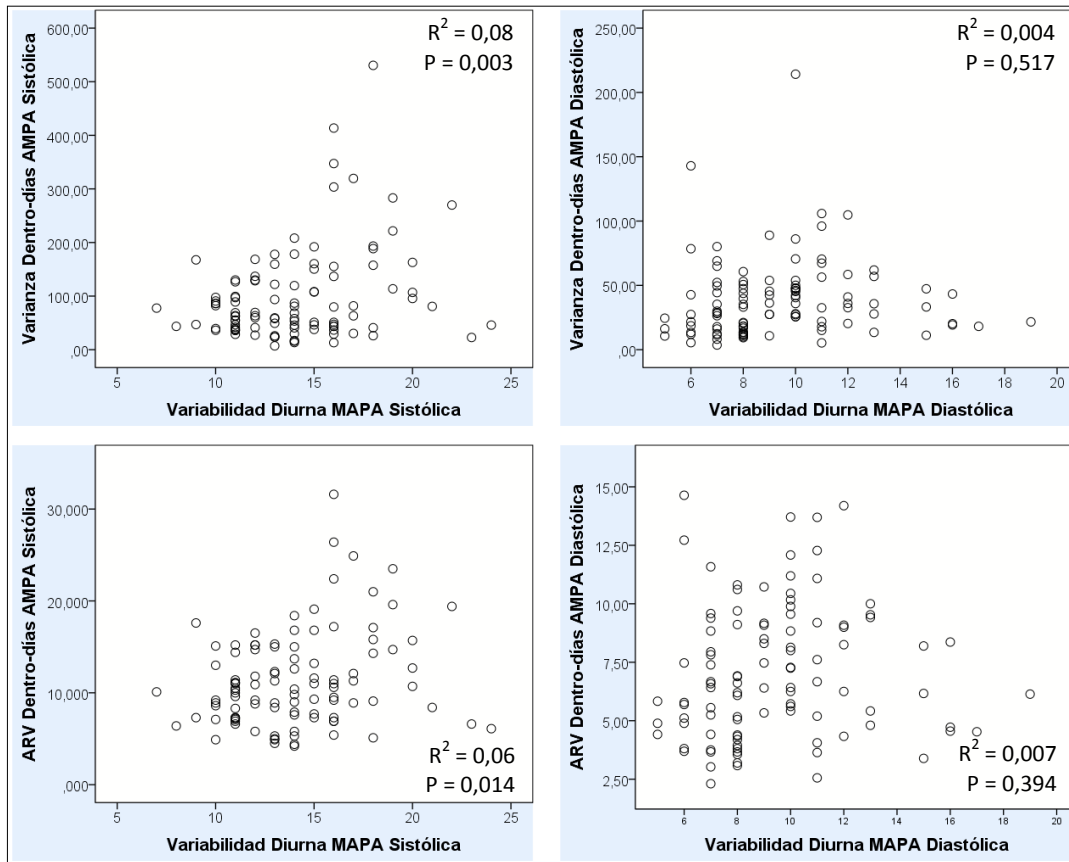


Figura 55 – Correlación de variabilidad dentro-días del AMPA con la variabilidad diurna del MAPA (Varianza y ARV para el AMPA; sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

3.4 – Correlación de variabilidad dentro del mismo método de medida.

Por último, se realizó test de regresión lineal entre determinaciones de variabilidad obtenidas por un mismo método de medida, aun cuando fisiológicamente reflejan la variabilidad existente en espacios de tiempo distintos. El nivel de correlación entre determinantes dentro de un mismo método de medida no es fuerte en ningún caso, siempre con niveles de R^2 inferiores a 0,20, siendo incluso inexistente entre determinaciones de MAPA.

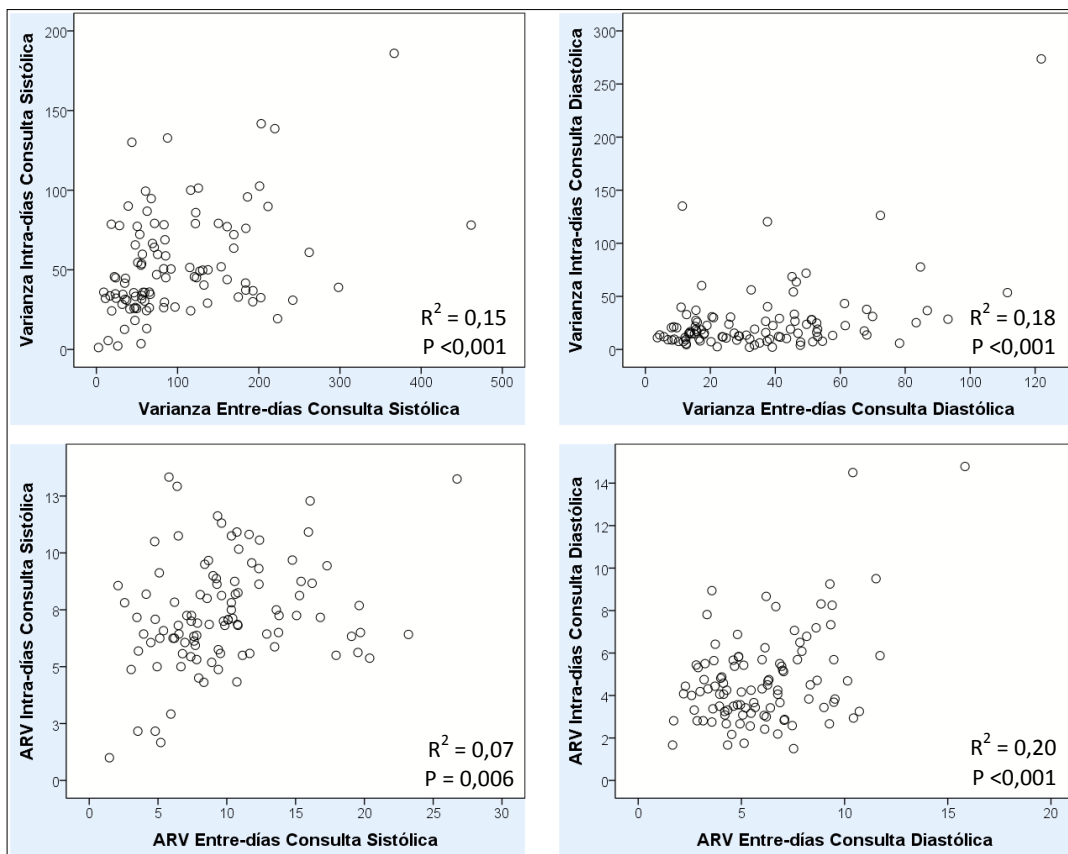


Figura 56 – Correlación de variabilidad intra-días de Consulta con variabilidad entre-días de Consulta (Varianza y ARV; variabilidad sistólica y diastólica). ARV: Average Real Variability.

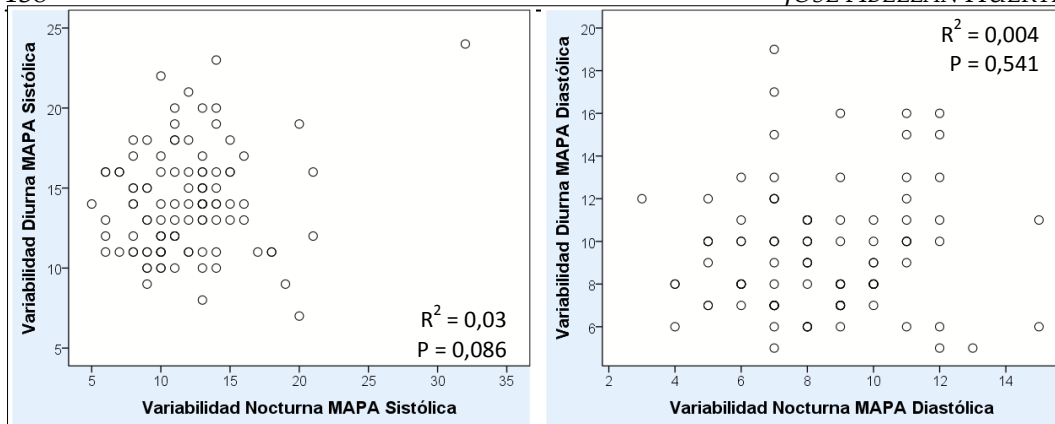


Figura 57 – Correlación de variabilidad diurna del MAPA con la variabilidad nocturna del MAPA (variabilidad sistólica y diastólica). MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

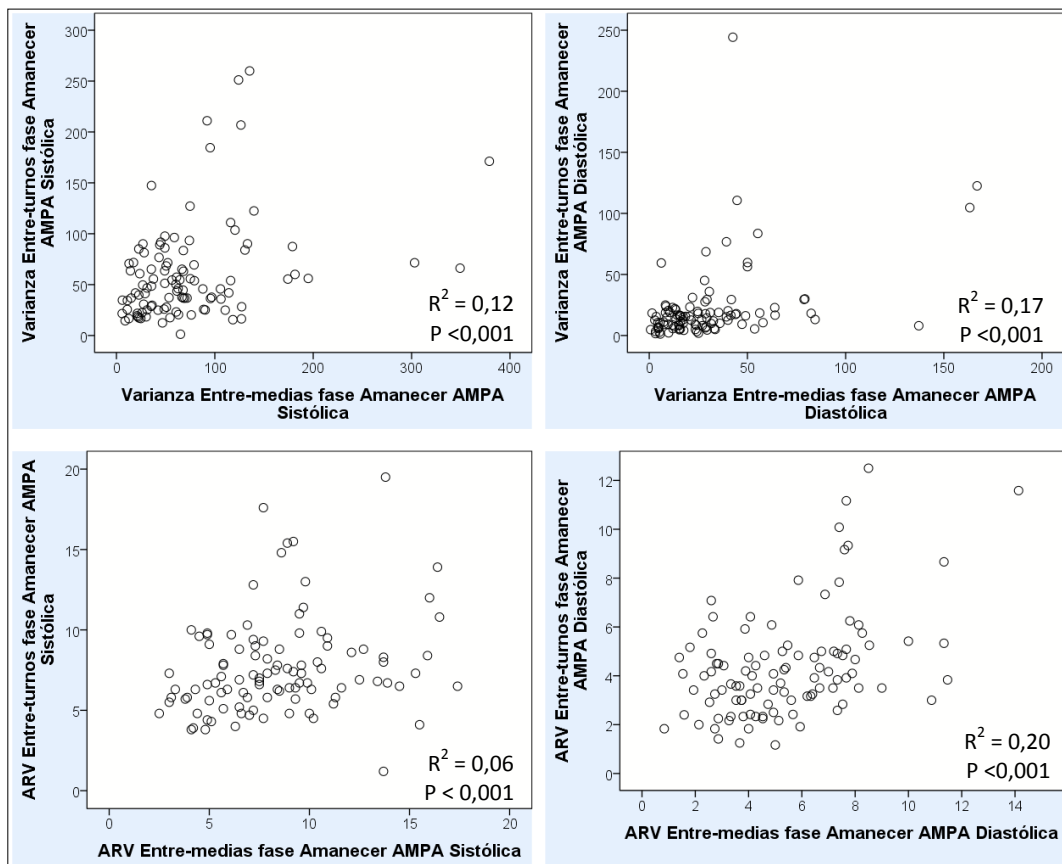


Figura 58 – Correlación de variabilidad entre-turnos del AMPA con la variabilidad entre-medias del AMPA (Varianza y ARV; variabilidad sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

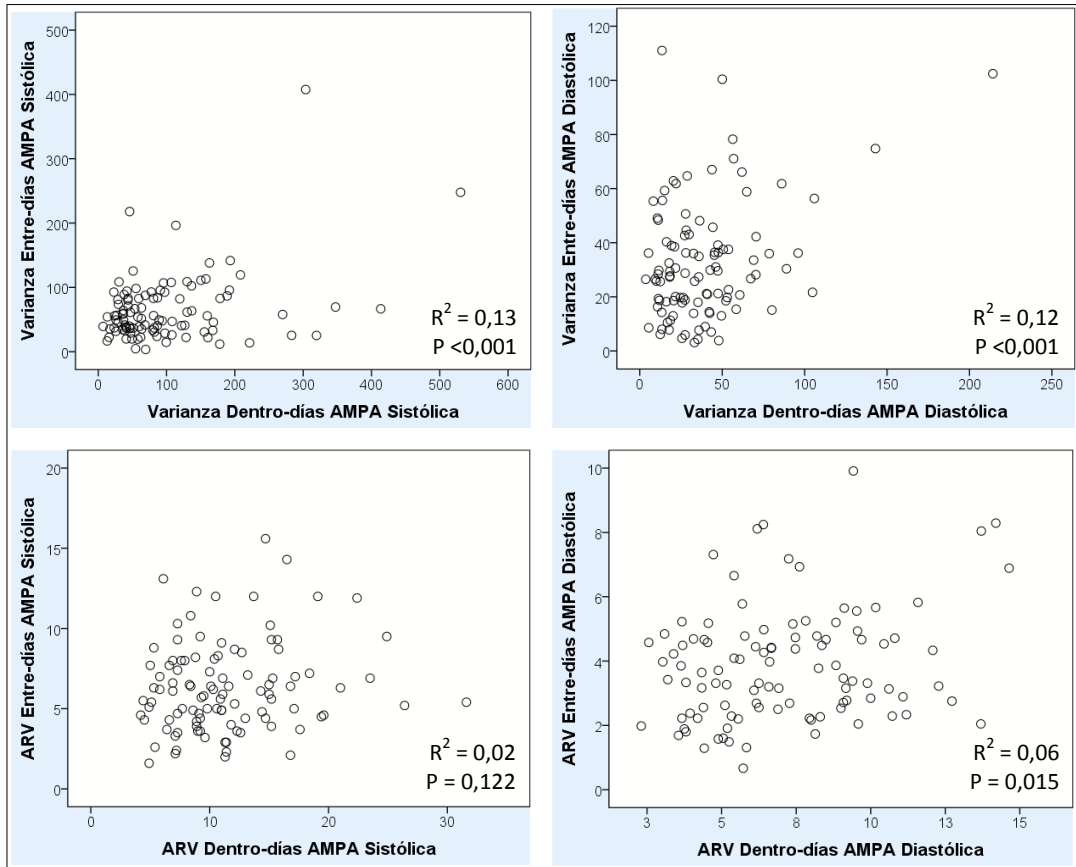


Figura 59 – Correlación de variabilidad entre-días del AMPA con la variabilidad dentro-días del AMPA (Varianza y ARV; variabilidad sistólica y diastólica). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

4 – VARIABILIDAD TENSIONAL Y DAÑO DE ÓRGANO DIANA.

Se subdivide este apartado por tipos de daño de órgano diana. En cada uno de ellos, se analizó en un primer lugar la asociación presente de la variabilidad con el daño de órgano diana en cuestión, mediante estadística univariante, efectuando test de χ^2 de Pearson y análisis de correlación posteriormente. En segundo lugar, se valoró la relación de dependencia que posee la variabilidad tensional para la existencia de cada daño de órgano diana de manera independiente a los niveles medios de presión arterial.

4.1 – Daño renal

De las medidas derivadas de la estimación en consulta, se constató asociación entre un FGe patológico ($< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) y una mayor varianza de la presión arterial diastólica entre-días en consulta ($p=0,014$). La varianza intra-días de la presión arterial sistólica en consulta se asoció a un índice albúmina/creatinina patológico (30-300 mg/g) ($p=0,033$). Se encontró correlación significativa e inversa entre el FGe y el ARV entre-días de la sistólica ($r_{\text{Pearson}} = -0,224$; $p=0,024$) y el ARV intra-días de la diastólica ($r_{\text{Pearson}} = -0,227$; $p=0,022$).

De las medidas obtenidas por AMPA, la ARV general de la sistólica demostró asociación con un FGe patológico ($p=0,001$). La varianza dentro-días de la presión arterial sistólica se asoció significativamente tanto a un FGe patológico ($p=0,013$) como a un índice albúmina/creatinina superior a 30 mg/g ($p=0,029$). La varianza y la ARV entre-turnos de la presión arterial sistólica de las fases tarde y noche se asociaron a la existencia de un MDRD inferior a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (varianza: $p=0,013$ y $p=0,013$; ARV: $p=0,013$ y $p=0,009$). Tanto la varianza como la ARV entre-turnos de la fase tarde (sistólica y diastólica) mostraron asociación con un índice albúmina/creatinina patológico (varianza: $p=0,029$ y $p=0,029$ respectivamente; ARV: $p=0,029$ y $p=0,019$). El ARV entre-turnos sistólica de la fase amanecer correlacionó con un MDRD menor ($r_{\text{Pearson}} = -0,259$; $p=0,008$), así como también la varianza entre-turnos diastólica de la fase tarde ($r_{\text{Spearman}} = -0,2$; $p=0,043$) y la varianza y ARV entre-turnos sistólica de la fase noche ($r_{\text{Pearson}} = -0,229$; $p=0,02$ y $r_{\text{Pearson}} = -0,288$; $p=0,003$) respectivamente). También correlacionaron de manera

inversa y significativa con el FGe la varianza entre-medias sistólica de la fase amanecer ($r_{\text{Spearman}} = -0,243$; $p=0,013$) y el ARV general de la sistólica ($r_{\text{Pearson}} = -0,269$; $p=0,006$). No se encontraron correlaciones significativas entre el índice albúmina creatinina y ningún indicador de variabilidad.

Al respecto de la variabilidad estimada por MAPA, tan sólo se encontró correlación inversa entre el FGe por MDRD y la variabilidad tensional nocturna de la presión arterial sistólica ($r_{\text{Pearson}} = -0,285$; $p=0,003$) y directa entre el índice albúmina creatinina y la variabilidad de 24 horas diastólica ($r_{\text{Spearman}} = 0,231$; $p=0,019$)

Tabla 16 – Asociación del FGe mediante MDRD con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con un nivel de significación $<0,05$.

FGe 30 – 60 mg/mL/1,73m²	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza entre-días diastólica Consulta	2 (2)	10 (9,8)	0,014
ARV general sistólica AMPA	1 (1)	11 (10,7)	0,001
Varianza dentro-días sistólica AMPA	2 (1,9)	10 (9,7)	0,013
Varianza entre-turnos sistólica fase Tarde AMPA	2 (1,9)	10 (9,7)	0,013
ARV entre-turnos sistólica fase Tarde AMPA	2 (1,9)	10 (9,7)	0,013
Varianza entre-turnos sistólica fase Noche AMPA	2 (1,9)	10 (9,7)	0,013
ARV entre-turnos sistólica fase Noche AMPA	1 (1)	11 (10,7)	0,009

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

Tabla 17 – Correlación del FGe mediante MDRD con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

FGe	R (Pearson/Spearman)	p
ARV entre-días sistólica Consulta	-0,224 (Pearson)	0,024
ARV intra-días diastólica Consulta	-0,227 (Pearson)	0,022
ARV entre-turnos sistólica fase amanecer AMPA	-0,259 (Pearson)	0,008
varianza entre-turnos diastólica fase tarde AMPA	-0,200 (Spearman)	0,043
Varianza entre-turnos sistólica fase noche AMPA	-0,229 (Pearson)	0,02
ARV entre-turnos sistólica fase noche AMPA	-0,288 (Pearson)	0,003
varianza entre-medias sistólica de la fase amanecer AMPA	-0,243 (Spearman)	0,013
ARV general de la sistólica AMPA	-0,269 (Pearson)	0,006
variabilidad nocturna sistólica MAPA	-0,285 (Pearson)	0,003

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Tabla 18 – Asociación del Índice albúmina/creatinina con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con un nivel de significación <0,05.

Albúmina / creatinina 30-300 mg/g	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza Intra-días sistólica Consulta	4 (4)	12 (11,9)	0,033
Varianza dentro-días sistólica AMPA	4 (3,9)	12 (11,8)	0,029
Varianza entre-turnos fase tarde sistólica AMPA	4 (3,9)	12 (11,8)	0,029
ARV entre-turnos fase tarde sistólica AMPA	4 (3,9)	12 (11,8)	0,029
Varianza entre-turnos fase tarde	4 (3,9)	12 (11,8)	0,029

diastólica AMPA			
ARV entre-turnos fase tarde diastólica AMPA	3 (2,9)	12 (11,8)	0,019

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability.

Tabla 19 – Correlación del Índice albúmina/creatinina con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

Índice Albúmina Creatinina	R (Pearson/Spearman)	Nivel significación
Variabilidad diastólica 24 horas MAPA	0,321 (Spearman)	0,019

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Mediante análisis de regresión lineal múltiple, se constató que de entre las determinaciones de variabilidad tensional obtenidas mediante consulta, el ARV intra-días de la diastólica y, en segundo lugar, el ARV entre-días de la sistólica presentan una relación de dependencia en torno a un 8,5% para el valor del FGe por MDRD, de modo independiente a la media tensional. Mediante AMPA, una mayor variabilidad dentro-días sistólica tanto por varianza como por ARV demostró relación de dependencia con un FGe más patológico, explicando alrededor del 8% del valor del MDRD, independientemente a la media tensional. También por AMPA, la variabilidad entre-medias de la fase tarde presentó relación de dependencia con el FGe de manera independiente a la media tensional, explicando alrededor de un 10% del valor de éste. De entre las determinaciones por MAPA, la variabilidad nocturna sistólica de la MAPA explica un 5,5% del valor del MDRD independientemente a la media tensional.

Ningún determinante de variabilidad presentó relación de dependencia independientemente de la media tensional con el índice albúmina creatinina.

Tabla 20 – Análisis de regresión lineal múltiple para el FGe y los distintos determinantes de variabilidad tensional. En el caso del AMPA, sólo se muestran los determinantes con valor independiente con un nivel de significación <0,05.

FGe por MDRD		t	p
Consulta	Media tensional Sistólica	0,44	0,660
	Media tensional Diastólica	2,27	0,026
	Varianza Intra-días Sistólica	0,32	0,748
	Varianza Intra-días Diastólica	1,07	0,289
	ARV Intra-días Sistólica	-0,10	0,918
	ARV Intra-días Diastólica	-2,37	0,020
	Varianza Entre-días Sistólica	1,29	0,202
	Varianza Entre-días Diastólica	0,85	0,397
	ARV Entre-días Sistólica	-2,20	0,030
	ARV Entre-días Diastólica	0,45	0,595
AMPA	Media general Sistólica	0,05	0,962
	Media general Diastólica	-1,77	0,080
	Varianza Dentro-días Sistólica	-3,01	0,003
	ARV Dentro-días Sistólica	-3,49	0,001
	Variabilidad Entre-medias fase tarde Diastólica	-2,5	0,014
MAPA	Media tensional 24 horas Sistólica	-0,717	0,475
	Media tensional 24 horas Diastólica	3,383	0,001
	Variabilidad 24 horas Sistólica	1,51	0,135
	Variabilidad 24 horas Diastólica	-1,12	0,265
	Variabilidad diurna Sistólica	-0,95	0,347
	Variabilidad diurna Diastólica	-0,02	0,982
	Variabilidad nocturna Sistólica	-3,02	0,003
Variabilidad nocturna Diastólica	1,42	0,159	

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

4.2 – Daño cardiaco

Una variabilidad por consulta y AMPA aumentada no se asoció a mayor proporción de HVI estimada por cualquiera de los dos métodos empleados en el ECG. Sí que se objetivó una mayor prevalencia de HVI por ECG en los pacientes con mayor variabilidad diurna de la tensión arterial sistólica estimada por MAPA ($p=0,009$). Al respecto de la HVI por ecocardiograma, una mayor varianza y ARV sistólica intra-días en consulta se asoció a mayor proporción de HVI (varianza: $p=0,037$; ARV: $p=0,028$). Se encontró correlación directa significativa entre una mayor hipertrofia parietal y una mayor varianza y ARV intra-días en consulta sistólica ($r_{\text{Pearson}}=0,274$; $p=0,006$ y $r_{\text{Pearson}}=0,243$; $p=0,016$) y diastólica ($r_{\text{Spearman}}=0,198$; $p=0,05$ y $r_{\text{Pearson}}=0,217$; $p=0,031$). Demostraron asociación con HVI patológica por ecocardiograma una mayor varianza entre-turnos de la fase noche de la presión arterial sistólica estimada por AMPA ($p=0,042$) y un ARV entre-medias de la fase noche de la sistólica por AMPA ($p=0,009$). No se obtuvieron asociaciones ni correlaciones significativas con la variabilidad por MAPA.

Tabla 21 – Asociación de la HVI estimada por ECG con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con un nivel de significación $<0,05$.

HVI por ECG	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Variabilidad diurna sistólica MAPA	0 (0)	8 (8,2)	0,009

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Tabla 22 – Asociación de la HVI estimada por ecocardiograma con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con un nivel de significación <0,05.

HVI por Ecocardiograma	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza intra-días sistólica Consulta	7 (7,1)	16 (16,2)	0,037
ARV intra-días sistólica consulta	7 (7,1)	16 (16,2)	0,028
Varianza entre-turnos fase noche sistólica AMPA	7 (7)	16 (16)	0,042
ARV entre-medias fase noche sistólica AMPA	6 (6)	17 (17)	0,009

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Tabla 23 – Correlación de la HVI estimada por ecocardiograma con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

HVI por Ecocardiograma	R (Pearson/Spearman)	Nivel significación
Varianza intra-días sistólica Consulta	0,274 (Pearson)	0,006
ARV intra-días sistólica Consulta	0,243 (Pearson)	0,016
Varianza intra-días diastólica Consulta	0,198 (Spearman)	0,05
ARV intra-días diastólica Consulta	0,217 (Pearson)	0,031

ARV: Average Real Variability; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Mediante análisis de regresión lineal múltiple, la varianza intra-días diastólica de la consulta mostró una relación de dependencia con la HVI por ecocardiograma de un 5,4% independientemente a la media tensional sistólica y diastólica. Ningún determinante de variabilidad por MAPA mostró relación de dependencia con la HVI por ecocardiograma. No se observó relación de

dependencia independiente de la media tensional entre ningún determinante de variabilidad y la HVI estimada por ECG.

Tabla 24 – Análisis de regresión lineal múltiple para HVI y los distintos determinantes de variabilidad tensional. En el caso del AMPA, no hubo ningún determinante con valor independiente con un nivel de significación <0,05.

HVI por Ecocardiograma		t	p
Consulta	Media tensional Sistólica	2,54	0,013
	Media tensional Diastólica	0,77	0,446
	Varianza Intra-días Sistólica	0,25	0,802
	Varianza Intra-días Diastólica	2,30	0,004
	ARV Intra-días Sistólica	0,76	0,446
	ARV Intra-días Diastólica	-1,95	0,054
	Varianza Entre-días Sistólica	-1,25	0,214
	Varianza Entre-días Diastólica	0,52	0,608
	ARV Entre-días Sistólica	1,73	0,088
	ARV Entre-días Diastólica	-0,75	0,457
MAPA	Media tensional 24 horas Sistólica	1,19	0,237
	Media tensional 24 horas Diastólica	0,78	0,435
	Variabilidad 24 horas Sistólica	0,72	0,474
	Variabilidad 24 horas Diastólica	-1,83	0,070
	Variabilidad diurna Sistólica	-0,49	0,629
	Variabilidad diurna Diastólica	1,85	0,068
	Variabilidad nocturna Sistólica	-0,56	0,579
	Variabilidad nocturna Diastólica	0,86	0,390

ARV: Average Real Variability; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

4.3 – Daño vascular

4.3.1 – Índice Tobillo Brazo

Se objetivó correlación indirecta entre la varianza y el ARV entre-días diastólica estimada por consulta y el ITB más patológico ($r_{\text{Pearson}} = -0,307$; $p = 0,003$ y $r_{\text{Pearson}} = -0,228$; $p = 0,028$ respectivamente). De los indicadores de variabilidad tensional estimados por AMPA, una mayor varianza entre-turnos de la fase amanecer de la presión arterial sistólica se asoció a un ITB patológico ($p = 0,048$) y correlacionó con un ITB menor ($r_{\text{Spearman}} = -0,244$; $p = 0,018$). Ningún determinante de la variabilidad por MAPA se asoció a mayor prevalencia de ITB.

Por medio de análisis de regresión lineal múltiple, la varianza entre-días diastólica de la consulta presentó una relación de dependencia con el ITB de un 6,7%, de manera independiente a la media tensional del a PAS y PAD. Ningún determinante de variabilidad por MAPA presentó influencia para el valor del ITB de manera independiente a la media tensional.

Tabla 25 – Asociación del índice tobillo brazo con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con un nivel de significación $< 0,05$.

ITB $< 0,9$	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza entre-turnos fase amanecer sistólica AMPA	8 (8,5)	17 (18,1)	0,048

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; ITB: índice tobillo brazo.

Tabla 26 – Correlación del índice tobillo brazo con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

ITB	R (Pearson/Spearman)	Nivel significación
Varianza entre-días diastólica Consulta	-0,307 (Pearson)	0,003
ARV entre-días diastólica Consulta	-0,228 (Pearson)	0,028
Varianza entre-turnos fase amanecer sistólica AMPA	-0,244 (Spearman)	0,018

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; ITB: índice tobillo brazo.

Tabla 27 – Análisis de regresión lineal múltiple para ITB y los distintos determinantes de variabilidad tensional. En el caso del AMPA, no hubo ningún determinante con valor independiente con un nivel de significación <0,05.

Índice tobillo brazo		t	p
Consulta	Media tensional Sistólica	-2,17	0,033
	Media tensional Diastólica	0,83	0,408
	Varianza Intra-días Sistólica	-0,95	0,347
	Varianza Intra-días Diastólica	1,17	0,247
	ARV Intra-días Sistólica	1,19	0,239
	ARV Intra-días Diastólica	-0,29	0,773
	Varianza Entre-días Sistólica	-1,56	0,122
	Varianza Entre-días Diastólica	-2,63	0,010
	ARV Entre-días Sistólica	-1,68	0,098
	ARV Entre-días Diastólica	-0,99	0,323
	MAPA	Media tensional 24 horas Sistólica	-2,03
Media tensional 24 horas Diastólica		1,68	0,096
Variabilidad 24 horas Sistólica		-1,58	0,117

Variabilidad 24 horas Diastólica	1,33	0,188
Variabilidad diurna Sistólica	1,40	0,165
Variabilidad diurna Diastólica	-1,28	0,203
Variabilidad nocturna Sistólica	1,79	0,077
Variabilidad nocturna Diastólica	-0,93	0,354

Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

4.3.2 – Velocidad de la Onda del Pulso

La varianza tensional general sistólica estimada por AMPA se asoció a mayor proporción de VOP patológico ($p=0,035$). El ARV general de la sistólica por AMPA correlacionó de modo directo con la VOP ($r_{\text{Spearman}}= 0,213$; $p=0,034$), así como el ARV entre-turnos de la sistólica de la fase tarde ($r_{\text{Spearman}}= 0,198$; $p=0,49$). No se encontraron otras asociaciones ni correlaciones significativas.

Ningún determinante de variabilidad demostró relación de dependencia para el valor de la VOP de manera independiente a la media tensional, por test de regresión lineal múltiple.

Tabla 28 – Asociación de la VOP con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con nivel de significación $<0,05$.

VOP > 10 m/s	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza general sistólica AMPA	18 (18,2)	28 (28,3)	0,035

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; VOP: velocidad de la onda del pulso.

Tabla 29 – Correlación de la VOP con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

VOP	R (Pearson/Spearman)	Nivel significación
ARV general sistólica AMPA	0,213 (Spearman)	0,034
ARV entre-turnos fase tarde sistólica AMPA	0,198 (Spearman)	0,049

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; VOP: velocidad de la onda del pulso.

4.3.3 – Ecografía carotídea

Una mayor varianza entre-días sistólica en consulta se asoció con una ecografía carotídea patológica ($p=0,029$), y correlacionó de manera directa con un GIM más alto ($r_{\text{Spearman}}=0,248$; $p=0,015$).

Al respecto del AMPA, se asociaron también a una ecografía carotídea patológica las siguientes determinaciones derivadas del mismo: una mayor varianza general sistólica ($p=0,043$), una mayor ARV general sistólica y diastólica ($p<0,001$ y $p=0,008$ respectivamente), una mayor varianza entre-turnos sistólica y diastólica de la fase amanecer ($p=0,043$ y $p=0,043$), una mayor varianza entre-turnos sistólica de la fase tarde y de la fase noche ($p=0,015$ y $p=0,008$ respectivamente), una mayor ARV entre-turnos de la sistólica de la fase noche ($p=0,043$) una mayor varianza sistólica entre-medias de la fase amanecer ($p=0,024$) y una mayor varianza entre medias diastólica de la fase noche ($p=0,043$). Se encontró correlación directa entre un GIM mayor y una mayor ARV general sistólica y diastólica ($r_{\text{Pearson}}=0,251$; $p=0,041$ y $r_{\text{Spearman}}=0,236$; $p=0,021$ respectivamente), una mayor varianza y ARV entre-turnos sistólica de la fase amanecer ($r_{\text{Spearman}}=0,327$; $p=0,001$ y $r_{\text{Pearson}}=0,216$; $p=0,034$), una mayor ARV entre-turnos diastólica de la fase amanecer ($r_{\text{Spearman}}=0,209$; $p=0,041$), una mayor varianza entre-turnos sistólica de la fase tarde ($r_{\text{Spearman}}=0,344$; $p=0,001$), una mayor ARV entre-turnos sistólica de la fase noche ($r_{\text{Pearson}}=0,216$; $p=0,037$) y una mayor varianza y ARV entre-medias sistólica de la fase noche ($r_{\text{Spearman}}=0,206$; $p=0,044$ y $r_{\text{Spearman}}=0,228$; $p=0,025$).

De la variabilidad medida por MAPA, se asoció a mayor proporción de ecografía carotídea patológica la variabilidad nocturna de la presión arterial sistólica ($p=0,002$), y correlacionó de manera directa una mayor variabilidad sistólica de 24 horas ($r_{\text{Spearman}}= 0,225$; $p=0,027$).

Con test de regresión lineal múltiple, ningún determinante de variabilidad presentó relación de dependencia para el valor del GIM de manera independiente a la media tensional.

Tabla 30 – Asociación de una ecografía carotídea patológica con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las asociaciones con nivel de significación $<0,05$.

Ecografía carotídea patológica	Variabilidad mayor, n (%)	Variabilidad menor, n (%)	Nivel significación
Varianza entre-días sistólica consulta	15 (15,2)	27 (27,3)	0,029
Varianza general sistólica AMPA	16 (16)	26 (26)	0,043
ARV general sistólica AMPA	12 (12)	30 (30)	$<0,001$
ARV general diastólica AMPA	14 (14)	28 (28)	0,008
Varianza entre-turnos fase amanecer sistólica AMPA	16 (16)	26 (26)	0,043
Varianza entre-turnos fase amanecer diastólica AMPA	16 (16)	26 (26)	0,043
Varianza entre-turnos fase tarde sistólica AMPA	15 (15)	27 (27)	0,015
Varianza entre-turnos fase noche sistólica AMPA	14 (14)	28 (28)	0,008
ARV entre-turnos fase noche sistólica AMPA	16 (16)	26 (26)	0,043
Varianza entre-medias fase amanecer sistólica AMPA	15 (15)	27 (27)	0,024
Varianza entre-medias fase noche diastólica AMPA	16 (16)	26 (26)	0,043

Variabilidad nocturna sistólica	16 (16)	27 (27)	0,002
MAPA			

La variabilidad tensional se divide en superior a la mediana (mayor) o inferior a la misma (menor). AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Tabla 31 – Correlación del GIM con determinantes de variabilidad tensional. Sólo se muestran las correlaciones con nivel de significación <0,05.

GIM	R (Pearson/Spearman)	Nivel significación
Varianza entre-días sistólica Consulta	0,248 (Spearman)	0,015
ARV general sistólica AMPA	0,251 (Pearson)	0,041
ARV general diastólica AMPA	0,236 (Spearman)	0,021
Varianza entre-turnos fase amanecer sistólica AMPA	0,327 (Spearman)	0,001
ARV entre-turnos fase amanecer sistólica AMPA	0,216 (Pearson)	0,034
ARV entre-turnos fase amanecer diastólica	0,209 (Spearman)	0,041
Varianza entre-turnos fase tarde sistólica	0,344 (Spearman)	0,001
ARV entre-turnos fase noche sistólica	0,216 (Pearson)	0,037
Varianza entre-medias fase noche sistólica	0,206 (Spearman)	0,044
ARV entre-medias fase noche sistólica AMPA	0,228 (Spearman)	0,025
Variabilidad sistólica de 24 horas MAPA	0,225 (Spearman)	0,027

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; GIM: grosor íntima media; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

5. Discusión

1 – CONCORDANCIA DE LA VARIABILIDAD ENTRE LOS MÉTODOS DE MEDIDA

Nuestros resultados mostraron que la correlación presente entre los distintos parámetros de variabilidad estimados por cada método es débil o incluso inexistente. No correlacionaron de una manera potente ni las variabilidades principales ni las parciales entre métodos. El clínico, a la hora de interpretar los resultados de los estudios sobre variabilidad tensional se encuentra un problema primordial, que es la falta de homogeneidad en la literatura a la hora de estimar la propia variabilidad de la presión arterial.

Cuando Mancia publicó en 1983 el primer estudio que analizó específicamente el comportamiento de la tensión arterial a lo largo de 24 horas, empleó catéteres intraarteriales conectados a un sistema de polietileno con una grabadora que registraba la presión arterial del paciente⁸⁷. El catéter se insertaba en la arteria radial de individuos normotensos durante 24 horas. Gracias a dicho estudio se identificaron fluctuaciones tensionales en humanos no sólo entre el periodo día y noche, sino entre latido y latido. A partir de entonces, diversos estudios mostraron que una mayor variabilidad tensional calculada mediante la desviación estándar de mediciones continuas con catéter intraarterial se asociaban a daño de órgano diana¹⁰¹. Uno de los primeros trabajos que valoró el pronóstico de una mayor variabilidad tensional, fue llevado a cabo por Frattola en 1993, en una muestra de 73 hipertensos¹⁰⁷. Los investigadores no obtuvieron resultados concluyentes. En el mismo, la estimación de variabilidad tensional también se basó en el cálculo de la desviación estándar sobre mediciones recogidas mediante catéter intraarterial.

Posteriormente, la mayoría de estudios sobre variabilidad tensional han empleado el MAPA de 24 horas, posiblemente influenciados por la facilidad y rapidez de obtención de datos. Un subestudio del ensayo ELSA fue el primero en demostrar que la desviación estándar y el coeficiente de variación de los niveles de tensión arterial obtenidos por MAPA de 24 horas podrían asociarse con un GIM patológico¹⁰². El primer gran trabajo que evaluó el pronóstico – concretamente mortalidad cardiovascular– asociado a una mayor variabilidad tensional fue el estudio Ohasama, que estimó la variabilidad tensional mediante la desviación estándar de MAPA de 24 horas en 1542 sujetos mayores de 40 años,

y los siguió durante una media de 8.5 años¹⁴⁷. En el mayor trabajo europeo sobre mortalidad asociada a mayor variabilidad tensional – Mancia y colaboradores llevaron a cabo un seguimiento de más de 12 años a 2012 pacientes⁹⁰–, los investigadores también emplearon la desviación estándar de MAPA de 24 horas realizados sobre población general. Uno de los mayores trabajos europeos recientes que estudió la relación entre la variabilidad tensional y eventos cardiovasculares fue el publicado por Hansen¹⁰⁹, que estudió la variabilidad tensional en una muestra de 8938 pacientes. En este caso, se empleó la variabilidad tensional obtenida mediante la fórmula ARV con MAPA de 24 horas.

Al respecto de trabajos sobre valor pronóstico de la variabilidad tensional con estudios que no han empleado MAPA para estimar la variabilidad, el primer estudio importante se llevó a cabo en Japón. En este caso, los investigadores calcularon el coeficiente de variación y la desviación estándar sobre mediciones ambulatorias de presión arterial durante una mediana de 26 días consecutivos, a un total de 2455 individuos¹²¹. Se siguieron una mediana de más de 11 años. En Europa, un importante registro de presión arterial, el Finn-Home study, calculó la variabilidad tensional como la desviación estándar de medidas realizadas mediante AMPA por el propio paciente en casa, durante 7 días consecutivos, sobre una muestra de 1866 individuos de población general¹²².

El trabajo reciente que más ha influido positivamente para la consideración de la variabilidad tensional como factor de mal pronóstico cardiovascular ha sido un subestudio del ASCOT-BPLA y UK-TIA study, en el cual se calculó la variabilidad tensional como la desviación estándar de una serie de medidas de presión arterial tomadas en consulta separadas entre 3 y 6 meses⁵⁶. Una mayor variabilidad tensional sistólica resultó ser predictor independiente de ictus. En un subestudio del NHANES III que se centró en la variabilidad de la presión arterial, el tiempo entre las tres mediciones que se tomaron varió entre 1 y 48 días, entre los 956 participantes⁸⁰. Otros estudios que han relacionado la variabilidad tensional con el daño cardíaco¹²³ y con el daño vascular⁸² han calculado la variabilidad tensional como la desviación estándar o el coeficiente de variación de mediciones de tensión arterial mensuales durante un año. En cambio, en algunos trabajos las mediciones de tensión arterial podían estar separadas hasta en 12 meses¹²⁷. Incluso en el trabajo de Brickman, que relacionó el

aumento de variabilidad tensional con enfermedad cerebrovascular, la primera se estimó mediante la desviación estándar de mediciones separadas 2 años entre ellas¹²⁸.

Por tanto, es evidente que la heterogeneidad en cuanto al modo de estimar variabilidad tensional en la literatura científica es amplia. No existen unas directrices ni un estándar claro a la hora de estimar la variabilidad de la tensión arterial. Nuestro trabajo ha sido el primero que ha valorado de manera directa la correlación existente entre la variabilidad tensional calculada por cada uno de los métodos posibles.

Un punto reseñable del presente estudio es la correlación existente entre medias tensionales absolutas de los distintos métodos de medida. La correlación objetivada mediante el test de regresión lineal fue significativa, directa, y potente (Figuras 40-45). Existen algunos trabajos previos que han evaluado directamente la correlación de medias tensionales entre métodos de medida, como el de Souza¹⁴⁸. Como en nuestro trabajo, la mejor correlación se detectó entre la AMPA y la MAPA, y entre las mediciones en consulta y AMPA, tanto para la PAS como la PAD. En prácticamente todas las correlaciones, los niveles reportados por Souza son superponibles a los nuestros con niveles de correlación similares (R^2 máximo y mínimo en el trabajo de Souza: 0,57 – 0,18; en nuestro estudio 0,45 – 0,27). Souza y colaboradores concluyeron que sus datos eran reflejo de que su metodología era firme, y comentaban también en la reproducibilidad y utilidad del AMPA. El hecho de que en nuestro estudio, las medias correlacionaron de manera significativa demuestra, bajo nuestro criterio, que la metodología del presente trabajo, la recogida de las mediciones de tensión arterial y su análisis fueron correctos y estuvieron bien realizados, los resultados globales poseen validez y se pueden obtener conclusiones a partir de ellos.

Tal y como se trató en el apartado correspondiente, sabemos que a partir de cada método de medida se pueden estimar muchos determinantes de variabilidad tensional. Se obtuvo un parámetro de variabilidad “principal” derivado de cada uno de los métodos, que no es sino la variabilidad más característica e inherente a cada método de medida (Figura 14). Éstas son, para la medición en consulta, la variabilidad entre-días, para la medición por AMPA, la

variabilidad general, y para el MAPA, la variabilidad de 24 horas. Al analizar la **correlación** mediante test de regresión lineal entre las **variabilidades principales**, los resultados fueron pobres. No se detectó correlación suficientemente potente entre ninguna variabilidad tensional principal con otra, tanto con la presión arterial sistólica como con la diastólica. La relación máxima se encontró entre la variabilidad general con AMPA y la variabilidad entre-días de la consulta, con un R^2 alrededor de 0,16, en función de que se obtuviera con varianza o ARV. Las demás correlaciones fueron inferiores o inexistentes.

No existe en la literatura evidencia alguna de trabajos que hayan analizado la correlación entre determinantes de variabilidad tensional previamente. La explicación fisiológica más plausible para estos resultados es que en nuestro caso, los tres métodos de medida estiman la presión arterial en tres espacios de tiempo distintos. Mientras que el MAPA estima la variabilidad tensional a corto plazo, el AMPA lo hace a medio plazo y las mediciones en consulta la estiman acorde a un plazo largo, según nuestro protocolo (8 semanas). Los determinantes de la variabilidad tensional no son los mismos ni han de afectar por igual a todos los tipos de variabilidad tensional (Figura 10). Tal y como expone Mancía en su trabajo⁵⁵, los cambios estacionales, la adherencia al tratamiento, los posibles errores de medida y la distensibilidad arterial pueden afectar a los tres métodos de medida, pero no de un modo similar. Sin embargo, otros factores de diversa índole, como el tono simpático, determinantes emocionales, del comportamiento o el tono simpático pueden modificar, principalmente, la variabilidad a corto plazo. Una limitación del presente estudio clara es que algunos de estos determinantes no se han tenido en cuenta, como son la adherencia al tratamiento antihipertensivo o los cambios estacionales. La realización de más de un MAPA podría haber ayudado a disminuir la influencia de los diversos factores externos que pueden influir en los niveles de PAS y PAD reportados por el mismo. La envergadura de este trabajo tampoco ha permitido el análisis de otros determinantes que pueden ser importantes, como la distensibilidad arterial, y su presumible relación con los parámetros de variabilidad tensional.

No obstante, en este trabajo se han calculado diversos tipos de variabilidad tensional a partir de cada uno de los tres métodos de medida (Tabla

7). Algunos de los tipos de variabilidad calculada, debido a la fórmula matemática con la que se obtienen, traducen la variabilidad tensional de un periodo de tiempo que no es exactamente el periodo total en el que su método de medida ha tomado la tensión al paciente. Por ejemplo, la variabilidad intra-días de consulta refleja la variabilidad existente entre las tres medidas de presión arterial que se toman cada día de consulta (y no la variabilidad a lo largo de las semanas que el paciente va a la consulta), así como la variabilidad entre-turnos de la fase tarde del AMPA traduce la variabilidad intrínseca que existe en las tres tomas de tensión del paciente en la fase de la mañana, la variabilidad dentro-días del AMPA objetiva la dispersión presente entre las tomas de sólo un día, o la variabilidad nocturna del MAPA traduce la dispersión intrínseca a las tomas de tensión arterial de sólo el periodo nocturno en el MAPA.

En el presente trabajo no se encontró correlación fuerte ni relevante entre los distintos determinantes de variabilidad calculados dentro de un mismo método de medida. Aunque las variabilidades confrontadas traducen variabilidad sobre periodos distintos, estos datos afianzan la idea de la relevancia que presenta el tipo de variabilidad que estudiamos. Posiblemente, los determinantes de variabilidad a corto, medio o largo plazo no son intercambiables.

Otro aspecto destacable de nuestros resultados es que la correlación entre las variabilidades “fisiológicamente similares” fue débil, con niveles bajos en el mejor caso (entre variabilidad Intra-días de consulta y variabilidad Entre-turnos de la fase amanecer del AMPA; R^2 de 0,22). En la mayoría de confrontaciones, directamente no hubo correlación. El hecho de que estimaciones de la variabilidad de periodos similares mediante técnicas distintas (cada método de medida) no guardaran correlación, y el que sí que se correlacionaran las medias tensionales, podría ser consecuencia de diversos factores. En primer lugar, es fisiológicamente probable que la acción de algunos determinantes de la variabilidad tensional sea más o menos potente en función del método de medida empleado, y no sólo influya en el valor “real” de la variabilidad, sino que impacte más o menos en los valores de variabilidad en función del método de medida que se ha usado para estimar la variabilidad. Un ejemplo claro es el tono simpático, el cual se acepta que influye con más peso en la variabilidad a corto y muy corto

plazo que en la variabilidad a medio y largo plazo^{5,149}. Como es obvio, al estudiar la relación entre parámetros de variabilidad entre sí, se contrastaron éstos en función del método de medida. El tono simpático afecta en mayor medida a las estimaciones realizadas en la consulta del médico que cuando el paciente se realiza un AMPA o un MAPA⁵, lo que podría explicar la débil correlación de la variabilidad entre métodos. Este desequilibrio podría existir, de manera similar, al respecto del efecto de los fármacos antihipertensivos, que tienden a influir en mayor grado sobre la tensión estimada a medio y largo plazo que sobre la estimada a corto plazo^{5,149}. Al determinar la variabilidad de periodos parciales cortos, en el caso del AMPA o en la consulta se pondera sobre todas las mediciones (se calcula la variabilidad media de ese periodo parcial). Esto condiciona que los posibles efectos de la medicación se atenúen en la variabilidad estimada por consulta o AMPA, hecho que no va a ocurrir en las variabilidades derivadas del MAPA, aspecto que también podría explicar las diferencias halladas.

Existe suficiente evidencia para considerar la variabilidad tensional como un fenómeno no errático ni aleatorio, y sí secundario a condicionantes fisiológicos, hormonales o sistémicos^{2,55,87,149}. Sin embargo, otro factor a considerar, que podría explicar estos hallazgos, es la posibilidad de que la obtención de la variabilidad por los distintos métodos de medida no sea lo suficientemente reproducible como para que el método y el momento exacto de estimación sea clave y no se obtengan los mismos datos en un mismo individuo con cada uno de los métodos. Al fin y al cabo, ya la mera técnica de medición es distinta en cada uno de los tres métodos de medida². A este respecto, una limitación importante de nuestro trabajo es que la realización de las mediciones tensionales en consulta y por MAPA no se han repetido en un periodo diferente. Ello podría ayudar a esclarecer si la variabilidad tensional depende más del método de medida o del tiempo en el que se estima. Hay trabajos que apoyan esta hipótesis. Muntner publicó un trabajo en el cual, la variabilidad tensional intravisita –que es reflejo de variabilidad a corto plazo– no demostró ser reproducible, así como tampoco se asoció a un riesgo cardiovascular o mortalidad mayor, en una muestra de más de 15.000 pacientes¹³⁶. De hecho, los autores concluyeron que aunque se necesitan más estudios para clarificar este aspecto, sus resultados sugieren que la valoración de la variabilidad tensional basada en valores obtenidos durante la

visita clínica debería enfocarse más en la valoración de la variabilidad a largo plazo que en la variabilidad intravisita.

Nuestros datos, por tanto, apoyan la idea de dejar de considerar la variabilidad tensional como algo global, y distinguir no sólo entre variabilidad a corto, medio y largo plazo, sino también el método de medida con el que se ha objetivado.

2 – VARIABILIDAD Y DAÑO DE ÓRGANO DIANA

Diversos estudios publicados han demostrado que una mayor variabilidad tensional se relaciona y predice la progresión de daño de órgano diana subclínico, eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular^{87,92,108,109}. Sin embargo, al intentar interpretar los resultados de estos trabajos, la amplia heterogeneidad en el modo de valorar la variabilidad tensional y su relación con las repercusiones orgánicas de ésta es una cuestión no resuelta que impide obtener conclusiones firmes. En la presente investigación se ha valorado, mediante un diseño transversal, la asociación de diversos determinantes de variabilidad por los tres métodos de medida principales con el daño de órgano diana, a fin de aclarar si la presumible asociación de la variabilidad tensional con el daño de órgano diana se encuentra presente en una muestra estándar de pacientes hipertensos, y si dicha asociación es una constante independiente al tipo de variabilidad estimado y al método de medida empleado. Nuestros resultados muestran que, aunque algunos parámetros de variabilidad tensional se asocian de manera independiente al daño de órgano diana, el impacto que ésta relación presenta es débil en el mejor de los casos. Se discuten de manera separada a continuación.

2.1 – Daño renal

En el análisis de relación entre la tasa de **FGe y variabilidad tensional**, en nuestro trabajo se encontró asociación y correlación significativa con diversos determinantes de variabilidad y un menor FGe por MDRD. Entre los determinantes de variabilidad relacionados, los hubo derivados tanto de

estimaciones por consulta como por AMPA y MAPA, y que son reflejo de variabilidad a corto, medio y largo plazo (Tablas 16 y 17).

De entre las determinaciones en consulta, una mayor variabilidad entre-días sistólica y diastólica demostraron correlación y asociación (respectivamente) con un FGe menor. Además, la primera presentó una relación de dependencia con el valor de FGe de manera independiente a los niveles de presión arterial, aunque muy discreta (influyendo en torno al 4% del valor del FGe). Estos resultados están en consonancia con un importante estudio llevado a cabo por Yokota¹²⁷, sobre una población con características similares a la nuestra, en el cual la variabilidad entre-visitas, en este caso mediante desviación estándar entre medidas de tensión arterial mensuales durante 12 meses, se asoció a una caída del FGe a lo largo de un seguimiento de casi 7 años. Cuando analizaron el impacto de la variabilidad en el deterioro del FGe, éste fue también independiente a la media tensional aunque discreto, explicando en torno al 8% de la caída del FGe. En el presente estudio también la variabilidad intra-días diastólica (calculada mediante ARV) correlacionó con un FGe menor y presentó una muy discreta relación de dependencia con el FGe independientemente a la media tensional. No hemos encontrado en la literatura otros trabajos que hayan valorado este tipo de variabilidad tensional en concreto, si bien la influencia encontrada en el presente trabajo es débil, de alrededor de un 4,5%.

Al respecto del MAPA, la variabilidad nocturna sistólica correlacionó con un FGe menor y demostró relación de dependencia con un MDRD más bajo independientemente a los niveles medios de PAS y PAD, con un peso bajo, en torno al 5,5%. No ocurrió lo mismo con la variabilidad diurna o de 24 horas. Tanner¹⁵⁰ investigó la influencia de la variabilidad tensional de 24 horas sobre el daño subclínico renal sobre una población general de 1022 afroamericanos con menor proporción de comorbilidad que nuestra muestra, y con un riesgo cardiovascular menor. Encontró que a pesar de que la variabilidad tensional de 24 horas se asoció con un FGe inferior a 60 mL/min/1,73m², esta asociación no demostró ser independiente a la media tensional. Al contrario que en nuestro trabajo, en ese estudio no se valoró la variabilidad tensional nocturna de manera separada (al menos no se reportó). Un reciente trabajo de Mule¹⁵¹, de diseño transversal, realizado sobre 328 hipertensos de características similares a nuestra

muestra aunque algo más jóvenes, encontró que una mayor variabilidad por MAPA se asoció a la presencia de un FGe entre 30 y 60 mL/min/1,73m². De manera análoga al presente trabajo, esta variabilidad se mantuvo tras un análisis de regresión lineal múltiple, ajustado por la media tensional. En nuestro trabajo sin embargo, la variabilidad que demostró poseer impacto independiente en el FGe es la variabilidad nocturna del MAPA y no la total de 24 horas. Algunos estudios longitudinales y observacionales han mostrado el superior valor pronóstico que presentan los valores absolutos y la variabilidad de presión nocturna sobre la predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad^{93,94,152-158}, cuando se comparan con los valores de 24 horas o diurnos, y tanto en pacientes con HTA como en individuos normotensos. La razón por la que la presión arterial nocturna puede tener un mejor valor pronóstico que la diurna no está clara, pero fisiológicamente se podría explicar por la ausencia, durante el descanso nocturno, de los efectos presores que posee la actividad física, el estrés emocional y los estímulos ambientales, que se encuentran presentes durante el día. Por ello podría explicarse que la presión nocturna representa mejor y de manera más reproducible la verdadera presión arterial del paciente. No obstante, es obvio que en el presente trabajo, la influencia de la variabilidad tensional por MAPA en la tasa de FGe, aunque presente, fue débil.

Encontramos diversas asociaciones entre determinantes de variabilidad derivados del AMPA y el FGe (Tablas 16 y 17). Ningún estudio hasta ahora había tratado de relacionar tantos determinantes de variabilidad tensional derivados de medidas domiciliarias con el daño de órgano diana de un modo global. Sin embargo, se ha publicado algún trabajo que con el objetivo principal de estudiar variables asociadas a algún tipo de daño subclínico, ha reportado la asociación con variabilidad tensional. Nishimura¹⁵⁹ encontró, en una muestra de 268 diabéticos tipo 2, de edad y perfil lipídico similar a nuestra muestra, pero con mayor proporción de varones y con IMC menor, que la desviación estándar de las medidas de la PAS estimadas con un AMPA durante 7 días (el equivalente a nuestra variabilidad entre-medias) se relacionó de manera independiente con un FGe de entre 30 y 60 mL/min/1,73m². En nuestra muestra, encontramos que la variabilidad entre-medias de la fase tarde diastólica presentó una relación de dependencia con el FGe, impactando en alrededor del 10% del valor del último.

La variabilidad entre-medias de la fase amanecer sistólica mostró correlación pero no se relacionó de manera independiente a la media tensional con el FGe patológico. Las diferencias en la población estudiada podrían influir en los resultados tan sólo ligeramente distintos. Otro determinante que muestra asociación independiente a la media tensional con el FGe es la variabilidad dentro-días del AMPA, que traduce variabilidad a corto plazo. Su influencia en la tasa de FGe en el presente trabajo fue pequeña, impactando en alrededor de un 8% de su valor. No hay estudio alguno en la literatura que lo calcule. Dada la ausencia de correlación entre métodos de medida (discutido en el apartado correspondiente), no parece adecuada la extrapolación de las asociaciones de este índice con otros índices similares presentes en otros trabajos.

Es destacable, no obstante, la diferencia existente entre el número de determinantes de variabilidad que muestran asociación y/o correlación con el FGe, y los que posteriormente muestran relación independiente de la media tensional con el mismo (Tablas 16-19 y 20).

Acerca de la relación entre **variabilidad y el índice albúmina/creatinina**, en nuestro estudio se ha puesto de manifiesto asociación entre índices derivados de Consulta y AMPA y microalbuminuria, así como se ha evidenciado correlación entre la variabilidad de 24 horas diastólica del MAPA y un índice albúmina creatinina mayor (Tabla 19). Con respecto a la variabilidad estimada por consulta, Kawai¹²⁵ y, más recientemente, Vishram¹⁶⁰ han reportado asociación entre variabilidad tensional estimada por consulta y microalbuminuria, sobre una cohorte general de 143 pacientes y de 8505 hipertensos, respectivamente. Nuestros resultados muestran que la variabilidad intra-días sistólica (y no la entre-días, más parecida a la estimada por estos autores) por consulta se asoció a la existencia de un índice albúmina/creatinina superior a 30 mg/g, relación que, al igual que ocurre en los trabajos de Kawai y Vishram, perdió su significación cuando se ajusta por niveles de media tensional.

Fukui¹⁶¹ realizó AMPA a una muestra de 332 pacientes diabéticos tipo 2. Encontró que la variabilidad existente entre tomas de tensión arterial en un único turno (el equivalente a nuestra variabilidad entre-turnos) se asoció a la existencia de micro y macroalbuminuria, respecto a un índice albúmina/creatinina <30 mg/g. Sin embargo, al contrario que en el presente trabajo, no estudió si la asociación era

independiente o no de los niveles de tensional arterial. En nuestra población, la varianza dentro-días sistólica y la variabilidad entre-turnos sistólica y diastólica (por varianza y ARV) se asociaron a la existencia de un índice albúmina/creatinina patológico, asociación que se perdió al ajustar por los niveles de presión arterial medios. El trabajo más mediático acerca de daño de órgano diana y variabilidad tensional por AMPA, es posiblemente el de Matsui¹²⁰, en el cual, un indicador derivado del AMPA, la presión arterial máxima domiciliaria, se asoció de manera independiente a la media tensional a un mayor índice albúmina/creatinina, en una muestra de 356 hipertensos, de características similares a nuestra población, exceptuando que su IMC fue ligeramente inferior. A pesar de que en nuestro estudio ningún indicador de AMPA presentó relación de dependencia con el índice albúmina/creatinina independientemente a los niveles medios de presión arterial, no hemos evaluado específicamente la presión arterial máxima domiciliaria, lo cual es una limitación del presente trabajo.

Tras análisis univariante, se encontró que la variabilidad de 24 horas diastólica por MAPA se asoció a un índice albúmina/creatinina patológico. Al ajustar por la media tensional con el test de regresión lineal múltiple, esta asociación dejó de ser significativa. Tatasciore¹⁰⁵ encontró que la variabilidad diurna sistólica se asoció de manera independiente a la existencia de microalbuminuria, en un trabajo sobre una población general de 180 individuos. A la hora de comparar los resultados del trabajo de Tatasciore al nuestro, se encuentran diversas limitaciones, que podrían influir en los distintos hallazgos. En primer lugar, la población en dicho estudio era más joven (media de 56 años, frente a 66 con nuestro estudio). En segundo lugar, su muestra no era hipertensa salvo un porcentaje que no especifican. Se excluyeron diabéticos. La microalbuminuria se estimó directamente (y no mediante índice albúmina/creatinina). Por último, es llamativo que la variabilidad diurna, en dicho trabajo, no muestre asociación significativa en el análisis univariante con la existencia de microalbuminuria, y sí con el test de regresión lineal múltiple.

Dados nuestros resultados y el resto de evidencia disponible no parece, por tanto, que los determinantes de variabilidad calculados en este trabajo presenten una asociación independiente, o al menos, una relación clínicamente

relevante o significativa en cuanto a la existencia de microalbuminuria para una población de hipertensos ambulatoria.

2.2 – Daño cardiaco

Acerca de la relación entre **variabilidad y la HVI** estimada por **electrocardiograma**, pocos estudios han evaluado específicamente, en la era de la imagen, la asociación entre HVI por ECG y variabilidad tensional. Uno de los más féreos es el subanálisis de Vishram¹⁶⁰, en el que, en una muestra de 8505 hipertensos en tratamiento farmacológico, con características basales superponibles a nuestra muestra, la variabilidad tensional de larga duración, estimada por desviación estándar de las visitas cada 1 – 6 meses, se asoció tan sólo muy ligeramente a un índice Sokolow-Lyon mayor. Tras análisis ajustado por la media tensional, esta relación se mantuvo, de manera muy débil y cerca de la significación estadística. No se asoció la variabilidad, sin embargo, con los índices de Cornell ni voltaje de Cornell, también calculados. En el presente trabajo tan sólo la variabilidad diurna sistólica estimada por MAPA se asoció a HVI por ECG, asociación que desapareció al ajustar por los niveles medios de tensión arterial. Sin embargo, la variabilidad estimada por consulta no muestra asociación con la HVI estimada por ECG. Dada la fuerza de la asociación en el gran análisis de Vishram¹⁶⁰, el tamaño de nuestra muestra podría explicar esta ausencia de relación.

Tratando la relación entre **variabilidad y la HVI** estimada por **ecocardiograma**, la mayor evidencia disponible parte de trabajos que han estudiado dicha asociación sólo con variabilidad tensional de corto plazo. Quizás el más relevante fue el clásico trabajo de Masugata¹⁰⁷, en el cual, con un número discreto de 73 hipertensos, registró la presión arterial cada 30 minutos por un catéter intraarterial. Desde el inicio y hasta el final del seguimiento (mediana 7,4 años), los pacientes con más variabilidad presentaron mayor proporción de HVI por ecocardiograma. En nuestro trabajo no encontramos que la variabilidad estimada por MAPA, que sería el equivalente al trabajo de Masugata, se asocie o correlacione con la HVI. En principio, la diferente metodología podría explicar la no relación encontrada, sin embargo, nuestros resultados están en consonancia

con otros reportados por estudios más recientes que han evaluado específicamente esta relación. Wittke¹⁶² encontró, sobre una población de 447 hipertensos con un perfil de riesgo cardiovascular y comorbilidad mayor a nuestra muestra, que la variabilidad tensional estimada por MAPA no se asoció de manera independiente al valor de la masa ventricular por ecocardiograma. Massierer¹⁶³ ha reportado recientemente que en una muestra de 335 pacientes con HTA esencial y diabetes mellitus tipo 2, la variabilidad tensional por MAPA tampoco se relacionó de manera independiente a la media tensional al índice de masa ventricular por ecocardiograma.

Nosotros encontramos que la variabilidad intra-días en consulta, tanto sistólica como diastólica (y mediante varianza y ARV) se asociaron a la presencia de HVI por ecocardiograma. De entre todas ellas, la varianza intra-días presentó una relación de dependencia en torno al 5,4% con el valor de índice de masa ventricular izquierda, de manera independiente a los niveles medios de PAS y PAD. Hay poca evidencia que haya abordado en particular la relación que presenta la variabilidad tensional estimada en consulta y la presencia de daño de órgano diana cardiaco. Masugata¹²³ estudió, en una muestra de 40 hipertensos de características superponibles a la de nuestra población, la asociación entre cardiopatía hipertensiva y variabilidad tensional (estimada por consulta a lo largo de un año, con mediciones cada 1-2 meses). Al igual que en nuestro estudio, encontró que el índice de masa ventricular no se relacionó con la variabilidad tensional. El índice que en este trabajo ha demostrado relación de dependencia con la HVI (la variabilidad intra-días) no ha sido calculado previamente por ningún estudio previo. Sin embargo, la débil asociación encontrada impide obtener conclusiones firmes.

Al respecto del AMPA, en nuestro trabajo dos indicadores derivados del mismo, la varianza entre-turnos de la fase noche y la varianza entre-medias de la fase noche se asociaron significativamente a la existencia de HVI. Asociación que dejó de ser estadísticamente significativa al ajustar por niveles medios de PAS y PAD. En el ya destacado previamente trabajo de Matsui¹²⁰, el autor reportó el valor de la presión arterial máxima domiciliaria como indicador de la presencia de HVI por ecocardiograma. De igual modo, en ese estudio también se valoró la variabilidad global por AMPA. Ésta correlacionó significativamente con un

mayor índice de masa ventricular. Sin embargo, al igual que ocurre en nuestro trabajo, esta relación se perdió al ajustar por los niveles de PAS y PAD mediante regresión lineal múltiple. Del mismo modo que ya ocurrió con la interpretación de las asociaciones de la microalbuminuria, el no haber valorado exactamente la presión arterial máxima domiciliar es un factor limitante de este estudio.

2.3 – Daño vascular

Sólo algunos estudios pequeños han evaluado la relación presente entre la **variabilidad tensional y el ITB**. Al respecto de la variabilidad estimada por consulta, nuestros resultados muestran que la variabilidad entre-días diastólica (por varianza y ARV) mantiene una relación de dependencia débil con el valor del ITB al ajustar por niveles de PAS y PAD (Tabla 27). Estos resultados están en consonancia con el estudio de Lau¹⁶⁴, en el cual se encontró que, sobre una muestra de 656 pacientes diabéticos o con enfermedad cardiovascular establecida, la variabilidad existente entre visitas trimestrales, sistólica y diastólica, correlacionó con un ITB menor. En este estudio, sin embargo, no se analizó la relación de la variabilidad con el ITB ajustando por los niveles medios de presión arterial. Algo que sí que analizó Okada⁸³ en su trabajo, llevado a cabo sobre una población de 422 diabéticos tipo 2 de larga duración, con mayor proporción de comorbilidad y mayor riesgo cardiovascular adicional que en nuestra muestra. Okada reportó que el coeficiente de variación existente entre los niveles de PAS de las visitas realizadas durante un año (sin especificar el tiempo entre una y otra), se asoció de manera independiente a los niveles medios de PAS con la existencia de un ITB menor. El parámetro que muestra relación de dependencia con el ITB en el presente trabajo fue la variabilidad diastólica, y no sistólica. En nuestro estudio calculamos la variabilidad como varianza y con fórmula ARV, y no mediante coeficiente de variación. Ese aspecto metodológico, el menor tamaño de la muestra y la menor comorbilidad en la población a estudio del presente trabajo podrían haber influido en los resultados ligeramente distintos.

Con el AMPA, la variabilidad entre-turnos sistólica de la fase amanecer se asoció y correlacionó con un ITB menor. No existe evidencia en la literatura sobre ningún trabajo que valore específicamente la variabilidad tensional derivada del

AMPA y el ITB. Parece relevante, sin embargo, que la asociación que encontramos pierda su significación cuando se ajusta por los niveles medios de PAS y PAD por AMPA.

Ya con la variabilidad estimada por MAPA, nuestros resultados no mostraron relación entre ésta y el ITB. Wittke¹⁶⁵ también estudió la relación entre variabilidad tensional por MAPA y el ITB, con una muestra de 425 hipertensos de características similares a las nuestras. Tal y como ocurrió en el presente trabajo, el determinante de variabilidad tensional que también calculamos en nuestra muestra no se asoció a la presencia de un ITB menor. Por tanto, la relación existente entre ITB y variabilidad tensional parece débil y no siempre independiente de los niveles absolutos de tensión arterial.

Al respecto de la relación entre **variabilidad tensional y la VOP**, en nuestro trabajo no encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre los determinantes derivados de la consulta y la VOP. No existen grandes trabajos que hayan valorado esta relación en concreto, sin embargo, en el ya comentado trabajo de Okada⁸³ se encontró relación entre el coeficiente de variación de la variabilidad entre visitas en consulta y la VOP. Sin embargo, en dicho trabajo se estimó la VOP tobillo-brazo mediante método oscilométrico, y no la carótido-femoral (como en el presente estudio). Aunque son métodos validados, las propiedades y la implicación de cada método con otros determinantes de la HTA no es exactamente la misma¹⁶⁶. Este aspecto metodológico, además de que en nuestra muestra no se ha calculado el coeficiente de variación, pueden ser determinantes en la disparidad de resultados encontrados.

Mediante AMPA y MAPA, tan sólo se detectó asociación significativa entre la varianza general sistólica del AMPA y la VOP, así como correlación entre la ARV general sistólica y la ARV entre-turnos de la fase tarde sistólica del AMPA y la VOP. Ninguna de estas relaciones continuó siendo significativa al ajustar por niveles de PAS y PAD. Al igual que ocurre con la variabilidad en consulta, la evidencia científica es escasa. Veloudi¹⁶⁷ estudió los determinantes tensionales asociados a un mayor agravamiento de la VOP carótido femoral durante un año, en una muestra de 268 hipertensos con características basales superponibles a las de nuestra muestra. Tal y como ocurrió en el presente estudio, ningún

determinante de variabilidad tensional derivado del AMPA o MAPA se asoció a la VOP de forma independiente a los niveles medios de PAS y PAD, que sí que demostraron presentar asociación férrea.

Por último estudiamos la relación entre **variabilidad tensional con el GIM o una ecografía carotídea patológica**. Los determinantes de variabilidad que han demostrado asociación o correlación con una ecografía carotídea patológica son derivados tanto de la consulta, como del AMPA y MAPA, reflejando además variabilidad a corto, medio y largo plazo (Tablas 31 y 32). En el caso de las derivadas de la consulta, en nuestro trabajo, la varianza entre-días sistólica se asoció a la presencia de una ecografía carotídea patológica y correlacionó con un GIM más patológico. Sin embargo, esta asociación no demostró ser independiente del valor promedio de presión arterial. El estudio que llevó a cabo Nagai⁸³ es el trabajo más relevante que ha evaluado la relación entre variabilidad tensional por consulta y daño carotídeo. Sobre una muestra de 201 pacientes añosos (media de edad de 79,9 años), con un 75,9% de hipertensos, y el resto de características similares a nuestra población analizada, Nagai estimó la variabilidad tensional entre las mediciones de 12 visitas mensuales. Como en nuestro trabajo, la variabilidad estimada por varianza no se asoció de manera independiente a la media tensional con el GIM. Sí que lo hizo, sin embargo, la variabilidad estimada mediante coeficiente de variación, que no ha sido calculada en el presente estudio.

Mediante AMPA, diversos determinantes demostraron asociación y correlación con una ecografía carotídea más patológica (Tablas 31 y 32). En todos, dicha relación desapareció cuando se ajustó por la media tensional. Antes de comparar nuestros datos con los de la evidencia científica, parece razonable destacar la disparidad existente entre las variables asociadas en el análisis univariante y las que mantienen dicha relación tras ajuste por niveles de presión arterial. No existe evidencia férrea sobre este tema en concreto, tan sólo estudios pequeños aislados. El más importante es el comentado trabajo de Matsui¹²⁰, en el cual la varianza general estimada por AMPA correlacionó en el análisis multivariante con un GIM más patológico, asociación que no se mantuvo al ajustar por la media tensional. Matsui también reportó que la tensión arterial máxima domiciliaria sí que presentó asociación con el GIM de modo

independiente a la media tensional, parámetro que no se ha determinado en este estudio.

Al igual que ocurre con la variabilidad derivada del AMPA, los determinantes de variabilidad derivados del MAPA que presentaron asociación o correlación con una ecografía carotídea patológica (Tablas 31 y 32) perdieron la significación estadística al ajustar por niveles de presión arterial. El trabajo de Tian¹⁶⁸ ofrece resultados compatibles e información complementaria al nuestro. En el mismo, sobre una muestra de 150 pacientes con edad media de 58,3 años y una prevalencia de HTA del 83,3% y de diabetes mellitus tipo 2 del 19,3%, los autores analizaron la relación de variabilidad tensional estimada por MAPA sobre el GIM, en función de la edad de los pacientes. Concluyen que en pacientes con edad inferior a los 55 años la relación entre variabilidad tensional y GIM se encontró presente, no siendo así en pacientes con edad superior a los 55 años (como ocurrió en nuestro trabajo, donde el paciente de menor edad tuvo 50 años). Sin embargo, no analizaron la influencia de variabilidad tensional sobre el GIM ajustando por media tensional, sino sólo por otras variables, como edad y sexo. Otros trabajos más importantes, como el de Mancia¹⁰², sí que evidenciaron relación de dependencia entre la variabilidad tensional por MAPA y el GIM, de manera independiente a la media tensional. El mayor tamaño de la muestra de dicho estudio (1663 hipertensos) podría aportar la potencia estadística de la que carece el presente trabajo a la hora de obtener resultados significativos.

2.4 – Implicaciones de la variabilidad tensional

En base a los resultados arriba comentados, en nuestra muestra de hipertensos, múltiples determinantes de variabilidad tensional parecen estar relacionados con determinados tipos de daño de órgano diana. Sin embargo, uno de los principales hallazgos que encontramos en nuestro estudio es la discrepancia existente entre la gran cantidad de determinantes de variabilidad tensional que demostraron asociación o correlación con algún tipo de daño de órgano diana (tablas 16-19, 21-23, 25, 26 y 28-31) y los determinantes que realmente se relacionaron de manera independiente a los niveles absolutos de presión arterial con el daño de órgano diana (tablas 20, 24 y 27). Sólo mostraron relación independiente a la media tensional con una tasa de FGe disminuida: la

variabilidad intra-días diastólica por consulta, la variabilidad entre-días sistólica por consulta, la variabilidad dentro-días sistólica por AMPA y la variabilidad entre-medias de la fase tarde diastólica por AMPA. La varianza intra-días diastólica por consulta demostró relación de dependencia con la presencia de hipertrofia ventricular por ecocardiograma, así como la varianza entre-días diastólica por consulta se asoció independientemente con el índice tobillo brazo. Sin embargo, esta asociación fue débil. Todo esto se resume en la tabla 32.

Tabla 32 – Resumen de los parámetros de variabilidad tensional relacionados con algún tipo de daño de órgano diana.

Daño de órgano diana	Parámetro, Asocia (A) / Correlaciona (C)	Relaciona independiente a niveles de PA; potencia relación (R²)
FGe	Var entre-días diastólica Consulta, (A) ARV entre-días sistólica Consulta (C) ARV intra-días diastólica Consulta (C) ARV general sistólica AMPA, (A/C) Var dentro-días sistólica AMPA, (A) ARV entre-turnos sistólica Amanecer, (C) Var entre-turnos sistólica Tarde, (A) ARV entre-turnos sistólica Tarde, (A) Var entre-turnos diastólica tarde, (C) Var entre-turnos sistólica Noche, (A/C) ARV entre-turnos sistólica Noche, (A/C) Var entre-medias sistólica amanecer, (C) Variabilidad nocturna sistólica MAPA, (C)	ARV entre-días sistólica Consulta; 0,04 ARV intra-días diastólica Consulta; 0,045 Variabilidad dentro-días sistólica; 0,08 Var entre-medias diastólica tarde; 0,1 Variabilidad nocturna sistólica MAPA; 0,055
Índice Albúmina Creatinina	Var Intra-días sistólica Consulta, (A) Var dentro-días sistólica AMPA, (A) Var entre-turnos tarde sistólica, (A) ARV entre-turnos tarde sistólica, (A) Var entre-turnos tarde diastólica, (A) ARV entre-turnos tarde diastólica, (A) Variabilidad diastólica 24 horas MAPA, (C)	-
HVI por ECG	Variabilidad diurna sistólica MAPA	-
HVI por ECO	Var intra-días sistólica Consulta, (A/C) ARV intra-días sistólica consulta, (A/C) ARV intra-días diastólica Consulta; (C) Var entre-turnos noche sistólica, (A) ARV entre-medias noche sistólica, (A)	Var Intra-días diastólica Consulta; 0,054
ITB	Var entre-turnos amanecer sistólica, (A/C) Var entre-días diastólica Consulta, (C)	Var entre-días diastólica Consulta; 0,067

	ARV entre-días diastólica Consulta, (C)	
VOP	Var general sistólica AMPA, (A/C)	-
	ARV entre-turnos tarde sistólica, (C)	
Ecografía carotídea	Var entre-días sistólica consulta, (A/C)	-
	Var general sistólica AMPA, (A/C)	
	ARV general sistólica AMPA, (A)	
	ARV general diastólica AMPA, (A/C)	
	Var entre-turnos amanecer sistólica, (A/C)	
	ARV entre-turnos amanecer sistólica, (C)	
	Var entre-turnos amanecer diastólica, (A)	
	ARV entre-turnos amanecer diastólica, (C)	
	Var entre-turnos tarde sistólica, (A/C)	
	Var entre-turnos noche sistólica, (A)	
	ARV entre-turnos noche sistólica, (A/C)	
	Var entre-medias amanecer sistólica, (A)	
	Var entre-medias noche sistólica, (C)	
	ARV entre-medias noche sistólica, (C)	
	Var entre-medias noche diastólica, (A)	
	Var nocturna sistólica MAPA, (A)	
	Variabilidad sistólica de 24 horas MAPA, (C)	

AMPA: Automedición de la presión arterial; ARV: Average Real Variability; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; GIM: grosor íntima media; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo brazo; MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; Var: varianza; VOP: velocidad de la onda del pulso.

Existen trabajos, como el de Grassi¹⁶⁹, que han puesto de manifiesto que la variabilidad tensional de corto plazo también se relaciona con mayor proporción de factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables, como son la edad, el peor perfil lipídico, la alteración del metabolismo de la glucosa, presencia de eventos cardiovasculares previos, así como a mayores niveles de PAS media, tanto en un MAPA como en consulta. Otro trabajo de An¹⁷⁰ demostró que la variabilidad tensional a largo plazo también se asoció a un riesgo cardiovascular mayor. En nuestro estudio, como en la mayoría de trabajos que analizan el impacto de la variabilidad con el daño de órgano diana, se ha ajustado el análisis de regresión por la media tensional. El no haber analizado la asociación de la variabilidad y el daño de órgano diana ajustando no sólo por niveles medios de PAS y PAD, sino por otros factores que también influyen en el riesgo cardiovascular del hipertenso, como edad, sexo o comorbilidad representa una

clara limitación del presente estudio, a fin de valorar más en profundidad la asociación entre determinantes de variabilidad y daño de órgano diana.

No sólo es que los parámetros de variabilidad que se asociaron de manera independiente a algún tipo de daño orgánico fueron escasos, es que la asociación encontrada fue débil. Dentro de los factores limitantes que pueden haber restado potencia estadística para estudiar el valor real de la variabilidad tensional encontramos el bajo tamaño muestral. Este aspecto estuvo claramente limitado por los medios de los que disponemos y la alta dedicación que requiere llevar a cabo todas las mediciones y exámenes complementarios a cada paciente incluido. Otra posible limitación del presente trabajo es que la población a estudio no presentó un riesgo cardiovascular adicional muy alto² –baja proporción de enfermedad cardiovascular establecida–. A este respecto, estudios como el de Schutte¹³⁵ han demostrado que en individuos con riesgo cardiovascular bajo o moderado, la variabilidad añadió poco o nada a la media tensional (no predijo eventos ni mortalidad). Son necesarios estudios más grandes para evitar estas limitaciones y obtener conclusiones firmes.

Sin embargo, según nuestros resultados, sí que se puede afirmar que en la presente muestra y con una metodología adecuada –buena correlación entre medias tensionales entre métodos– la asociación entre los distintos determinantes de variabilidad tensional y el daño de órgano diana no fue uniforme. No se observó ningún patrón constante de asociación con el daño orgánico, **más bien, los distintos parámetros estudiados parecieron asociarse caprichosamente con éste**. Esto podría sugerir que la asociación entre variabilidad tensional y daño de órgano diana no es consistente entre parámetros derivados dentro de un mismo método ni entre métodos, y que cada método identifica un tipo de variabilidad distinto. No existen grandes trabajos que hayan valorado el daño de órgano diana con distintos métodos de variabilidad. Uno de los pocos es un trabajo de Wei¹⁷¹, que estimó la variabilidad tensional latido a latido, por MAPA y por AMPA y midió daño orgánico cardíaco, renal y vascular. Como en el presente trabajo, Wei obtuvo resultados dispares en cuanto a la asociación de los parámetros de variabilidad tensional con el daño orgánico (la variabilidad latido a latido se asoció a daño cardíaco y vascular, por MAPA a daño vascular, por AMPA no se asoció a daño orgánico alguno). Otra posible explicación para el comportamiento

no regular de estas asociaciones (que también explicaría la ausencia de correlación entre parámetros de variabilidad previamente tratada) sería poner en duda la reproducibilidad de estas determinaciones. Es posible que la variabilidad, lejos de lo sugerido por grandes estudios^{56,57}, tenga cierto componente errático que impida estudiar con exactitud su verdadera asociación con el daño orgánico, si es que la hay. Existe bibliografía que también apoya esta hipótesis. En el ya comentado trabajo de Muntner¹³⁶, los autores concluyeron, tras estudiar una población general de más de 15.000 personas, que la variabilidad intra-visita ni era reproducible, ni se asoció a mayor RCV o más mortalidad. O puede que en realidad, el valor predictivo de la variabilidad tensional para mortalidad y eventos cardiovasculares, y por ende, su asociación independiente con el daño de órgano diana, sea realmente pequeño. Además de los numerosos estudios que han sugerido lo contrario^{56,57,87,92,121,122}, se han publicado trabajos moderadamente grandes en los que el poder predictivo de la variabilidad tensional para eventos cardiovasculares es realmente débil, o incluso inexistente¹¹⁰.

El presente trabajo es el primero en valorar tantos tipos de variabilidad tensional, su correlación y asociación con la presencia de daño de órgano diana sobre una muestra de hipertensos. Aunque no está exento de limitaciones, comentadas en este apartado, los resultados sugieren que la relación entre variabilidad tensional y daño de órgano diana, aunque presente, añade poco a la media tensional. Sería deseable contar con otros estudios más grandes que valoren la relación y el poder predictivo de diversos y distintos parámetros de variabilidad tensional, a fin de mejorar nuestro conocimiento del fenómeno de variabilidad tensional y dar respuesta a las hipótesis que este estudio plantea.

6. Conclusiones

1 – El análisis pormenorizado de la variabilidad de la presión arterial estimada por consultas sucesivas, por AMPA y por MAPA, permite concluir que la correlación de la variabilidad tensional entre métodos e intra método es débil o inexistente.

2 – En nuestra muestra de hipertensos, la tasa de filtrado glomerular estimada, la hipertrofia ventricular izquierda calculada por ecocardiograma y el índice tobillo brazo presentaron relación de dependencia con ciertos parámetros de variabilidad tensional de un modo independiente a los niveles absolutos de presión arterial. Sin embargo, esta relación fue débil.

3 – El método de medida y el tipo de variabilidad tensional calculado fueron determinantes relevantes en cuanto a la relación con el daño de órgano diana.

4 – Nuestros datos apoyan el concepto de dejar de considerar la variabilidad tensional como un fenómeno global. A la hora de valorar la variabilidad tensional, parece razonable diferenciar tanto el tipo de variabilidad tensional como el método con el que se ha estimado.

7. Bibliografía

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281–1357.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-20.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 complete report. *Hypertension*. 2003; 42(6): 1206-52.
5. Victor RG. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10th edition, Elsevier, 2015. 934-952
6. DiBona GF. Physiology in perspective: The wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289(3):R633-41
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; 370(15):1393-401

8. Mark AL. Dietary therapy for obesity: An emperor with no clothes. *Hypertension*. 2008; 51(6):1426-34.
9. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; 30(4):633-46.
10. Jackson GA, Ott CE. Chapter 5: Maintenance of body fluid osmolarity and volume. En: *Renal system*. First edition, Integrated medical science, Fence Creek Editors, 1999. 354-89.
11. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008; 40(3):180-96
12. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*, 2009; 93(3):621-35
13. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: A clinical review. *J Hypertens*. 2006;24(6):983-91.
14. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007; 356:1966-78
15. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40:592-9.
16. Cowley AW, Jr, Nadeau JH, Baccarelli A, Berecek K, Fornage M, Gibbons GH et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. *Hypertension*. 2012; 59(5):899-905.

17. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124:606-12.
18. Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Cardiovascular risk factors in the region of Murcia, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 1997;71(6):515-29
19. Coca Payeras A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión*. 2005; 22(1):5-14
20. Llisterri Caro JL, Rodríguez Roca GC, Alonso Moreno FJ, Prieto Díaz MA, Banegas Banegas JR, González-Segura Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin*. 2012; 139(15):653–61.
21. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, et al. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? *Ann Intern Med*. 2011; 154(12):781-8.
22. Myers MG. A proposed algorithm for diagnosing hypertension using automated office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2010; 28(4):703-8.
23. Kaplan NM, Thomas G, Pohl MA. Blood pressure measurement in the diagnosis and management of hypertension in adults [monografía en internet]. UpToDate. Inc. 2016. [Acceso Abril 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/blood-pressure-measurement-in-the-diagnosis-and-management-of-hypertension-in-adults>
24. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111(5):697-716.

25. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ*. 2001; 22(7292):981-5.
26. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011; 342:d3621.
27. Krakoff LR. Ambulatory blood pressure improves prediction of cardiovascular risk: implications for better antihypertensive management. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15(4):317.
28. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B, Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2011;343:d4891.
29. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet* 2009; 373(9667):876-8.
30. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(5):743-51.
31. Stergious GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014. 63:675-82.
32. Dorresteijn JA, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ. Relation Between Blood Pressure and Vascular Events and Mortality in Patients With Manifest Vascular Disease: J-Curve Revisited. *Hypertension*. 2012; 59:14-21.
33. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: Management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006; 48(5):326-41

34. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic JAMA. 2003;289:194–202
35. US Renal Data System. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md. National Institutes of Health, 2011.
36. Fervenza FC. Nephrosclerosis [monografía en internet]. Medscape 2016. [acceso febrero 2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/244342-overview>
37. Schaeffner ES, Kurth T, Bowman TS, Gelber RP, Gaziano JM. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(4):1246-51.
38. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis. 2004;44:84–93
39. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012;307:1941–51.
40. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010;375:2073-81.
41. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. JAMA. 1999; 281(8):727-35.

42. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5):1355-74.
43. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C et al. Risk prediction improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91.
44. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012; 30:1056-64
45. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994; 90:1786-93.
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39
47. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30:1410-15
48. McDermott MM, Criqui MH, Liu K, Guralnik JM, Greenland P, Martin GJ et al. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2000;32(6):1164-71
49. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG (March 2006). "Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study". *Diabetes Care* 29 (3): 637-42

50. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340:14-22.
51. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115(4):459-67
52. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23):III33-8
53. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et-al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146:483-94.
54. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1600–7
55. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension.* 2012; 60:512-7 (2012)
56. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010; 375:895-905.
57. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of B blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010; 9(5):469-80
58. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension.* 1986;8(2):147-53

59. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984; 2:203–8.
60. Mancia G. Pathophysiology of Hypertension. En: *Manual of Hypertension*. ESH. Primera edición. Elsevier Science, Amsterdam, 1997. 117–169.
61. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:S15–9.
62. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995;25:1276–86.
63. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:199–204.
64. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos Z, Miyakis SI et al. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis*. 2011; 219:194–9.
65. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2013; 36(3):219–25.
66. Parati G, Castiglioni P, Di Rienzo M, Omboni S, Pedotti A, Mancia G. Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension*. 1990; 16:414–21.
67. Berge KE, Berg K. No effect on blood pressure level or variability of polymorphisms in DNA at the locus for atrial natriuretic factor (ANF). *Clin Genet*. 1994; 46:433–5.
68. Julve R, Chaves FJ, Rovira E, Pascual JM, Miralles A, Armengod ME et al. Polymorphism insertion/deletion of the ACE gene and ambulatory blood

- pressure circadian variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2001;6:27–32 (2001).
69. Etzel JP, Rana BK, Wen G, Parmer RJ, Schork NJ, O'Connor DT et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension.* 2005; 45:1207–13.
 70. Jira M, Závodná E, Honzíkova N, Nováková Z, Vašků A, Izakovičová Hollá L et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man. *Physiol Res.* 2011; 60:193–7.
 71. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005; 45:142–61.
 72. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, Phillips BG, Kato M, Cwalina E et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension.* 2002; 39:168–72.
 73. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:29–35.
 74. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation.* 1993; 88:986–92.
 75. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol.* 2005;90:683–8.
 76. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, Santos RC, Yugar-Toledo JC, Martin JF et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25:656–64.

77. Holt-Lunstad J, Steffen PR. Diurnal cortisol variation is associated with nocturnal blood pressure dipping. *Psychosom Med.* 2007; 69:339–43.
78. Muntner P, Joyce C, Levitan EB, Holt E, Shimbo D, Webber LS et al. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens.* 2011;29:2332–8.
79. Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, Shinagawa M, Matsuoka O, Yamanaka T et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives. *Clin Exp Hypertens.* 2005;27:231–9.
80. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension.* 2011; 57:160–6.
81. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension.* 2007;50:299–305.
82. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5:184–92.
83. Okada H, Fukui M, Tanaka M, Inada S, Mineoka Y, Nakanishi N et al. Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2012; 220:155–9.
84. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2012; 59:1091–3.
85. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA

- population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *J Hypertens*. 1998; 16:1585–12.
86. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006; 47:155–61.
87. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983; 53:96–104.
88. Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993;21:510–24.
89. Parati G, Ochoa JE, Lompari C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:143-55.
90. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the *Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni* Study. *Hypertension*. 2007; 49:1265–70.
91. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23:505–11.
92. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Richart T, Li Y, Hansen TW, Boggia J et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertens Res*. 2010;33:757–66.
93. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007; 370:1219–29.
94. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57:3-10

95. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012; 60:34–42.
96. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1505–56.
97. McManus RJ, Mant J, Roalfe A, Oakes RA, Bryan S, Pattison HM et al. Targets and self monitoring in hypertension: randomised controlled trial and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2005;331:493.
98. Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2012;30:1241–51.
99. Cappuccio F P, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 329:145.
100. Rogers MA, Small D, Buchan DA, Butch CA, Stewart CM, Krenzer BE et al. Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:1024–32.
101. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5:93–8.
102. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19:1981–9.
103. Mancia, G. & Parati, G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J. Hypertens*. 21, S17–S23 (2003).

104. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*. 2002; 39(2):710-4
105. Tatasciore A, Zimarino M, Renda G, Zurro M, Soccio M, Prontera C et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007; 50:325–32.
106. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009; 27:2244–8.
107. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993; 11:1133–7.
108. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000; 102:1536–41.
109. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8,938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010. 55(4):1049-57.
110. Stolarz-Skrzypek K, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Kuznetsova T et al. Short-term blood pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO). *Acta Cardiol*. 2011; 66(6):701-6.
111. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002; 347(11):797–805.
112. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertens Res*. 2013; 36(3):232-9.

113. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; 47(2):149–54.
114. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10:1201–7.
115. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol*. 1992;70:65–68.
116. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1987;75(2):395–400.
117. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; 107(10):1401–6.
118. Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M et al. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2006;29(8):581–7.
119. Amici A, Cicconetti P, Sagrafoli C, Baratta A, Passador P, Pecci T et al. Exaggerated morning blood pressure surge and cardiovascular events. A 5-year longitudinal study in normotensive and well-controlled hypertensive elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(2): e105–9.
120. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011; 57(6):1087–93.
121. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045–50.

122. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012; 59:212–8.
123. Masugata H, Senda S, Muraio K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y *et al*. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011;34:846–50
124. Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, Chang SJ, Chen JF, Hsieg MC. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5.5-year prospective analysis. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(3):245-53
125. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Oguro R *et al*. The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertens Res*. 2013;36(2):151-7
126. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33:2442–7.
127. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. *et al*. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013; 36(2):151-7.
128. Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J *et al*. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol*. 2010; 67(5):564–9.
129. Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, Feairheller DL, Sturgeon KM, Williamson ST *et al*. Relationship of visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability to vascular function in African Americans. *Hypertens Res*. 2012;35(1):55–61.

130. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2012; 30:1556–63.
131. Hata Y, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T et al. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2000; 23(6):553–60.
132. Eguchi K, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2012; 25:962–8.
133. Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T et al. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002; 16(2):141–6.
134. Cay S, Cagirci G, Demir AD, Balbay Y, Erbay AR, Aydogdu S et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):951-7
135. Schutte R, Thijs L, Liu YP, Asayama K, Jin Y, Odili A et al. Within-subject blood pressure level—not variability—predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension*. 2012; 60(5):1138–47.
136. Muntner P, Levitan EB, Reynolds K, Mann DM, Tonelli M, Oparil S et al. Within-visit variability of blood pressure and all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *J Clin Hypertens*. 2012;14(3):165–71.
137. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9718):906-15
138. Liu JG, Xu LP, Chu ZX, Miao CY, Su DF. Contribution of blood pressure variability to the effect of nitrendipine on endorgan damage in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2003;21:1961–7.

139. Xie HH, Miao CY, Jiang YY, Su DF. Synergism of atenolol and nitrendipine on hemodynamic amelioration and organ protection in hypertensive rats. *J Hypertens*. 2005;23:193–201.
140. Ferrari A, Buccino N, Di Rienzo M, Pedotti A, Mancia G, Zanchetti A. Labetalol and 24-hour monitoring of arterial blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1981;3(1):S42–52.
141. Mancia G, Ferrari A, Pomidossi G, Parati G, Bertinieri G, Grassi G et al. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure variability in untreated hypertension and during antihypertensive treatment by once-a-day nadolol. *Am Heart J*. 1984; 108(4 pt 2):1078–83.
142. Pomidossi G, Parati G, Motolese M, Mancia G, Zanchetti A. Hemodynamic effects of once a day administration of combined chlorthalidone and metoprolol slow-release in essential hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1984;22:665–71.
143. Mancia G, De Cesaris R, Fogari R, Lattuada S, Montemurro G, Palombo C et al. Evaluation of the antihypertensive effect of once-a-day trandolapril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The Italian Trandolapril Study Group. *Am J Cardiol*. 1992; 70(12):60D–66D.
144. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527–35.
145. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1685–91.
146. Rizzoni D, Muiesan ML, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Monteduro C et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2001;19(4):703–11.

147. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000;36(5):901-6.
148. Souza WK, Jardim PC, Porto LB, Araújo FA, Sousa AL, Salgado CM. Comparison and correlation between self-measured blood pressure, casual blood pressure measurement and ambulatory blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):148-55.
149. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(3):143-55.
150. Tanner RM, Shimbo D, Dreisbach AW, Carson AP, Fox ER, Muntner P. Association between 24-hour blood pressure variability and chronic kidney disease: a cross-sectional analysis of African Americans participating in the Jackson heart study. *BMC Nephrology*. 2015; 16:84
151. Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, Geraci G, Guarino L, Foraci AC et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Subclinical Renal Damage in Essential Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(6):473-80.
152. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; 111(14):1777-83
153. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2407-15.
154. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19: 801-7.
155. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and

- noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005; 45(2):240–5.
156. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and causespecific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51(1):55–61.
157. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46(1): 156–61.
158. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*. 2005; 45(4):499–504.
159. Nishimura M, Kato Y, Tanaka T, Todo R, Tone A, Yamada K et al. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Hypertens Res*. 2013;36(8):705-10.
160. Vishram JK, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *J Hypertens*. 2015;33(12):2422-30.
161. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2013;36(3):219-25.
162. Wittke EI, Fuchs SC, Moreira LB, Foppa M, Fuchs FD, Gus M. Blood pressure variability in controlled and uncontrolled blood pressure and its association with left ventricular hypertrophy and diastolic function. *J Hum Hypertens*. 2015;1:5.

163. Massierer D, Leiria LF, Severo MD, Ledur Pdos S, Becker AD, Aguiar FM et al. Blood pressure variability and its association with echocardiographic parameters in hypertensive diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:4.
164. Lau KK, Wong YK, Chan YH, Teo KC, Chan KH, Wai Li LS et al. Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases--relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):230-5.
165. Wittke E, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cichelero FT et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:55.
166. Yu WC, Chuang SY, Lin YP, Chen CH. Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *J Hum Hypertens.* 2008;22(1):24-31.
167. Veloudi P, Blizzard CL, Head GA, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Blood Pressure Variability and Prediction of Target Organ Damage in Patients With Uncomplicated Hypertension. *Am J Hypertens.* 2016 Apr 13 [Epub ahead of print]
168. Tian X, Xiong H, Wu D, Zhang R, Lu M, Zhang YT. Age and sex-specific relationships between blood pressure variability and carotid intima-media thickness. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2015 Jul 24. [Epub ahead of print]
169. Grassi G, Seravalle G, Maloberti A, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M et al. Within-visit BP variability, cardiovascular risk factors, and BP control in central and eastern Europe: findings from the BP-CARE study. *J Hypertens.* 2015; 33(11):2250-6.
170. An S, Bao M, Wang Y, Li Z, Zhang W, Chen S et al. Relationship between cardiovascular health score and year-to-year blood pressure variability in China: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(10):e008730

171. Wei FF, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang JG et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. *Hypertension*. 2014;63(4):790-6

Anexos

ANEXO 1

INFORMACIÓN APORTADA A LOS CENTROS DE SALUD PARTICIPANTES

ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS Y SU RELACION CON EL DAÑO ORGÁNICO.

VARIABILIDAD

Está claramente demostrado que los niveles absolutos de presión arterial se asocian a eventos cardiovasculares adversos, y que el control de los mismos es uno de los principales factores a combatir en el control del riesgo cardiovascular. No obstante, existe cierta fluctuación de los niveles detectados de presión arterial alrededor de la media en cada paciente seguido a lo largo del tiempo, aún en el hipertenso controlado.

Ciertos estudios recientes han puesto en evidencia la importancia clínica que estas variaciones individuales en la presión arterial poseen, y sugieren que los niveles absolutos de tensión arterial no son el único aspecto a tener en cuenta en prevención cardiovascular, sino que esta variabilidad tensional es un factor a considerar en la práctica clínica.

Uno de esos estudios es el llevado a cabo por Rothwell PM¹ que realizó un análisis *post hoc* del UK-TIA study, el cual demostró que la variabilidad tensional de la presión arterial sistólica (TAS) es un fuerte predictor independiente de ictus recurrente, tanto en pacientes bajo tratamiento hipertensivo como en pacientes sin el mismo. Según dicho estudio, el valor predictivo que posee la variabilidad tensional de la TAS es más fuerte que la media de los valores absolutos de la TAS. Estos hallazgos han sido corroborados por otros ensayos clínicos más recientes (ESPS, Dutch TIA y ASCOT-BPLA). Incluso en la cohorte del ASCOT-BPLA, la variabilidad de la TAS clínica en consulta demostró ser un mejor predictor de eventos cerebrovasculares y coronarios que la presión arterial sistólica absoluta.

En análisis *post hoc* del estudio ASCOT-BPLA^{2, 3} se demostró que el tipo de tratamiento antihipertensivo que tome el paciente puede estar relacionado con la magnitud de la variabilidad tensional, pues ésta fue mayor en el grupo de pacientes que recibían beta-bloqueante (atenolol), respecto al grupo que recibió un bloqueante de los canales de calcio (amlodipino).

Otros investigadores han determinado la correlación existente entre la variabilidad tensional y diferentes marcadores de daño orgánico. En un reciente estudio, Kawai T.⁴

encontró que la variabilidad en la presión arterial sistólica se asocia al grado de función renal, pues es un marcador de alta prevalencia de albuminuria y microalbuminuria. (así como de *high resistive index en Doppler*). En la cohorte del DCCT study, Kilpatrick ES.⁵ ha encontrado que la variabilidad de la TAS es, al igual que la media de la TAS, predictor independiente de albuminuria, aunque no lo es para retinopatía.

Del mismo modo, Masugata H.⁶ et al ha descubierto que la variabilidad de la TAS se correlaciona mejor con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo que la media de la presión arterial sistólica. Nagai M.⁷ ha estudiado la relación existente entre el IMT y la variabilidad tensional, concluyendo que la variabilidad tensional de la TAS y TAD se correlaciona independientemente con un índice media íntima aumentado, independientemente de la media de la TA del paciente.

La variabilidad de la TAS y TAD también ha demostrado ser predictor independiente de mortalidad por todas las causas, y la variabilidad de la presión de pulso ha demostrado además ser predictor de mortalidad cardiaca en población diabética tipo 2⁸.

Otras investigaciones le otorgan otras cualidades, como la capacidad de ser predictor de reestenosis tras intervencionismo coronario en pacientes normotensos⁹.

Como parte de del espectro que encierra la variabilidad tensional, cabe destacar que se ha demostrado que pacientes con episodios de hipertensión sistólica episódica o de hipertensión severa, aun cuando sean hipertensos tratados o no permanentemente hipertensos, presentan mayor riesgo de ictus que los hipertensos estables (sin determinaciones compatibles con hipertensión aguda episódica), incluso cuando las cifras basales de presión arterial de los primeros sean menores.

Por tanto, esta variabilidad tensional constituye un parámetro que parece conferir información pronóstica adicional a la debida a una mayor severidad, o alteraciones varias en el patrón circadiano de la TA.

Se admite que la variabilidad tensional puede ser estimada a partir del cálculo de la desviación estándar de tomas sucesivas en consulta en condicón basales aunque otros autores han descrito el valor de la variabilidad determinada a partir de la desviación estándar de las determinaciones diurnas y/o nocturnas de la presión arterial mediante MAPA. Así mismo, no está establecido si la variabilidad tensional puede ser estimada mediante AMPA.

Sin embargo, desconocemos si el significado de estas determinaciones, por estas diferentes técnicas es el mismo o si, por el contrario, cada método identifica a un grupo de pacientes diferente y por tanto, podría encerrar información pronóstica también diferente.

1 – OBJETIVOS

1. Determinar la variabilidad de la tensión arterial sistólica y diastólica en una muestra de pacientes hipertensos que se mantienen estables y con tensión arterial inferior a 160/100 mmHg utilizando MAPA, AMPA y medición clínica en consulta de la tensión arterial.
2. Valorar el grado de concordancia entre estos métodos.
3. Estudiar si los pacientes con mayor variabilidad de la PA muestran mayor grado de afectación de órgano diana (carotideo, renal, cardíaco y/o vascular).
4. Identificar las variables que se asocian con una mayor variabilidad tensional medida por cada uno de los métodos

2 – LA MUESTRA Y SU SELECCIÓN

La muestra se extraerá de entre los pacientes hipertensos de los centros de salud Barrio Peral y Virgen de la Caridad, pertenecientes al área II de Cartagena.

En cada centro de salud, los médicos participantes en el estudio seleccionarán a 50 pacientes hipertensos que cumplan los criterios de inclusión que acudan a su consulta por cualquier motivo, aceptando una velocidad de captación de pacientes de 4 cada 2 semanas en cada centro de salud. Se recogerán datos de todos los pacientes en el momento de incluirlos en el estudio a partir de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias pertinentes. Toda la información se registrará en la historia clínica OMI-AP versión actualizada.

El número de identificación de cada paciente variará en función del centro de salud que los reclute, de modo que el centro de salud Virgen de la Caridad numerará a sus pacientes desde el número 1001 en adelante, mientras que el centro Barrio Peral comenzará desde el 2001 en adelante.

3 – CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de pacientes son:

- a. Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre 50 y 80 años diagnosticados de hipertensión arterial
- b. La etiología de su hipertensión será hipertensión esencial.
- c. Serán pacientes hipertensos estables, con tensiones en los últimos 12 meses inferiores a 160/100 mmHg.
- d. Su hipertensión tendrá un mínimo de 5 años de evolución.

- e. Su tratamiento antihipertensivo no habrá sufrido cambios en los últimos tres meses ni durante el periodo en el que dure el estudio.
- f. Habrán de otorgar su consentimiento para participar.

4 – CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Negativa del paciente a participar en el estudio.
- b. Presencia de cualquier enfermedad psíquica y orgánica importante que interfiera con el desarrollo del estudio.
- c. Hábito de sueño no comprendido entre las 20:00 horas y las 8:00 horas
- d. IMC mayor a 35
- e. Cualquier factor de índole clínico, mental o social que a juicio del investigador dificulte o imposibilite el seguimiento

5 – VARIABLES Y CRITERIOS DE CUMPLIMENTACIÓN.

5.1 – Variables Sociodemográficas:

Se recogerán, bien por anamnesis o por exploración física, las siguientes variables:

- Por anamnesis:
 - Edad, la que tenga el individuo en el momento de la primera visita.
 - Sexo, el que refleje su Documento Nacional de Identidad.
 - Raza
- Por exploración física:
 - Peso. Se pesará al paciente descalzo, con la menor cantidad de ropa posible, en la primera visita. Se registrará en kilogramos (Kg).
 - Talla. Se medirá al paciente con tallímetro descalzo, en la primera visita. Se registrará el peso en metros (m).
 - IMC, que se calculará en la primera entrevista con los datos obtenidos de peso en Kg y talla en m.
 - Perímetro de cintura, en centímetros, medido mediante cinta métrica, con el abdomen del paciente desnudo, en un punto medio, el más estrecho entre la última costilla y la cresta iliaca del paciente.

5.2 – Variables Clínicas:

- Año de diagnóstico HTA

- Presencia de tabaquismo, definido como el consumo de al menos un cigarrillo al día en el último mes y cantidad en paquetes-año.
- Ex fumador, considerando que se es ex fumador cuando no se ha consumido ningún cigarrillo en el último año, y cantidad de tabaco que fumó, en paquetes-año.
- Hábito enólico actual, en gramos de alcohol cada día.
- Presencia de retinopatía, cardiopatía isquémica, HVI, ERC, ACV, DM o EAP
- Número, posología y tipo de fármacos antihipertensivos que toma.

5.4 – Variables Analíticas:

Al paciente se le determinarán, mediante analítica con bioquímica, hemograma y muestra de orina convencional, los siguientes valores, en la primera visita:

- c. Sangre: Bioquímica estándar: Na, K, urea, creatinina, glucosa, estimación de la función renal mediante MDRD, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, hormonas tiroideas. Hemograma estándar.
- d. Orina: Cociente albúmina/creatinina

5.5 – Exploraciones complementarias

5.5.1 – Electrocardiograma.

A todos los pacientes se les realizará un electrocardiograma en condiciones basales, en la primera consulta, en su centro de salud. Se considerará válido cualquier electrocardiograma que se le haya realizado al paciente en los tres meses previos a la primera visita.

Variables: Índice de Sokolow, índice de Cornell, producto de Cornell.

5.5.2 – Ecocardiografía

Los pacientes serán citados en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HUSL) para la realización de un ecocardiograma. Mediremos parámetros de HVI, función sistólica y diastólica y velocidad de la onda de pulso. Se excluirán pacientes con patología valvular, miocárdica o isquémica que pudiera suponer causalidad en la determinación de HVI.

Variables: grosores septal y pared posterior, masa e índice de masa de VI, AI (diámetro AP y area 2D), relación E/A, relación E'/A', FEVI.

5.5.3 – Índice tobillo brazo.

Que se realizará en los centros de salud en la primera visita del paciente. Se aceptará como válido un ITB realizado en los últimos 3 meses previos al comienzo del periodo de seguimiento del paciente candidato. Variable: ITB.

5.5.4 – Medidas derivadas de la PA central

Determinaremos valores absolutos de PA central así como la magnitud de la onda reflejada como parámetro de rigidez arterial mediante el tonómetro arterial Hem-9000AI de Omron en el mismo acto médico tras la realización del ecocardiograma y medida del ITB.

Se estudiará la correlación de la PA central con el daño orgánico para valorar si aporta más información a éste respecto que la PA periférica. Del mismo modo, se obtendrán medidas de PWV (velocidad de onda de pulso) y Aix por este método, utilizando estas determinaciones como forma de daño orgánico vascular.

Variables: PAS y PAD absolutas (mmHg), Aix (mmHg), PWV (m/s).

5.5.5 – Grosor íntima media carotideo.

Se medirá mediante ecografía y doppler el grosor íntima media en carótidas comunes, bifurcación carotidea y carótidas internas, como estimación de hipertrofia vascular y aterosclerosis. Dicha prueba se realizará en el Hospital General Universitario Santa Lucía. Variables: GIM, flujo máximo.

5.6 – Medición de la PA en consulta

Los pacientes serán citados para mediciones sucesivas semanales de la tensión arterial en condiciones basales, por su médico, en su centro de salud y con el mismo aparato, durante un periodo de 8 semanas consecutivas, estableciendo que la medición será válida cuando se obtengan al menos determinaciones en 6 ocasiones.

Las mediciones se efectuarán a primera hora de la mañana, sin tomar la medicación y siempre a la misma hora. Los instrumentos de medida serán aparatos automáticos de Omron validados según protocolos estandarizados (www.dableducational.org). La técnica empleada para efectuar las mediciones serán las recomendadas por las guías clínicas del 2007 de la SEH/SEC. Se medirá la PA del paciente en el brazo dominante, estando éste en sedestación y tras 5 minutos de reposo. El manguito empleado será estándar (12-13 cm de largo por 35 cm de anchura), disponiendo de manguitos más

grandes y más pequeños para brazos gruesos y delgados, respectivamente. Durante la medición, el manguito se mantendrá a la altura del corazón. En cada consulta se realizarán 3 determinaciones, separadas por un intervalo de 1-2 minutos, siendo reflejadas las tres en el correspondiente formulario. La variabilidad tensional se determinará mediante la desviación estándar de las mediciones sistólica y diastólica de todas las visitas.

Variables: PAS y PAD medias, desviación estándar (D.E.) de las medidas de PAS y PAD

5.7 – Monitorización Ambulatoria de la PA (MAPA)

A todos los pacientes se les realizará una monitorización de la presión arterial ambulatoria en el transcurso del periodo de observación de 8 semanas, mediante el aparato de registro M24/7 de Omron, validado según protocolos estandarizados internacionales. A los pacientes se les explicará que deben de llevar a cabo sus actividades normales, evitando el ejercicio intenso, y que en el momento de las tomas deben mantenerse quietos, con el brazo en posición extendida. El paciente deberá de anotar en un diario las circunstancias especiales que ocurran y la duración y calidad del sueño. Se empleará un manguito de tamaño apropiado, comprobando en el momento de entrega del instrumento al paciente que los valores que obtiene éste y los obtenidos por el instrumento de medida de la PA en consulta no difieren en más de ± 5 mmHg. El desinflado del aparato no excederá los 2 mm Hg por segundo. El procedimiento será el siguiente:

Periodo diurno (8 – 20 h) con mediciones cada 20 minutos y periodo nocturno (20 – 8 h) con mediciones cada 40 minutos. Se considerará válido aquellos registros que tengan más del 75% de registros válidos y que en el periodo diurno no existan lapsos de más de 1 hora sin mediciones válidas, así como 2 horas en el periodo nocturno. En el caso de que se obtengan menos de un 75% de lecturas favorables, se realizará una nueva monitorización. Se determinará mediante este método la variabilidad tensional diurna, nocturna y de 24 horas, tanto para las presiones sistólicas como diastólicas.

Variables: PAS y PAD medias diurna, nocturna y 24 horas, fenómeno bata blanca, patrón de descenso tensional nocturno (dipper, no dipper, riser), variabilidad PAS y PAD diurna, nocturna y 24 horas (DE de la TAS / TAD diurna, nocturna y 24 horas).

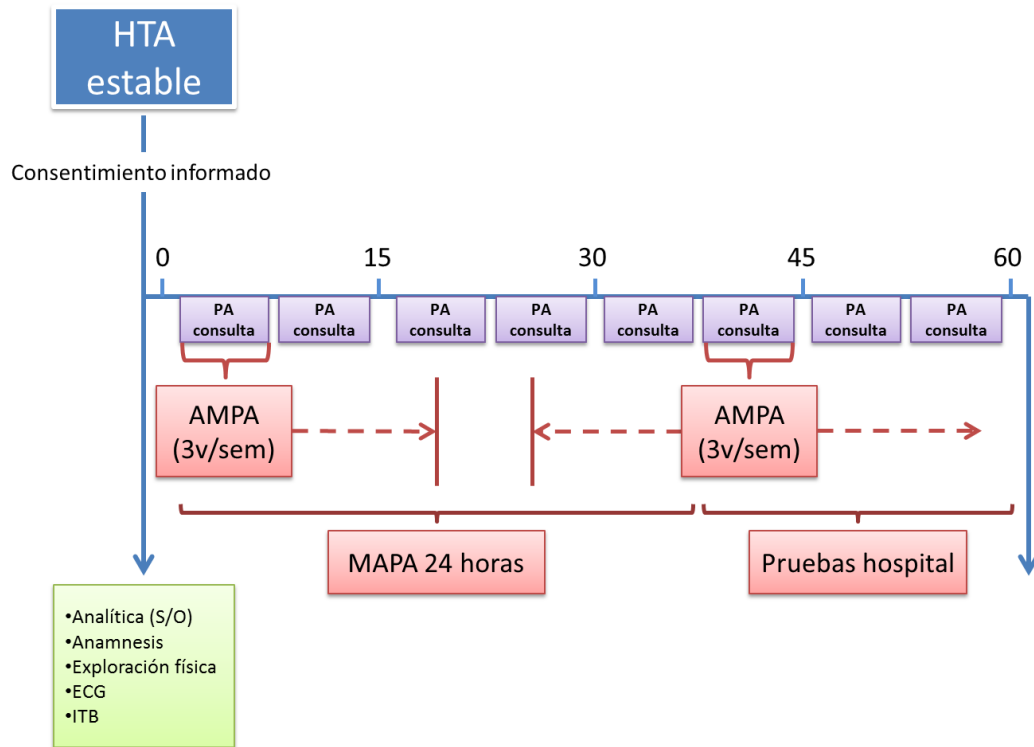
5.8 – Automedición de la PA (AMPA)

Los pacientes serán instruidos en una primera sesión de aprendizaje sobre la automedición de la presión arterial para realizar la AMPA domiciliaria. Se emplearán

tensiómetros automáticos de brazo Omron, aparatos correctamente validados según protocolos estandarizados internacionales (www.dableducational.org).

Se realizarán registros matutinos (antes del desayuno y sin tomar la medicación), al mediodía (antes de la comida) y por la noche (antes de cenar), siguiendo las instrucciones recomendadas por SEH-LELHA y la SEC. Tras 5 minutos de reposo, en posición sentado, se efectuará el primer registro y cada 2 minutos, registros sucesivos hasta 3 en cada ocasión, incorporando todos los valores en un cuaderno debidamente documentado. Cada paciente efectuará estos registros durante 3 días en dos semanas no consecutivas, obteniendo, por tanto, 27 tomas de tensión arterial cada semana, 54 en total. Se deberá de advertir al paciente, previamente a la realización del AMPA, que los valores obtenidos podrán variar, por lo que no deberá modificar en ningún caso su medicación antihipertensiva. Se calculará la variabilidad de la presión arterial del paciente como la desviación estándar de las medidas por AMPA de dicho paciente.

5.9 – Diseño experimental



BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rothwell PM, Howard SC, Dolan E *et al.* Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 375, 895-905 (2010).
- ² Rothwell PM, Howard SC, Dolan E *et al.* ACOT-BPLA and MRC Trial investigators. Effects of B blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 9, 469-480 (2010).
- ³ Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375, 906-915 (2010).
- ⁴ Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Onishi M, Takeya Y, Oguro R *et al.* The impact of visit-to-visit variability in blood pressure on renal function. *Hypertension Research advance online publication*, 20 October 2011; doi:10.1038/hr.2011.170.
- ⁵ Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*, August 26, 2010, doi:10.2337/dc10-1000
- ⁶ Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y *et al.* Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertension Research advance online publication*, July 2011; doi: 10.1038/hr.2011.54.
- ⁷ Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Hypertension* - May 2011 (Vol. 5, Issue 3, Pages 184-192, DOI: 10.1016/j.jash.2011.03.001)
- ⁸ Hsieh YT, Tu ST, Cho TJ, Chang SJ, Chen JF, Hsieh MC. Visit-to-visit variability in blood pressure strongly predicts all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a 5.5-year prospective analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, 7 July 2011, Doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02574.x.
- ⁹ Cay S, Cagirci G, Demir AD, Balbay Y, Erbay AR, Aydogdu S, Maden O. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients. *Atherosclerosis*, December 2011 (Vol. 219, Issue 2, Pages 951-957, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.039)

ANEXO 2
CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ANALISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS Y SU RELACION CON EL DAÑO ORGANICO.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

VISITA DE CAPTACIÓN

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Centro de salud: Virgen de la Caridad Este: Sí ___ No ___

Virgen de la Caridad Oeste: Sí ___ No ___

Barrio Peral: Sí ___ No ___

Caso Nº ___ Investigador: _____ Paciente: _____

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO
Edad comprendida entre 50 y 70 años		
Hipertensión conocida hace más de cinco años		
Hipertensión esencial		
Determinaciones en últimos 12 meses inferiores a 160/100 mmHg		
Sin cambios en tratamiento antihipertensivo en los últimos 3 meses		
Se informa al paciente de los beneficios del estudio para él y para su médico		

“El paciente ha de cumplir todos los criterios de inclusión para participar en el estudio”

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
Negativa del paciente a participar		
Presencia de cualquier enfermedad psíquica y orgánica que interfiera con el desarrollo del estudio		
Factor clínico, mental o social que dificulte o imposibilite el seguimiento		
Hábito de sueño no comprendido entre las 20:00 y las 8:00		

IMC \geq 35		
---------------	--	--

“Si alguno de los indicados existe, el paciente no puede participar en el estudio”

CONSENTIMIENTO INFORMADO: _____

Si el paciente **cumple los criterios de inclusión, firma el consentimiento informado y no presenta criterios de exclusión**, se selecciona para el estudio. Entonces:

2. Se le cita para la primera consulta (basal), a primera hora de la mañana.
3. Se le solicita analítica para realizarse en la primera vista (basal), en la que se pedirán las siguientes determinaciones:
 - a. Sangre: Bioquímica estándar: Na, K, urea, creatinina, glucosa, estimación de la función renal mediante MDRD, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, hormonas tiroideas. Hemograma estándar.
 - b. Orina: Cociente albúmina/creatinina

VISITA Nº 1 – BASAL

ANAMNESIS

Edad: _____ Sexo: _____ Raza: _____

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (Kg): _____ Talla (m): _____ IMC (Kg/m²): _____ PC (cm): _____

VARIABLES CLÍNICAS

Año de diagnóstico de HTA: _____

Tabaquismo: Sí ___ No ___ Ex fumador _____

Paquetes-año: _____

Hábito enólico: Sí ___ No ___

Gramos de alcohol al día: _____

Fármacos antihipertensivos que toma:

1 – Diuréticos:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
2 – Betabloqueante:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
3 – Calcioantagonistas:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
4 – IECAs:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
5 – ARA II:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
6 – Alfabloquetantes postsinápticos:	Sí ___	No ___	Dosis: _____
7 – Simpaticolíticos de acción central:	Sí ___	No ___	Dosis: _____

Terapia antihipertensiva combinada: 2 fármacos ___ 3 o más fármacos ___ no ___

Daño de órgano diana:

- Retinopatía:	Sí ___	No ___	No consta ___
- Cardiopatía isquémica:	Sí ___	No ___	
- Hipertrofia ventricular izquierda:	Sí ___	No ___	
- Enfermedad renal crónica:	Sí ___	No ___	

- Accidente vascular cerebral: Sí ___ No ___
- Diabetes Mellitus: Sí ___ No ___
- Enfermedad arterial periférica: Sí ___ No ___

RECORDAR QUE DEBE DE REALIZARSE ELECTROCARDIOGRAMA Y ANALÍTICA

ADJUNTAR ELECTROCARDIOGRAMA

TABLA 1 – PRESIÓN ARTERIAL EN CONSULTA

VISITA	PAS 1^a	PAD 1^a	PAS 2^a	PAD 2^a	PAS 3^a	PAD 3^a
VISITA 1						
VISITA 2						
VISITA 3						
VISITA 4						
VISITA 5						
VISITA 6						
VISITA 7						
VISITA 8						

TABLA 2 – AUTOMEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (AMPA) – PRIMERA SEMANA

MEDICIÓN	PAS 1ª	PAD 1ª	PAS 2ª	PAD 2ª	PAS 3ª	PAD 3ª
MAÑANA 1						
MEDIODÍA 1						
NOCHE 1						
MAÑANA 2						
MEDIODÍA 2						
NOCHE 2						
MAÑANA 3						
MEDIODÍA 3						
NOCHE 3						

TABLA 2 – AUTOMEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (AMPA) – SEGUNDA SEMANA

MEDICIÓN	PAS 1^a	PAD 1^a	PAS 2^a	PAD 2^a	PAS 3^a	PAD 3^a
MAÑANA 4						
MEDIODÍA 4						
NOCHE 4						
MAÑANA 5						
MEDIODÍA 5						
NOCHE 5						
MAÑANA 6						
MEDIODÍA 6						
NOCHE 6						

TABLA 3 – ANALÍTICA**BIOQUÍMICA**

DETERMINACIÓN	VALOR
NA (mEq/L)	
K (mEq/L)	
UREA (mg/dL)	
CREATININA (mg/dL)	
GLUCOSA (mg/dL)	
TFG (MDRD) (mL/min/ 1,73 m ²)	
TSH	
TIROXINA	
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	
HDL (mg/dL)	
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	

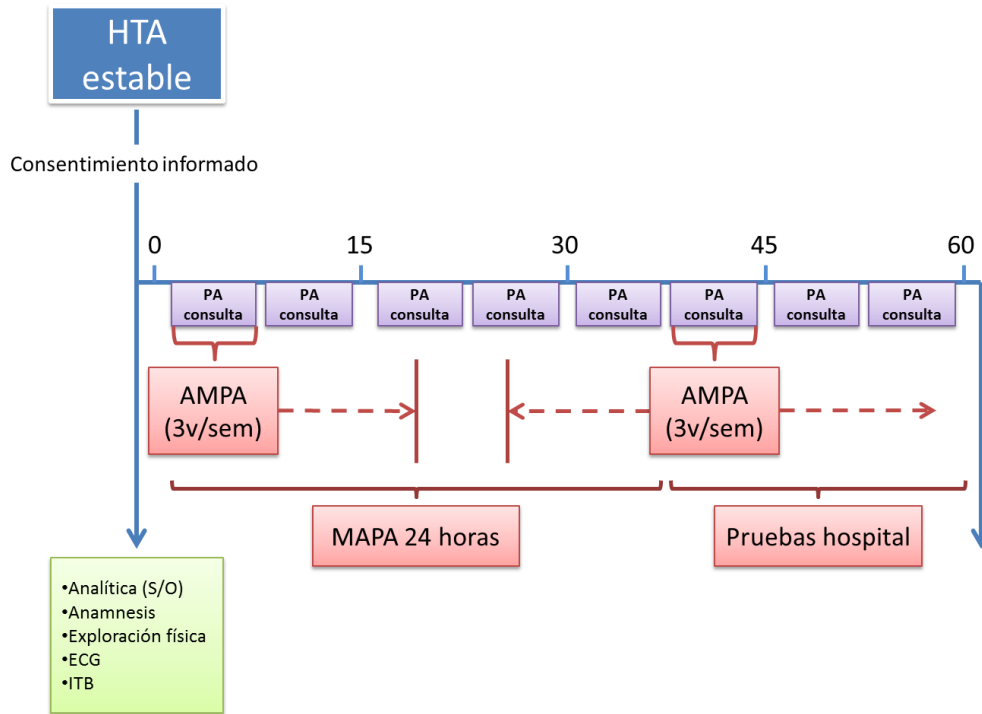
HEMOGRAMA

DETERMINACIÓN	VALOR
Hb (gr/dL)	
HEMATÍES (x10 ¹² /L)	
HEMATOCRITO (%)	
VCM (fL)	
HCM (pcg/cel)	

LEUCOCITOS ($\times 10^9/L$)	
NEUTRÓFILOS ($\times 10^9/L$)	
LINFOCITOS ($\times 10^9/L$)	
MONOCITOS ($\times 10^9/L$)	
EOSINÓFILOS ($\times 10^9/L$)	
BASÓFILOS ($\times 10^9/L$)	
PLAQUETAS ($\times 10^9/L$)	

ORINA

DETERMINACIÓN	VALOR
ALBÚMINA/CREATININA	



TRAS 5 DETERMINACIONES CLÍNICAS DE TA SATISFACTORIAS Y REALIZADO CORRECTAMENTE EL MAPA Y AL MENOS UN AMPA, CONTACTAR CON DR. JOSÉ ABELLÁN PARA CONCERTAR CITA PARA REALIZAR LAS PRUEBAS HOSPITALARIAS.

ANEXO 3

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información a los pacientes

Título del estudio: ANALISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS Y SU RELACION CON EL DAÑO ORGANICO.

Apreciado/a Sr/a.,

Se le invita a participar en un estudio sobre *la variabilidad de la tensión arterial en pacientes hipertensos*. Previamente a formar parte de este estudio, es muy importante que entienda en qué consiste. Ha de tener en cuenta que aportar su consentimiento para participar implica un mejor conocimiento tanto para usted como para su médico de su hipertensión arterial, lo que puede implicar mejorar en un futuro próximo el modo de actuación con respecto a su enfermedad. Por favor, lea detenidamente este documento, su médico podrá resolver todas las dudas que tenga al respecto.

NATURALEZA Y PROPOSITO DEL ESTUDIO

Este es un estudio observacional y transversal. No existe, pues, ningún riesgo para el paciente que decide participar en el proyecto. Tampoco cambia el tratamiento antihipertensivo habitual del paciente, es más, para que usted pueda participar en el mismo ha de tener su tensión arterial controlada, y no haber cambiado su medicación para la hipertensión arterial en los últimos tres meses. Lo que pretendemos con este estudio es correlacionar la variabilidad de la tensión arterial del paciente hipertenso mediante distintos tipos de instrumentos de medida. De manera secundaria también se pretende estudiar la relación entre una variabilidad alta de la tensión arterial con varias determinaciones analíticas y obtenidas mediante pruebas complementarias.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si decide participar en el estudio el médico responsable de sus cuidados nos proporcionará a partir de su historia clínica información básica imprescindible para la realización del estudio.

El estudio consta de una visita inicial a su centro de salud, en la que se le preguntará acerca del estado de su enfermedad y otros datos clínicos de interés, y de siete visitas semanales a su centro de salud, todas a primera hora de la mañana, en las que se le realizarán tomas de presión arterial. En dos de esas citas, se le darán dos aparatos de medida de la presión arterial (uno en cada visita) y se le enseñará cómo usarlo, para devolverlo a su centro de salud cuando finalice la toma de medidas. Además de ello, deberá de acudir un día a concretar al Hospital Universitario Santa Lucía para que se le realice alguna prueba, siempre sin riesgo para usted.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Dado que su tratamiento antihipertensivo no se verá modificado, la participación en el estudio no implica ningún riesgo para usted. La realización de las pruebas que se le realizarán no implican riesgos al realizarse, es posible que usted ya se las haya hecho por otro motivo. Entre otras, se le realizará un electrocardiograma, analítica de sangre y orina, ecocardiograma, índice tobillo-brazo y la toma de tensión arterial.

POSIBLES BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Tras la finalización del estudio, su médico obtendrá un informe con datos muy precisos sobre el estado de su hipertensión arterial y lo que ésta conlleva en su organismo. Es probable que se puedan realizar mejoras en el abordaje terapéutico de su hipertensión arterial. Además, si aporta su participación ayudará a la comunidad científica al permitir obtener información importante, que mejore la situación de pacientes con hipertensión arterial. Al firmar este documento no espera beneficio económico actual ni futuro como consecuencia de su participación. La participación en el estudio se realiza sin ánimo de lucro.

PARTICIPACION VOLUNTARIA / RETIRADA

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y es libre de tomar parte o no sin afectar, ni poner en peligro su atención médica futura. Podrá abandonar el estudio cuando lo desee. También podrá rectificar y cancelar sus datos si lo deseara.

POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio en un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del Centro.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación y a los monitores y auditores del promotor o sus agentes autorizados, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Por último, Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual deberá dirigirse al Centro donde se haya desarrollado el estudio: El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los sujetos participantes en el mismo. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado por parte del personal investigador, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Durante la realización del estudio, se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales. El Investigador, cuando

procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

A usted sólo se le identificará con el número de sujeto. Su nombre o identidad no aparecerán en ningún informe, resultado o publicación relacionada con el estudio. Si en algún momento usted desea obtener una información más detallada sobre las compensaciones por daños relacionados con la investigación y si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr..... Teléfono:

Dr.Teléfono:

Usted recibirá una copia firmada de esta hoja de información para que la guarde o para que la comente con su médico, familia o con cualquier persona que desee comentarla.

Centro y dirección
Nombre del investigador

Formulario de consentimiento informado

Título del estudio: ANALISIS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL EN EL HIPERTENSO MEDIDA POR DIFERENTES MÉTODOS Y SU RELACION CON EL DAÑO ORGANICO.

Código del estudio:

Yo,.....
(nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con.....
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiere recogerse durante el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable del Estudio en su centro de salud.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

.....
(fecha)

.....
(firma del participante)

.....
(fecha)

.....
(firma del investigador)

