

**Palabras clave**

Variabilidad, barorreceptores, simpático, presión, arterial, rigidez.

**Abreviaturas utilizadas**

**PA:** Presión Arterial  
**ACV:** Accidente Cerebro Vascular  
**DS:** Desvío Standard  
**AIT:** Accidente Isquémico Transitorio  
**IECA:** Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

**Síntesis Inicial**

Las variaciones cíclicas de la presión arterial han sido motivo de estudio por muchos años, determinándose asociaciones entre su incremento en el corto plazo con el desarrollo de daño de órgano blanco en hipertensos.

Evidencias recientes parecerían confirmar la existencia de una sólida asociación entre el incremento en la variabilidad de la presión arterial de largo plazo y eventos vasculares mayores en pacientes con hipertensión esencial.

Desde el siglo XVIII ha existido un especial interés de los fisiólogos para entender la complejidad de las variables cardiovasculares, y así explicar sus diferentes comportamientos e interrelaciones, tanto en la salud como en la enfermedad. Algunas de ellas, como la PA, manifiestan una significativa variabilidad intrínseca, hecho que fue demostrado por Stephen Hales a partir de la medición directa de la PA intra-arterial en 1733 en modelos animales. Durante los últimos 50 años la variabilidad de la PA ha sido estudiada extensamente, evidenciándose un aumento significativo de la misma en determinadas condiciones clínicas (hipertensos lábiles, diabéticos, mujeres post-menopáusicas) y, en general, asociado claramente con el envejecimiento.

Con el advenimiento de las técnicas de monitoreo de PA ambulatoria, y del establecimiento de los valores medios de PA como herramienta para estratificar el riesgo de eventos vasculares en pacientes con hipertensión esencial, el interés en el carácter pronóstico de las fluctuaciones en la PA fue disminuyendo progresivamente. Recientemente, una serie de artículos publicados en las revistas *Lancet* y *Lancet Neurology* desde el año 2010<sup>1-4</sup> parecen demostrar una sólida relación entre la variabilidad de la PA y el desarrollo de eventos vasculares, particularmente ACV, en forma independiente de los niveles medios de PA.

**¿CUÁL ES EL MECANISMO POR EL CUAL LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL DESENCADENA LOS EVENTOS VASCULARES?**

Actualmente se acepta que las determinaciones repetidas de la PA, tomadas con la técnica apropiada, son reflejo de la “PA usual”, la cual sintetiza los valores de PA del sujeto. Según la hipótesis dominante, estos “valores medios” de PA a través del tiempo serían el principal determinante de eventos vasculares en hipertensos.<sup>2</sup> Sin embargo ciertos aspectos dinámicos de la PA como su variabilidad en el largo plazo o la hipertensión episódica no fueron convenientemente evaluados en forma prospectiva como marcadores de riesgo cardiovascular en estudios específicamente diseñados para tal fin.

**Variabilidad de la presión arterial de corto plazo**

La variabilidad de la PA es la resultante de fluctuaciones regulares e irregulares que se manifiestan a través de diferentes escalas de tiempo, las que pueden ser estudiadas a través de las oscilaciones simultáneas tanto en la PA como en la fre-

cuencia cardíaca. Estas pueden ir desde segundos y minutos hasta períodos más prolongados, que abarcan intervalos de 24 horas, días y aún meses. La variabilidad de la PA de corto plazo es producto de modificaciones instantáneas en el gasto cardíaco y en las resistencias periféricas, secundarios a un fino ajuste neuro-cardio-vascular. En el mismo interactúan la modulación autonómica de origen central, los barorreceptores de alta presión, y la modulación parasimpática (secundaria a variaciones en el retorno venoso y en el ciclo respiratorio), entre otros actores. De todos ellos, el mecanismo cuantitativamente más importante parece ser el reflejo barorreceptor. Su deterioro, ya sea por una disminución en la sensibilidad del barorreceptor mismo o por interferencia en la integración de las señales neurales aferentes a nivel del tronco cerebral, a través de una afectación en la regulación instantánea en el gasto cardíaco y en las resistencias periféricas, se manifiesta por incrementos en la variabilidad de la PA de corto plazo. Este fenómeno ha sido relacionado por Parati y col. con desarrollo de daño de órgano blanco en hipertensos hace ya 25 años.<sup>5</sup> La variabilidad de la presión de corto plazo a través de este enfoque fue evidenciada primariamente a través de la determinación intra-arterial de PA, siendo reemplazado por el método foto-pletismográfico de clampeo volumétrico.

Esto hizo que durante años la determinación de la variabilidad de la PA quedara reservada fundamentalmente al área de investigación. Otras formas de variabilidad, como la determinación del ritmo circadiano de la PA en monitoreo ambulatorio de 24 hs mostraron mayor aplicabilidad clínica. La evidencia actual sugiere que la presencia de la disminución en el descenso fisiológico nocturno de la PA en hipertensos esenciales se asocia con un incremento en el riesgo de daño de órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda, espesor miointimal carotídeo, aterosclerosis carotídea y microalbuminuria) además de un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular y total.<sup>6</sup> En relación con el incremento matinal de la PA, existe controversia acerca de su valor como predictor de eventos vasculares en hipertensos. La evidencia más representativa probablemente provenga del análisis de la base de datos IDACO (*International Database of Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes*).<sup>7</sup> La muestra incluyó 5645 sujetos reclutados en 8 países, con un promedio de edad de 61 años, bajo tratamiento antihipertensivo, seguidos durante una media de 11.4 años. Luego del ajuste por covariables y por PA media, se evidenció que el aumento de la PA  $>$  a 37 mm Hg tanto durante las últimas horas del sueño, o  $>$  a 28 mm Hg en el despertar se asociaron con incrementos significativos ( $P < 0.05$ ) en eventos cardiovasculares y en mortalidad global.

## Variabilidad de la presión arterial de largo plazo

A partir de los estudios de Rothwell y col,<sup>1-4</sup> surgió un renovado interés en el análisis de las variaciones de la PA a través de largos períodos de tiempo. En el pasado, estas fluctuaciones fueron interpretadas como aleatorias,

secundarias a stress o a deficiencias metodológicas en la determinación de la PA; sin embargo actualmente se acepta que las mismas se ajustan a patrones característicos, claramente identificables. Estas formas de variabilidad de la PA incluyen la variabilidad inter-visita (o visita a visita según su traducción literal del inglés), la presión sistólica máxima y la hipertensión episódica. La variabilidad inter-visita fue definida a través del DS de la PA o de su coeficiente de variación (DS/PA media), con una transformación posterior de la variable para independizarla de las cifras de PA media. El primer análisis sistemático se realizó en 4 grandes cohortes de pacientes con antecedente de AIT o ACV reciente, en los cuales se determinó que tanto la variabilidad de la PA sistólica inter-visita como la PA sistólica máxima fueron potentes predictores de un nuevo evento cerebrovascular.<sup>1</sup> En pacientes del *ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm)*, la variabilidad de la PA sistólica inter-visita fue un significativo predictor de ACV y de eventos coronarios en forma independiente de la PA sistólica media medida a través de sucesivos monitoreos ambulatorios de PA<sup>1</sup>. En el *UK trial (United Kingdom Trial)*, uno de los 4 estudios de cohorte de pacientes con AIT previo que fueron evaluados, sólo el 12% de los pacientes presentaron hipertensión sistólica estable (PA sistólica  $>$ 140 mm Hg en forma permanente), mientras que el 69% presentaron lecturas mayores/menores a 140 mm Hg de PA sistólica durante el seguimiento.<sup>1</sup>

Estas observaciones se confirmaron en un estudio retrospectivo americano realizado por Muntner y col.<sup>8</sup> en base a los datos del NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*). Aquí se analizó la mortalidad por todas las causas según terciles de variabilidad de la PA y de su coeficiente de variación en 956 individuos mayores de 20 años. Además se evaluaron los predictores de variabilidad de PA en dicha población. Al igual que en los análisis previos, tanto la variabilidad de la PA sistólica inter-visita como el coeficiente de variación se relacionaron con un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas cercano al 50% en los terciles medio y alto con respecto al de baja variabilidad de la PA sistólica ( $<$ 4.8 mmHg), luego del ajuste por variables confundidoras. La variabilidad de la PA diastólica no se relacionó con incremento de eventos en esta población. Las variables predictoras de aumento de variabilidad de la PA sistólica fueron la edad, sexo femenino, antecedente de infarto de miocardio y uso de IECA.

## Mecanismos implicados en el aumento de la variabilidad de la presión arterial de largo plazo

No existe actualmente acuerdo acerca de los factores determinantes de la variabilidad de la PA de largo plazo. Se especula que tanto un incremento en la rigidez vascular como la dis-

función barorreceptora podrían ser causa de la misma. Es un hecho notable que ambos factores están presentes en poblaciones que poseen característicamente incrementos en la variabilidad de la PA: mujeres post-menopáusicas, diabéticos y ancianos. Sin embargo, paradójicamente, drogas que reducen la rigidez vascular como los IECA, o que modulan la actividad simpática como los beta bloqueantes, parecen incrementar en lugar de reducirla. Los bloqueantes cálcicos, no obstante, parecerían ser la mejor alternativa terapéutica actual para disminuir la variabilidad de la PA. Se ha propuesto que diferentes mecanismos (mejoría en la distensibilidad de las grandes arterias de conductancia, restablecimiento en la capacidad de deformación de los barorreceptores) podrían estar vinculados con la disminución en la variabilidad de la PA secundario al bloqueo de los canales de calcio en hipertensos esenciales.

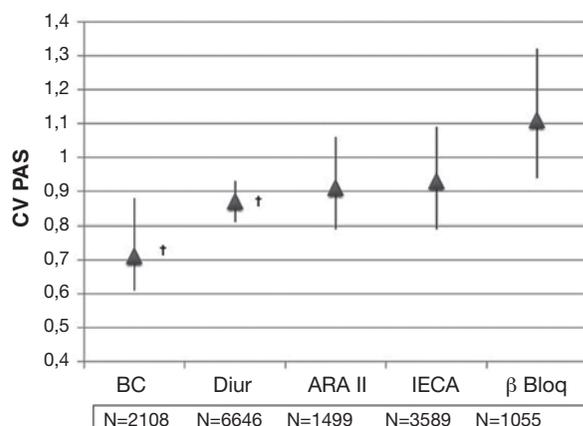
## EFECTO DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS SOBRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La evidencia bibliográfica parece señalar que el efecto de las diferentes estrategias antihipertensivas sobre la variabilidad de la PA no sería equivalente. Esto podría tener implicancias pronósticas, fundamentalmente en lo referido a reducción de eventos cerebrovasculares. Frattola y col. evaluaron el efecto de lacidipina (un bloqueante cálcico de acción prolongada) sobre la variabilidad de la PA, el coeficiente de variación y la sensibilidad barorrefleja en 10 hipertensos esenciales/diabéticos tipo II de mediana edad y de reciente diagnóstico, en un estudio prospectivo, de diseño cruzado, contra placebo.<sup>9</sup> La PA y la frecuencia cardíaca fueron medidas en forma continua. Lacidipina mostró una disminución significativa de la variabilidad de la PA sistólica (pero no de la diastólica), y de su coeficiente de variación en las 24 hs, en contexto de una mejoría significativa en la sensibilidad barorrefleja. Nuevas evidencias parecen confirmar el efecto favorable de los bloqueantes cálcicos sobre la variabilidad de la PA. Rothwell y col. analizaron el efecto de diferentes antihipertensivos sobre este parámetro en dos análisis retrospectivos.<sup>3</sup> En el primero de ellos la variabilidad inter-visita se determinó en 2 grandes multicéntricos: el *ASCOT-BPLA* y el *MRCT* (*Medical Research Council Trial*). En el *ASCOT-BPLA* se observó una disminución temprana de la variabilidad de la PA sistólica en el grupo amlodipina-perindopril con respecto a aquellos tratados con atenolol-bendrofluometiazida. Este hallazgo, y el hecho de que la reducción de riesgo de ACV en el grupo amlodipina fuese abolido luego de ser ajustado por la variabilidad inter-individual de la PA sistólica, parecerían afirmar que la reducción de riesgo de eventos cerebrovasculares observado en el grupo amlodipina estaría ligada predominantemente a una disminución en la variabilidad de la PA. En el segundo análisis, realizado en base a datos del *MRCT*, la variabilidad de la PA sistólica se incrementó significativamente en los pacientes asignados a tratamiento con atenolol con respecto a aquellos tratados con diuréticos, o aún con placebo.

Otro aspecto estudiado recientemente es el efecto de diferentes dosis de antihipertensivos y de diferentes combinaciones de los mismos, sobre la variabilidad de la PA sistólica. Webb y col.<sup>4</sup> realizaron un metaanálisis de 389 estudios con diferentes esquemas farmacológicos en hipertensos esenciales (diuréticos tiazídicos, bloqueantes cálcicos, IECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y beta bloqueantes), solos o en combinación. En primer término, se evidenció una disminución de la variabilidad de la PA sistólica en aquellos pacientes tratados con bloqueantes cálcicos o diuréticos tiazídicos, efecto que no fue observado en los asignados a IECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y beta bloqueantes (fig. 72-1). La evaluación del efecto dosis-respuesta se realizó en 60 estudios con monoterapia (únicamente pudieron ser analizados bloqueantes cálcicos y beta bloqueantes). El aumento de dosis de los bloqueantes cálcicos se asoció con una reducción significativa en la variabilidad de la PA sistólica, mientras que el aumento de dosis de beta bloqueantes la incrementó.

El efecto de la adición de una segunda droga fue investigado en 22 estudios. La adición de bloqueantes cálcicos disminuyó significativamente la variabilidad de la PA sistólica al igual que los diuréticos tiazídicos, aunque estos presentaron un efecto más modesto. El beta-bloqueo redujo la PA media, pero sin efectos a nivel de la variabilidad de la PA en la misma situación. Por otra parte, la adición de una segunda droga a un bloqueante cálcico no tuvo efectos sobre la variabilidad de la PA.

Uno de los últimos aportes significativos a este tema proviene del análisis de los resultados del estudio *X-CELLENT* (*Natrilix SR versus CandEsartan and amLodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients*),<sup>10</sup> publicado durante el año 2011. En el mismo se analizó en 577 pacientes el efecto de 3 meses de una terapia con diferentes drogas antihipertensivas (candesartan, amlodipina,



**Figura 72-1.** Coeficientes de variancias de presión sistólica (CV PAS) según diferentes monoterapias antihipertensivas versus placebo. Metaanálisis en 14897 pacientes.

Referencias: BC, Bloqueantes Cálcicos; Diur, Diuréticos tiazídicos; ARA II, Antagonistas del Receptor de Angiotensina II; β Bloq, Beta Bloqueantes; DS: Desvío Standard; CV PAS= DS PAS monoterapia/ DS PAS placebo. †: p<0.001 vs placebo.

indapamida de liberación prolongada) y placebo sobre la variabilidad de la PA a través de monitoreo ambulatorio en tres escenarios: diurno, nocturno y en 24 hs. Como dato destacable este estudio intentó determinar el estado del ajuste neuro-cardio-vascular a través de la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (realizado con lecturas de frecuencia cardíaca tomadas cada 15 minutos). Confirmando los datos previos solo amlodipina redujo en forma consistente la variabilidad de la PA sistólica diurna, nocturna y de 24 hs mientras que indapamida disminuyó únicamente la variabilidad nocturna de la PA sistólica. Candesartan no tuvo efectos sobre este parámetro en ninguno de los tres escenarios analizados. Los predictores de variabilidad de la PA sistólica fueron la edad, la PA media y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Asimismo, la reducción en la variabilidad de la PA sistólica con amlodipina se asoció con los niveles de PA media y con la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La disminución en la variabilidad nocturna de la PA sistólica con indapamida no pudo ser explicada en base a las variables predictoras propuestas en este estudio.

## CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencias recientes parecería señalar un rol importante de las fluctuaciones de la PA como causa de eventos vasculares, hecho que podría llevar a una reevaluación de los mecanismos de daño en la hipertensión arterial. Si bien estas tendrían que ser interpretadas con precaución dado su carácter retrospectivo, parecerían estar en línea con evidencias aportadas por Parati y col. hace más de veinte años. Indudablemente es necesaria la formulación de estudios prospectivos para determinar mecanismo y carácter pronóstico de

las fluctuaciones en la PA de largo plazo en pacientes con hipertensión esencial.

## Bibliografía sugerida

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E y col. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375(9718):895-905.
2. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375(9718):938-948.
3. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E y col. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9(5):469-80.
4. Webb AJ, Rothwell PM. Blood pressure variability and risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review of randomized trials of antihypertensive drugs. *Stroke* 2010;41(9):2091-2093.
5. 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(1):93-98.
6. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol* 2007;23(2):132-138.
7. Li Y, Thijs L, Hansen TW y col. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55(4):1040-1048.
8. 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(2):160-166.
9. Frattola A, Parati G, Castiglioni P y col. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36(4):622-628.
10. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011;58(2):155-160.