

Índice de rigidez arterial ambulatorio y péptido natriurético cerebral en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo*

Camilo E. Palencia Tejedor, Ruth Azuaje González, José R. Ayala Hernández, Carlos Oberto Machado, Mariflor Vera

Resumen

Objetivo: Analizar los cambios del Índice de rigidez arterial ambulatorio y el Péptido Natriurético cerebral tipo B, (IRAA y BNP) en 52 pacientes hipertensos que asistieron a la consulta Cardio-metabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela, entre enero y junio del 2015, antes y después del tratamiento antihipertensivo. **Métodos:** se realizó un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado, donde los pacientes hipertensos de novo que cumplieron con los criterios de inclusión fueron asignados de forma aleatoria al grupo de trabajo. Se realizó seguimiento por tres meses posterior al inicio del tratamiento antihipertensivo. Se comparó la presión arterial media según el MAPA, IRAA y BNP en el primer y tercer mes en el grupo para evaluar éxito en alcanzar el control, así como también, se analizó la frecuencia de complicaciones cardiovasculares y muerte durante el estudio. **Resultados:** se encontró diferencia significativa entre los valores de AASI y BNP antes y después de 3 meses de tratamiento antihipertensivo ($p = < 0,01$) independientemente del tratamiento antihipertensivo utilizado en el grupo de estudio. **Conclusión:** El AASI y BNP mostraron ser modificables con el tratamiento antihipertensivo, y que ésta modificación se relaciona positivamente con los cambios de algunos de los parámetros del MAPA, como la Carga,

la Presión de Pulso y la Presión Arterial Sistólica.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular; Índice de rigidez arterial ambulatorio; Péptido Natriurético cerebral tipo B; Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial.

Abstract

Ambulatory arterial stiffness index and brain natriuretic peptide in hypertensive patients before and after antihypertensive treatment

Objective: to analyze the changes of AASI and BNP in hypertensive patients attending the Cardio-metabolic consultation of Hospital Dr. Carlos Arvelo Military (Caracas, Venezuela) between January and June 2015, before and after antihypertensive treatment. **Methods:** this is a paired trial, open, clinical, randomized trial, where hypertensive patients recently diagnosed were randomly assigned to the study group. Monitoring was done three months after initiation of antihypertensive treatment. The mean blood pressure was compared according to ABPM, AASI and BNP from the first to the third month in the group to evaluate success in achieving control, and the frequency of cardiovascular complications and death during the study were also analyzed. **Results:** A significant difference was found between the values of AASI and BNP before and after 3 months of antihypertensive treatment ($p = < 0,01$) regardless of which antihypertensive treatment was used in the study group. **Conclusion:** The AASI and BNP were modified with antihypertensive treatment, and this change was positively related to changes in some parameters of the ABP Monitoring, such as Load, Pulse Pressure and Systolic. Blood Pressure.

* Trabajo premiado con el Primer lugar en la XXXIII Jornada de Egresandos Capitulo Metropolitano. Sociedad Venezolana de Medicina Interna, noviembre 2015.

** Curso de Postgrado Universitario Medicina Interna, Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela y Universidad de los Andes (Merida, Venezuela)

INDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Keywords: *cardiovascular disease; ambulatory arterial stiffness index; natriuretic peptide type B; Ambulatory Blood Pressure Monitoring.*

Introducción

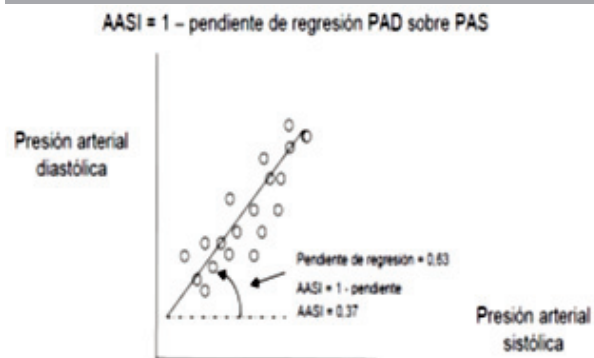
En el mundo las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes por año, casi un tercio del total de muertes en el mundo^(1,2). Entre éstas, las complicaciones de la hipertensión causan anualmente 9,4 millones de muertes y se sabe que la hipertensión es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías⁽³⁾, y que en Venezuela, la enfermedad cardiovascular representa la primera causa de muerte con el 21%⁽⁴⁾.

La rigidez arterial se reconoce como un factor de riesgo cardiovascular y pronóstico que representa un índice mayor de daño tisular^(5,6,7), donde el envejecimiento produce alteraciones de la composición y distribución de la elastina y el colágeno arterial, las cuales explican la rigidez o menor distensibilidad del sistema arterial y el incremento en la resistencia vascular periférica^(8,9). Como consecuencia la menor elasticidad de los vasos sanguíneos aumenta la presión arterial sistólica (PAS) y reduce la presión arterial diastólica (PAD), de esta manera la rigidez arterial puede aumentar en forma pasiva cada vez que se eleva la presión arterial, pues a mayor distensión se reclutan más capas profundas de colágeno, que son más rígidas, pero también puede hacerlo por los cambios estructurales inducidos por la edad, los que favorecen un fenómeno activo de mayor rigidez^(10,11).

El índice ambulatorio de rigidez arterial (AASI), por sus siglas en inglés, derivado de la relación dinámica entre la presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) durante las 24 horas, siendo igual a uno menos la pendiente de regresión de la presión arterial diastólica sobre la presión arterial sistólica; (**Figura 1** Ejemplo de cálculo de AASI) es una medida de fácil obtención que tiene buena correlación con la velocidad de onda del pulso (VOP), considerado éste último el método estándar para la medición de la misma. Aunque se habían ideado otros métodos para su medida no tuvieron tal acogida⁽¹²⁾. La fisiolo-

patología del AASI se explica porque se asume que un aumento dinámico de la presión provoca un aumento proporcionalmente mayor de la PAS que de la PAD. Por este motivo, la regresión entre los valores de PAD y PAS durante el día tiende a una recta de pendiente menor que uno⁽¹³⁾. La curva presión-diámetro (p-d) arterial es no lineal y tiene forma exponencial; por lo tanto un aumento en la PAD produce un mayor incremento de la PAS. De esta manera la regresión entre PAD y PAS confirmaría una pendiente menor. Cuanto mayor sea la rigidez arterial, más pronunciada es la no-linealidad PAD, más aumenta la PAS en proporción a la PAD y menor será la pendiente de la regresión PAD-PAS y mayor el AASI^(14,15).

Figura 1. Ejemplo de derivación del Índice de Rigidez Arterial (AASI)



Un valor elevado del AASI se ha asociado significativamente con daño a órganos blanco, tales como aumento de la microalbuminuria, disminución del clearance de creatinina, ictus, anomalías en el grosor de la íntima media carotídea, hipertrofia ventricular izquierda y se considera tiene valor predictivo sobre de la mortalidad cardiovascular^(7,14,16,17). En vista del incremento gradual del riesgo cardiovascular y la necesidad de caracterizar e identificar de forma temprana índices que permitan generar medidas de intervención para disminuir la mortalidad cardiovascular, se plantea que al mejorar la rigidez arterial en los pacientes hipertensos debería disminuir el estrés miocárdico como menor consumo de energía y oxígeno y de esta manera disminuir los niveles circulantes de BNP⁽¹⁹⁾ siendo este último un marcador bien documentado como predictor de enfermedad cardiovascular y muerte⁽²⁰⁻²³⁾. Para corroborar esta afirmación se propone un ensayo

clínico pareado, abierto, aleatorizado para analizar los cambios del AASI y BNP en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento antihipertensivo, que asisten a consulta Cardio-metabólica del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico pareado, abierto, aleatorizado, donde se tomó una muestra de 52 pacientes hipertensos de novo entre 18 y 80 años que ingresaron a la consulta Cardio-Metabólica del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo.

Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo previo, los pacientes con cardiopatía descompensada, las embarazadas los pacientes con enfermedad psiquiátrica y aquellos que tuvieran limitaciones físicas para su seguimiento, o en los que no se podía administrar la medicación de forma regular. Se tomó una muestra probabilística a través del azar simple con una tabla de números aleatorios, usando como sustrato aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio y firmaron el consentimiento informado, calculando el poder estadístico con un alfa < 0,05, con un intervalo de confianza del 95% y un error beta de 0,1 para un poder de 0,9.

Procedimientos

Una vez seleccionada la muestra se procedió a la evaluación de antecedentes, parámetros demográficos y antropomórficos de los pacientes que ingresaron al estudio. Se estableció diagnóstico y tratamiento para hipertensión arterial mediante la toma de presión arterial con el paciente sentado y quieto durante, al menos 5 minutos, con los pies en el suelo, y el brazo a la altura del corazón, con un brazalete que sobrepasaba al menos el 80% del brazo, con PA Mayor de 140/90 mmHg, en dos o más tomas durante dos o más visitas en consulta, como sugiere el Séptimo Comité de Hipertensión Arterial⁽²⁴⁾ utilizándose posteriormente el MAPA con equipo Welch Allyn ABPM 6100 y utilizando el software facilitado por el fabricante, se colocó en el brazo no dominante del paciente durante 24 horas con registro de presión arterial cada 20 minutos durante el día (6:00 am – 22:00 pm) y cada 30 minutos durante la noche (22:00 pm - 6:00 am).

Se educó a los pacientes sobre la importancia del uso del tratamiento antihipertensivo como forma de control de la enfermedad y la importancia de su seguimiento en el tiempo. Luego se calculó el AASI mediante las medidas de PAS y PAD del MAPA, mediante la fórmula 1- coeficiente de determinación de la PAS y PAD y luego se realizó la prueba basal de BNP tomado a través de una muestra de sangre de 4 cc aproximadamente obtenida por punción de vena periférica previa asepsia y antisepsia, transportado en tubo tapa lila con EDTA; los pacientes tenían al menos cuatro horas de ayuno para evitar una posible lipemia, dicha muestra fue transportada en frío (2 - 8 °C) hasta su procesamiento dentro de la primera hora por el equipo automatizado Architect I1000 de Abbott Diagnostic, que emplea la técnica de Quimioluminiscencia.

Se inició tratamiento antihipertensivo a todos los pacientes que ingresaron al estudio para lograr control, un promedio de presión arterial según MAPA menor de 135/85 mmHg como se ha establecido en la Norma Venezolana de MAPA⁽²⁵⁾ y mediante un seguimiento de tres meses tras la intervención, los pacientes fueron evaluados como autocontrol, tiempo en el cual se realizaron las mismas pruebas iniciales.

Todo esto, está apegado a la Declaración de Helsinki 2010, a las guías de buenas prácticas médicas Venezolanas y al Comité de Ética del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo adscrito a la Universidad Central de Venezuela.

Análisis estadístico

Se utilizaron pruebas no paramétricas e inferenciales con un intervalo de confianza del 95%, un alfa de 0,05 un error beta de 0,1 para un poder de 0,9 se tabuló la data utilizando Microsoft® Excel™ 2013 y posteriormente se analizó con el software estadístico SPSS®.

El punto primario del estudio se midió por medio de la prueba t pareada, que comparó los valores de presión arterial a los 3 meses de inicio del tratamiento, el AASI, los niveles de BNP vs sus valores iniciales comparando la diferencia de la media de éstos. Se utilizó también la correlación de

INDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

Pearson (r) con valores de correlación (nula 0, positiva muy baja 0,01 a 0,19, positiva baja 0,2 a 0,39, moderada 0,4 a 0,69, positiva alta 0,7 a 0,89, positiva muy alta 0,9 a 0,99, positiva grande y perfecta 1), para analizar la relación existente entre los promedios finales de la presión arterial, el AASI y BNP. La frecuencia de los pacientes que presentaron complicaciones cardiovasculares, muerte y reajuste de tratamiento durante el seguimiento del estudio, se evaluó con la prueba Chi cuadrado; en caso de encontrar más del 20% de las frecuencias esperadas menores de 5 o una n menor de 30, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Figura 2.



Resultados

De un total de 453 pacientes que asistieron a la consulta Cardio-Metabólica del departamento de Medicina Interna del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” de la ciudad de Caracas- Venezuela en el período comprendido entre enero a junio del 2015, se excluyeron 165 pacientes por portar enfermedad diferente a Hipertensión Arterial, 136 pacientes ya tenían diagnóstico previo de Hipertensión Arterial, de los 152 pacientes restantes 10 no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando 90 pacientes a quienes se les realizó un muestreo probabilístico a través del azar simple con una tabla de números aleatorios, seleccionándose una muestra

para lograr significancia estadística de $\alpha < 0,05$ intervalo de confianza del 95% y un error beta de 0,1 para un poder de 0,9 el cálculo fue de 52 pacientes, de los cuales se excluyó una paciente por quedar embarazada durante el seguimiento, seis pacientes no acudieron a control, y cuatro tuvieron registros incompletos, quedando finalmente una muestra de 41 pacientes incluidos en el estudio (**Figura 2**). Se realizó la descripción de las características clínicas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características Clínicas de la población de estudio

Características	Total
N	41
Edad	46,6 \pm 12,1
Masculino (%)	20 (48,8)
Femenino (%)	21 (51,2)
Antecedente de Enfermedad Cardiovascular (%)	No (100)
Antecedente de otra Enfermedad	No (100)
Tabaquismo (%) (Índice Tabaco/año)	6 (14,6) (13,1)
Escolaridad	
Secundaria (%)	16 (39,0)
Técnico Superior Universitario (%)	10 (24,4)
Profesional (%)	15 (36,6)
Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio	0,46 (\pm 0,2)
Patrón	
Dipper (%)	10 (24,4)
Non Dipper (%)	31 (75,6)
Presión Arterial Sistólica de 24 horas, mmHg	147,4 \pm 12
Presión Arterial Diastólica de 24 horas, mmHg	80,3 \pm 11
Variabilidad de 24 horas, DE	14,8 \pm 3,5
Carga de 24 horas, %	44 \pm 29,6
Presión de Pulso de 24 horas, mmHg	54,6 \pm 8,9
Péptido Natriurético Cerebral, pg/ml	20,9 \pm 14,6
Peso, kg	82,9 \pm 18
Talla, m	1,67 \pm 0,1
IMC, kg/m ²	29,7 \pm 6,1

Media \pm Desviación Estándar IMC, Índice de Masa Corporal.

La edad promedio fue de 46,6 (DE \pm 12,1), el género masculino de 20 (48,8%) y femenino de 21 (51,2%), ninguno de los pacientes con enfermedad

cardiovascular conocida ni otro antecedente personal, 14,6% con antecedente tabáquico con un promedio de 13,1 paquete/año.

El AASI promedio fue de 0,46 (DE ± 0,2), con predominio del Patrón Non Dipper con el 75,6 %, con PAS y PAD promedio de 147, 4 mmHg (DE ± 12) y 80,3 mmHg (DE ± 11) respectivamente , con variabilidad media de 14,8 DE (DE ± 3,5), Carga media de 44 %(DE ± 29,6), Presión de Pulso media de 54,6 mmHg (DE ± 8,9), BNP, promedio de 20,9 pg/ml (DE ± 14,6), peso promedio de 82,9 k (DE ± 18), talla promedio de los pacientes fue 1,6 m (DE ± 0,1) con índice de masa corporal (IMC) promedio de 29,7 kg/m² (DE ± 6,1).

Tabla 2. Comparación de variables de evaluación antes y después del tratamiento antihipertensivo

Variable	Rango (Diferencia Media)	IC 95%	p
Índice De Rigidez Arterial Ambulatorio	0,46 - 0,33 (0,13)	(0,1:0,17)	< 0,001
Péptido Natriurético Cerebral, pg/ml	21,0 - 11,5 (9,4)	(6,1:12,9)	< 0,001
Presión Arterial Sistólica, mmHg	133,4 - 115,4 (18,1)	(15,0:21,1)	< 0,001
Presión Arterial Diastólica, mmHg	76,0 - 70,2 (5,7)	(10,2:2,7)	0,011
Carga, %	44,0 - 23,0 (21,1)	(14,1:28,0)	< 0,001
Presión Pulso, mmHg	54,6 - 46,1 (8,5)	(6,8:10,2)	< 0,001
Variabilidad, DE	14,8 - 13,3 (1,5)	(-3,3:6,2)	0,529

DE, Desviación Estándar

Figura 3. Comparación del BNP antes y después del tratamiento

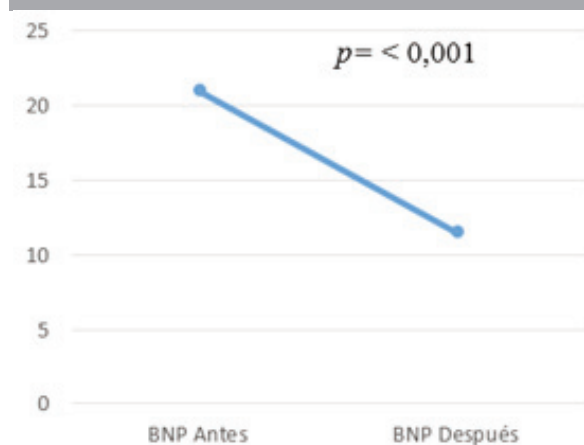
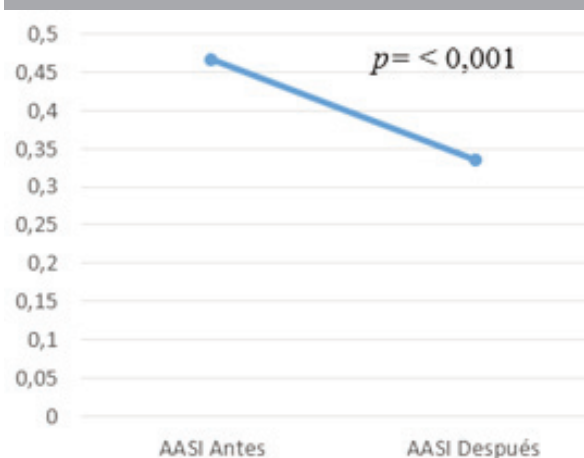
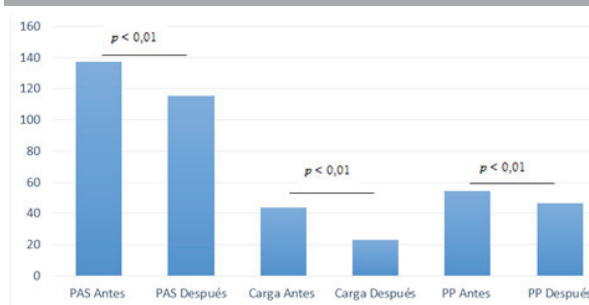


Figura 4. Comparación del AASI antes y después del tratamiento



Al comparar los parámetros de evaluación antes y después del tratamiento antihipertensivo (Tabla 2) en el grupo de estudio se encontró una reducción significativa del AASI (IC 95% 0,1:0,17) diferencia media de (0,13) $p < 0,001$ el BNP (IC 95% 15,0:21,1) diferencia media de (9,4.13) $p < 0,001$; PAS (IC 95% 15,0:21,1) diferencia media de (18,1) $p < 0,001$ PAD (IC 95% 10,1:2,7) diferencia media de (5,7) $p = 0,011$, Carga (IC 95% 14,1:28,0) diferencia media de (21,1) $p < 0,001$, PP (IC 95% 6,8:10,2) diferencia media de (8,5) $p < 0,001$; no se encontró diferencia significativa en la variabilidad antes y después del tratamiento antihipertensivo (IC 95% - 3,3:6,2) diferencia media de (1,5) $p = 0,529$.

Figura 5. Comparación de las diferencias de los parámetros del MAPA antes y después del tratamiento antihipertensivo



Cuando se comparó los parámetros del MAPA y el AASI (Tabla 3) se encontró correlación significativa con el BNP $r = 0,40$ ($p < 0,01$), con la edad $r = 0,51$ ($p < 0,01$), con la PAS $r = 0,40$ ($p < 0,01$),

INDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

con la Carga $r=0,35$ ($p=0,02$) y con la PP $r=0,54$ ($p<0,01$), no hubo correlación significativa con la PAD $r=-0,05$ ($p=0,76$), ni con la Variabilidad $r=0,13$ ($p=0,41$), al observar la correlación que hubo entre el BNP y los parámetros del MAPA, se encontró correlación significativa con la Edad $r=0,36$ ($p=0,02$), con la Variabilidad $r=0,34$ ($p=0,03$), con la PP $r=0,45$ ($p<0,01$), no se encontró correlación significativa con PAS $r=0,20$ ($p=0,20$), con la PAD $r=-0,25$ ($p=0,15$) y con la Carga $r=0,34$ ($p=0,03$).

Tabla 3. Correlación entre el AASI, el BNP y los parámetros del MAPA de 24 horas

Variable	AASI		BNP	
	r	p	r	p
Edad (Años)	0,51	< 0,01	0,36	0,02
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	0,40	< 0,01	0,20	0,20
Presión Arterial Diastólico (mmHg)	-0,05	0,76	-0,25	0,15
Carga (%)	0,35	0,02	0,27	0,08
Variabilidad (DE)	0,13	0,41	0,34	0,03
Presión Pulso (mmHg)	0,54	< 0,01	0,45	< 0,01
BNP pg/ml	0,40	< 0,01	--	--

DE, Desviación Estándar; AASI, Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio; BNP, Péptido Natriurético Cerebral

Tabla 4. Correlación entre la disminución de los parámetros del MAPA, AASI y BN

Variable	r	p
AASI - BNP	0,44	< 0,01
Carga - PAS	0,67	< 0,01
PP - PAS	0,49	< 0,01

DE, Desviación Estándar; Péptido Natriurético Auricular del tipo B; PP, Presión de Pulso; AASI, Índice de Rigidez Arterial Ambulatorio; PAS, Presión Arterial Sistólica

Al correlacionar la disminución de los parámetros del MAPA, AASI y BNP (Tabla 4) se encontró que hubo correlación significativa con la disminución del AASI/BNP $r=0,44$ ($p<0,01$), Carga/PAS $r=0,67$ ($p<0,01$), la PP/PAS $r=0,49$ ($p<0,01$).

El tratamiento antihipertensivo (Tabla 5) más frecuentemente utilizado en el grupo de estudio fue

la combinación de Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2 (ARA2) y Calcio Antagonistas (CA) con el 34,1% seguido de ARA2 con el 24,4%, en 3er lugar, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) con el 19,5%, en 4º lugar la combinación de ARA2 + Beta Bloqueantes (BB) + Diurético Tiazídico tipo Hidroclorotiazida (HCT) con el 12,2 %, en 5º lugar la combinación de HCT con ARA2 con el 4,9% y con menos frecuencia de uso entre el grupo de pacientes con el 2,4% para BB + ARA2 y BB + ARA2 + HCT respectivamente.

Tabla 5. Descripción del tratamiento Antihipertensivo

Grupo Farmacológico	Total	%
ARA2	10	24,4
IECA	8	19,5
ARA2+CA	14	34,1
ARA2+BB+HCT	5	12,2
BB+ARA2	1	2,4
ARA2+HCT	2	4,9
ARA2+BB+CA	1	2,4
	41	100

ARA2, Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2; IECA, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; CA, Calcio Antagonista; BB, Betabloqueantes; HCT, Hidroclorotiazida.

Tabla 6. Eventos adversos medicamentosos y complicaciones cardiovasculares

Evento	Total	%
Hipotensión	4	9,7
Hipersensibilidad	3	7,3
Reajuste de Tratamiento	12	29,2
Infarto Agudo de Miocardio	1	2,4
Encefalopatía Hipertensiva	1	2,4
	21	51

Al considerar los eventos adversos medicamentosos y complicaciones cardiovasculares (Tabla 6) más frecuentes del grupo de estudio se encontró que al 29,2% de los pacientes se le reajustó tratamiento antihipertensivo hasta llegar a metas, la hipotensión se presentó en 9,7% de los pacientes,

la hipersensibilidad en todos los casos presentes en el estudio se relacionó con el uso de IECA, con el 7,3%, infarto agudo de miocardio con el 2,4% y encefalopatía hipertensiva con el 2,4%.

Tabla 7. Correlación entre el tratamiento Antihipertensivo y la disminución del AASI

Grupo Farmacológico	P
ARA2 vs IECA	0,138
ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT	0,709
BB+ARA2 vs ARA2+HCT	0,083
ARA2+HCT vs ARA2+CA	0,051

ARA2: Antagonista de los Receptores de Angiotensina 2; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; CA: Calcio Antagonista; BB: Betabloqueantes; HCT: Hidroclorotiazida.

Al comparar la reducción del AASI con el tratamiento antihipertensivo (**Tabla 7**) indicado a los pacientes del grupo se encontró que no había diferencia significativa cuando se comparó entre los grupos farmacológicos utilizados ARA 2 vs IECA $p= 0,138$ ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT $p= 0,709$, BB+ARA vs ARA2+HCT $p= 0,083$ ARA2+HCT vs ARA2+CA $p= 0,051$.

Discusión

El estudio de la rigidez arterial ambulatoria es relativamente nuevo, desde los estudio de Li et al (2006)⁽¹³⁾ donde evaluó a 514 pacientes de China, Irlanda y Bélgica encontrando una correlación importante entre la VOP y el AASI, se han venido produciendo una serie de trabajos donde se ha buscado relacionar este índice con marcadores de lesión de órgano diana, como en el estudio de Leoncini et al (2006)⁽⁷⁾ quien evaluó a 188 pacientes, encontrando que entre más elevado estaba el AASI había correlación significativa con la presencia de micro albuminuria (AASI < 0,5 vs > 0,5 $P=00019$), e incremento de la íntima media (AASI < 0,5 vs > 0,5 $P=0,0159$). En el estudio de Dolan et al (2006)⁽²⁶⁾ en un seguimiento de 11 291 pacientes por 5,3 años, encontró que el AASI fue un mejor predictor de los accidentes cerebrovasculares fatales que la PP (OR 1,21 versus 1,04; $p=0,02$ versus 0,66) concluyendo además que tanto el AASI y PP fueron capaces de predecir la mortalidad cardiovas-

cular en pacientes hipertensos, mientras que AASI parece ser un mejor predictor que el PP en sujetos normotensos. Resultados similares obtenidos por Kikuya et al (2007)⁽²⁷⁾ donde evaluó a 1542 pacientes con un seguimiento de 13,3 años encontrando que el AASI predijo la mortalidad cardiovascular y por ECV, más allá que la PP concluyendo que en cuanto aumenta el valor del AASI mayor es el riesgo (AASI $\leq 0,39$ OR 1,40 ($p=0,04$), con AASI 0,39–0,45 OR 0,82 ($p=0,25$), con AASI 0,45–0,51 OR 0,64 ($p=0,01$), y AASI $\geq 0,51$ OR 1,35 ($p=0,03$). Otro estudio importante que analizó este aspecto fue el realizado por Aznaouridis et al⁽²⁸⁾ (2012) tipo meta análisis donde se estudiaron siete trabajos y se analizó la capacidad del AASI como predictor de eventos cardiovasculares, cerebrales y mortalidad de 20 505 pacientes en un seguimiento de 7,8 años y encontró que es un marcador biológico derivado de la presión arterial ambulatoria que predice complicaciones cardiovasculares RR 1,51 (IC 95%, 1,18-1,93; $p = 0,001$; 5 estudios), cerebrales RR 2,01 (IC del 95%, 1,60- 2,52; $P<0,001$; 4 estudios) y mortalidad por cualquier causa RR 1,25 (95% CI, 1,10 a 1,41; $P = 0,001$; 4 estudios). Hallazgos que sugieren que este índice puede ser útil para los propósitos de estratificación del riesgo.

Los estudios previos han concordando a lo largo de los años en que existe relación entre el AASI como marcador riesgo cardiovascular y lesión de órgano blanco, pero estos son de carácter observacional, y en tal sentido no existen estudios previos que analicen el comportamiento del AASI posterior al tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos de novo, por lo tanto este estudio ofrece el aspecto novedoso de mostrar los cambios al AASI y BNP en el grupo de paciente después de tratamiento antihipertensivo, característica no analizada previamente desde el inicio del estudio de este índice ambulatorio.

Se encontró diferencia significativa entre los valores medidos en la población de estudio antes y después del tratamiento, tanto para el AASI ($p < 0,001$), como para el BNP ($p < 0,001$). Debido a la correlación lineal proporcional de los niveles de AASI y BNP encontrados en el grupo de estudio $r= 0,40$ ($p < 0,01$) se infiere de esta manera que la

INDICE DE RIGIDEZ ARTERIAL AMBULATORIO Y PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN PACIENTES HIPERTENSOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

reducción del AASI contribuye en la reducción del BNP considerado este último como marcador biológico de riesgo cardiovascular; evidenciado en el trabajo de Wang et al⁽²⁹⁾ quien en un estudio prospectivo evaluó el riesgo de muerte por cualquier causa y la aparición de episodios cardiovasculares en 3346 sujetos sin insuficiencia cardíaca, en un seguimiento de 5 años y encontró que los niveles séricos de BNP se asociaron a un incremento del 27% en el riesgo de muerte, del 28% en el riesgo de presentar episodios cardiovasculares y del 77% en la aparición de insuficiencia cardíaca ($p=0,001$), de esta manera puede el AASI ser un marcador de riesgo modificable y por tanto contribuir a disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos como lo muestra el EuroSCORE donde se evidencio que el riesgo cardiovascular con AASI > 0,55 era mayor del 16,9%⁽¹⁰⁾.

Al analizar el tratamiento utilizado en los pacientes del estudio no se encontró diferencia en la reducción del AASI entre un grupo farmacológico u otro utilizados, ARA vs IECA $p= 0,138$ ARA2+CA vs ARA2+BB+HCT $p= 0,709$ BB+ARA vs ARA2+HCT $p= 0,083$ ARA2+HCT vs ARA2+CA $p= 0,051$. Los eventos adversos asociados al tratamiento indicado a los pacientes fueron contemplados como leves, solo alcanzando el 17%, sin tener criterios de evento adverso grave o con criterio de excluir a los pacientes del estudio. En el trabajo de Shroff et al (2009)⁽³⁰⁾ que analizó la rigidez arterial carotídea con método doppler y su relación con el BNP en 55 pacientes en un seguimiento de 11 años, mostró que el BNP es un marcador independiente de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares y que se asocia significativamente con el aumento de la rigidez arterial $r= 0.45$, ($p= 0.004$). Nuestros resultados concuerdan con este estudio, pues la correlación que se obtuvo en este trabajo entre el BNP y el AASI fue de $r= 0,40$ ($p < 0,01$), y en el trabajo realizado por Chen et al⁽³¹⁾ donde analizó la rigidez arterial a través del índice tobillo brazo de 66 individuos con trasplante de riñón, encontró que los niveles de NT-pro-BNP fueron mayores en el grupo de la rigidez arterial aumentada, que en el grupo de rigidez arterial baja ($p < 0,001$), resultados que se ajustan a los resultados obtenidos en nuestro estudio donde se

encontró que a mayor rigidez arterial los niveles de BNP fueron significativamente mayores. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Goto et al⁽³²⁾ donde se midió rigidez arterial a través del Índice de Aumento en Aorta de 75 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco y encontró correlación significativamente con los niveles de BNP ($r = 0,33$; $p = 0,005$).

Conclusión

El índice de rigidez arterial ambulatorio y el BNP mostraron ser modificables con el tratamiento antihipertensivo, y que ésta modificación se relaciona positivamente con los cambios de algunos de los parámetros del MAPA, como la Carga, la Presión de Pulso y la Presión Arterial Sistólica. Sería interesante realizar seguimiento en el tiempo al grupo de pacientes para evidenciar la presencia de eventos cardiovasculares mayores.

Referencias

1. World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods Department of Health Statistics and Informatics World Health Organization. Geneva: OMS; 2011. 1–28.
2. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. Día Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2013. 7–11.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair RH, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2224-60.
4. Ministerio del poder popular para la salud. Anuario de mortalidad. Venezuela: MPPS; 2014. 10-11.
5. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*. 2010; 27 (5):203–210.
6. Milan A, Tosello F, Veglio F, Vairo A, Leone D, Chiarlo M, et al. Arterial Stiffness: From Physiology to Clinical Implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2011; 18(1):1-12.
7. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased Ambulatory Arterial Stiffness Index Is Associated With Target Organ Damage in Primary Hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 397-403.
8. Mangas RA, Santi CM, Chacón BA, Toro CR. Arteriosclerosis. Patogenia de la arteriosclerosis. Mecanismos celulares y moleculares implicados en la aterogénesis. *Medicine*. 2005; 9 (38): 2495-2505.
9. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J, Temmar M, Labat C, et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002; 105: 1202-1207.
10. Bendersky M, Baroni M, Cruz M, Dellamora A, Balestrini C, Serra C, et al. Rigidez arterial ambulatoria. Un nuevo método para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2011; 40 (2): 158-163.
11. Ziemann JS, Melenovsky V, Kass AD. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 932-943.

12. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Arterial stiffness evaluated by measurement of the QKD interval is an independent predictor of cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2005;18: 470 – 476.
13. Li Y, Wang J, Dolan E, Gao H, Nawrot T, Stanton A, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index Derived From 24-hour Ambulatory. *Hypertension* 2006; 47:359-364.
14. Valero M, CraiemD, Caputo J.M, Guzman G, GrafI S, Armentano R. Simulación de la influencia de la elasticidad parietal sobre el índice ambulatorio de rigidez arterial AASI. *Revista Ingeniería Biomédica*. 2009; 3(6): 18-25.
15. Ferrer J. Relación Entre Síndrome Metabólico Y El Índice Ambulatorio De Rigidez Arterial En Adolescentes [Tesis de Maestría]. Maracaibo. Universidad del Zulia. Facultad de Medicina; 2014.
16. Benetos A, Lacolley P. From 24-Hour Blood Pressure Measurements to Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2006; 47:327-328.
17. Safar M, Levy B, Struijker H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107: 2864 –2869.
18. Oliver J, Webb D. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 554-566.
19. Hayan Jouni, Richard J. Rodeheffer, Iftikhar J. Kullo. Increased Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Medial Arterial Calcification and Poorly Compressible Leg Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:197-202.
20. Jouni H, Rodeheffer R, Kullo I. Increased Serum N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Medial Arterial Calcification and Poorly Compressible Leg Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:197-202.
21. Wang JT, Gona P, Larson GM, Tofler HG, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2631-2639.
22. Almenar L, Martínez L, Péptidos Natriuréticos en Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6(F):15-26.
23. Weber M, Hamm C. Role of B-type Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical Routine. *Heart*. 2006; 92(6): 843-849.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
25. López J, Octavio J, Hernández R, Vega A, Zapata J, Gómez J, et al. Norma Venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2007; 2(1): 1-9.
26. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hipertensión*. 2006; 47:365- 370.
27. Kikuya M, Staessen J, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, et al. Ambulatory Arterial Stiffness Index and 24-Hour Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Mortality in Ohasama, Japan. *Stroke*. 2007; 38: 1-7.
28. Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Protogerou A, Stefanadis C. Ambulatory Systolic–Diastolic Pressure Regression Index as a Predictor of Clinical Events A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Stroke*. 2012; 43: 733-739.
29. Wang J, Larson G, Levy D, Benjamin J, Leip P, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004; 350(7):655-663.
30. Shroff R, Cen Y, Duprez A, Bart A, et al. Relationship Between Carotid artery stiffness index, BNP and high-sensit CRP. *J Hum Hypertens*. 2009;23:783–787.
31. Chen Y, Lee M, Lee Ch, Ho G, Yin W, Chang Y. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide is Associated with Arterial Stiffness Measured Using the Cardio-Ankle Vascular Index in Renal Transplant Recipients *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20:646-653.
32. Goto T, Ohte N, Fukuta H, Wakami K, Tani T, Kimura G. Relationship Between Effective Arterial Elastance, Total Vascular Resistance, and Augmentation Index at the Ascending Aorta and Left Ventricular Diastolic Function in Older Women. *Circ J*. 2013; 77: 123–129.