

# La presión del pulso y la onda del pulso aórtico son marcadores del riesgo cardiovascular en poblaciones hipertensas

Roland Asmar, Annie Rudnichi, Jacques Blacher, Gérard M. London y Michel E. Safar

**Antecedentes:** La presión del pulso (PP) y la velocidad de la onda del pulso aórtico (VOP) son marcadores importantes del riesgo cardiovascular, pero nunca se ha investigado si los reflejos de las ondas centrales desempeñan un papel similar.

**Procedimientos:** Para determinar los factores que influyen en la PP, en la VOP y en los reflejos de la onda de la carótida, se estudió de forma transversal una serie de 1.087 pacientes con hipertensión esencial tratados o no tratados. Se definieron las alteraciones ateroscleróticas (AA) en función de los episodios clínicos y se evaluó la VOP mediante un dispositivo automático. El índice de amplificación de la carótida (IAC), que es una estimación cuantitativa de la magnitud de los reflejos de las ondas centrales, se midió de forma no agresiva mediante análisis de la onda del pulso usando tonometría de aplanamiento radial y de la carótida.

**Resultados:** En la población general, la edad y la presión arterial media representaron el 30,4%, el 32,3% y el 5,6%

de la varianza de la PP, la VOP y el IAC, respectivamente. Para el último parámetro, el peso corporal y la frecuencia cardíaca representaron el 22,9% de la variabilidad.

En función de un análisis de regresión logística, los AA se asociaron además de a la edad, creatinina plasmática, concentraciones de colesterol-HDL y consumo de tabaco, a tres factores mecánicos, aumento de PP, aumento de VOP y presión arterial diastólica baja, pero no al IAC (cociente de probabilidad ajustado: 1,00; 95% IC: 0,99-1,01).

**Conclusiones:** En poblaciones hipertensas transversales, la PP y la VOP, pero no el IAC, se asocian significativamente y de forma independiente con las complicaciones cardiovasculares. *Am J Hypertens* 2001; 14: 91-97

**Palabras clave:** Riesgo cardiovascular, hipertensión, presión del pulso, velocidad de la onda del pulso aórtica, reflejos de la onda de la carótida.

El aumento de la presión del pulso braquial (PP) es un marcador independiente del riesgo cardiovascular (CV), principalmente de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte por enfermedades cardiovasculares<sup>1-6</sup>. El valor predictivo de la PP está influido por un aumento de la presión arterial sistólica (PAS) y un descenso de la presión arterial diastólica (PAD). En estudios epidemiológicos se ha demostrado que la mortalidad cardiovascular se relaciona positivamente con el valor de la PAS<sup>7-9</sup>. Sin embargo, con cualquier valor de la PAS, la mortalidad CV es mayor cuando la PAD es más baja<sup>9</sup>. De hecho, el valor predictivo de la PP puede resultar de dos mecanismos fisiopatológicos diferentes. Por una

parte, el aumento de la PAS influye en el valor del estrés telediastólico y promueve hipertrofia cardíaca<sup>1-5</sup>. Por otra parte, la reducción de la PAD altera la perfusión coronaria y, por tanto, favorece la isquemia miocárdica<sup>2,5,6,10,11</sup>.

El aumento de la PP es el resultado de varios factores cardíacos y arteriales, como eyección ventricular, rigidez arterial y modificaciones de la amplitud y del período y zona de los reflejos de la onda<sup>11</sup>. Puesto que en personas mayores, la eyección ventricular es normal o incluso disminuyendo, los principales determinantes de la PP en estas condiciones son el aumento de la rigidez de las arterias y la alteración de los reflejos de las ondas. El papel de la rigidez arterial como marcador de riesgo CV se ha documentado sustancialmente en sujetos con enfermedades renales terminales y en sujetos con hipertensión esencial y conservación de la función renal<sup>12-15</sup>. Además de la presión del

Hospital Broussais (AR, JB, MES), Servicio de Medicina I e Instituto Cardiovascular (RA), París y Centro Manhès (GML), Fleury-Merogis, Francia

TABLA 1. Descripción de la población (n=1.087)

	Media $\pm$ desviación estándar	Mín-Max
Hombres:mujeres (n,%)	616 (57%):471 (43%)	
Edad (años)	58,46 $\pm$ 13,67	45-90
Peso (kg)	75,5 $\pm$ 14,9	39-157
Altura (m)	1,68 $\pm$ 0,09	1,40-2,00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,64 $\pm$ 4,35	17,15-46,37
PAS (mmHg)	143,59 $\pm$ 19,74	97-213
PAD (mmHg)	81,94 $\pm$ 11,97	50-136
PAM (mmHg)	102,49 $\pm$ 12,61	71-153
PP (mmHg)	61,65 $\pm$ 17,30	30-143
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	67,60 $\pm$ 10,35	41-112
Colesterol total en plasma (mmol/l)	5,56 $\pm$ 1,08	1,18-11,22
Colesterol-HDL en plasma (mmol/l)	1,34 $\pm$ 0,40	0,55-3,33
Glucosa plasmática (mmol/l)	6,08 $\pm$ 1,53	3,70-21,60
Consumo de tabaco (paquetes/año)	11,9 $\pm$ 18,3	0-107
Creatinina plasmática (mmol/l)	91,48 $\pm$ 29,12	38-300
Índice de amplificación de la carótida (%)	21,5 $\pm$ 21,0	-35-69
VOP (m/s)	12,63 $\pm$ 3,10	6,40-30,19

IMC=índice de masa corporal; PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; PAM=presión arterial media; PP=presión del pulso; VOP=velocidad de la onda del pulso.

pulso y otras variables contaminantes, la velocidad de la onda del pulso aórtico (VOP) es un factor indicativo independiente del riesgo CV. El único factor mecánico que actúa sobre el riesgo CV, además de la VOP, es una PAD baja (no alta)<sup>12-14</sup>. Por el contrario, el papel de los reflejos de la onda como marcadores del riesgo CV no se ha explorado extensamente. Se ha publicado que un retorno precoz de la onda de presión inversa es un factor que influye en el grado de hipertrofia cardíaca en la hipertensión<sup>11</sup>, pero todavía no se ha investigado en ningún trabajo la relación entre la alteración de los reflejos de la onda con los episodios CV.

El objetivo de este estudio transversal fue investigar en una población de sujetos con hipertensión esencial, tratada o no tratada, si la rigidez arterial medida en función de la VOP o de los reflejos de la onda de la carótida, evaluadas por tonometría, son marcadores significativos e independientes del riesgo CV.

## Métodos

### Serie del estudio

Desde enero de 1997 a junio de 1999, 1.470 pacientes acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital de Broussais para someterse a una exploración cardiovascular ordenada por el médico de familia o por su cardiólogo, debido a presentar uno o varios factores de riesgo CV, como presión arterial (PA) alta, tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus y antecedentes familiares de accidentes CV prematuros, con o sin identificación previa de alteraciones ateroscleróticas (AA). Entre estos 1.470 pacientes, sólo se

seleccionaron los sujetos con hipertensión esencial (n=1.087). En sujetos hipertensos no tratados (n=217) se definió la PA alta como una PAS  $\geq$  140 mmHg o una PAD  $\geq$  90 mm Hg, medida por esfigmomanometría de mercurio en posición supina, habiendo realizado un mínimo de tres medidas casuales durante el último mes. Los sujetos hipertensos tratados (n=870) se incluyeron independientemente de que su PA estuviera bien controlada (PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mmHg) o no. No se incluyeron en el estudio pacientes con cualquier tipo de hipertensión secundaria, determinada mediante las pruebas clásicas de laboratorio y radiológicas<sup>12,13</sup>. Tampoco se incluyeron en el estudio los pacientes con cáncer (distinto de carcinoma de células basales), con diabetes dependiente de insulina o con insuficiencia renal grave (creatinina plasmática > 300 mmol/l). La serie del estudio se compuso de 1.087 pacientes hipertensos (616 hombres, 471 mujeres) con una edad media ( $\pm$  1 desviación estándar [DE]) de 58  $\pm$  14 años. El número medio de fármacos antihipertensivos que recibieron los 870 (80%) pacientes que estaban siendo tratados con antihipertensivos en el ingreso fue de 1,51  $\pm$  1,02 por paciente.

Los antihipertensivos fueron: antagonistas de calcio (43%), diuréticos (38%), b-bloqueantes (37%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (32%), fármacos de acción central (14%), antagonistas de Angiotensina II o  $\alpha$ -bloqueantes (2%), solos o combinados. Ciento setenta y siete pacientes (14%) estaban siendo tratados médicamente de dislipidemia (siendo los fármacos utilizados estatinas o fibratos). Treinta y tres pacientes (7%) estaban en tratamiento médico por diabetes mellitus (con sulfamidas o biguanidas). Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito para realizar el estudio, que fue aprobado por el comité institucional de revisión de nuestro

**TABLA 2.** Regresión lineal de pasos de la presión del pulso (n=1.087)

	Coef. reg.	EE	R <sup>2</sup> Parc. aj.	R <sup>2</sup> Sum. aj.	P
Edad (años)	0,50	0,03	16,3%	16,3%	0,0001
PAM (mmHg)	0,52	0,04	14,2%	30,4%	0,0001
Glucosa plasmática (mmol/l)	1,48	0,30	1,3%	31,7%	0,0001
Peso (kg)	-0,07	0,03	0,6%	32,3%	0,0023
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	-0,09	0,04	0,2%	32,6%	0,0633
Sexo (H:M)	2,39	1,05	0,3%	32,8%	0,0525
Consumo de cigarrillos (paquetes/año)	0,04	0,03	0,2%	33,0%	0,1235

La altura corporal, el colesterol-HDL, la creatinemia y el tratamiento antihipertensivo no se relacionaron significativamente con la presión del pulso. H=hombres, M=mujeres; Coef. Reg.=coeficiente de regresión; Parc. aj.=parcialmente ajustado; Sum. aj.=suma de todos los r<sup>2</sup> parciales en cada paso de la regresión de pasos.

Abreviaturas: ver texto y tabla 1.

hospital. Las características clínicas de la población se indican en la Tabla 1.

En el cuestionario desarrollado en el momento del ingreso se recogió información sobre el sexo, edad, peso y altura, índice de masa corporal, antecedentes familiares (en parientes de primer grado) de episodios cardiovasculares precoces (< 55 años en hombres y < 60 años en mujeres), antecedentes personales de diabetes mellitus o dislipidemia, hábito de fumar, enfermedades anteriores y consumo de medicaciones, incluidos los antihipertensivos. En función del cuestionario clínico inicial, y de los resultados de la exploración realizada durante la hospitalización, 248 pacientes presentaban AA y 839 pacientes no las presentaban. Los criterios utilizados para describir las AA en los pacientes hipertensos fueron los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (Novena Revisión) para las enfermedades coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica y aneurisma aórtico abdominal.

Se definió como dislipidemia un cociente colesterol total/colesterol-HDL > 5 o el consumo de fármacos hipocolesterolémicos (estatinas o fibratos). Se definió como diabetes mellitus un valor de glucosa en ayunas > 7,8 mmol/l o el consumo de hipoglucemiantes (sulfamidas o biguanidas).

Doscientos cuarenta y ocho pacientes presentaban AA que afectaban al menos a una zona vascular, originando las siguientes enfermedades: coronariopatías (134 pacientes), enfermedad vascular periférica (76 pacientes), ictus (38 pacientes) y aneurisma de aorta abdominal (43 pacientes).

El grado de la aterosclerosis se valoró como el número de zonas vasculares afectadas por la AA: 0 (839 pacientes), 1 (174 pacientes), 2 (56 pacientes) o 3 (18 pacientes).

### Investigaciones hemodinámicas y biológicas

Las medidas se realizaron por la mañana después del ayuno nocturno, colocándose todos los pacientes en posición supina. Se midió la PA braquial en ambos brazos con un esfigmomanómetro de mercurio, después de 15 minutos de reposo. Se consideraron como PAS y PAD las fases I y V de los ruidos de Korotkoff, respectivamente. La PA media (PAM) se calculó como  $PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$ . Se hizo un promedio de cinco medidas separadas por intervalos de dos minutos. La presión del pulso fue la diferencia entre la PAS y la PAD.

Se determinó la frecuencia cardíaca a partir de un electrocardiograma ortogonal de tres derivaciones. Se obtuvieron muestras de sangre venosa de los sujetos después del ayuno nocturno. Se separó el plasma rápidamente a 4°C en una centrífuga refrigerada y se almacenó a 4°C (para la determinación del perfil bioquímico sistemático por métodos estándar) hasta su análisis.

Se determinaron el colesterol total y los triglicéridos por los sistemas estándar<sup>12-14</sup> y se midió el colesterol-HDL en el sobrenadante, después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B con cloruro de manganeso-heparina. Se calculó el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL) en pacientes con una con-

**TABLA 3.** Regresión lineal de pasos de la velocidad de la onda del pulso (n=1.087)

	Coef. reg.	EE	R <sup>2</sup> Parc. aj.	R <sup>2</sup> Sum. aj.	P
Edad (años)	0,114	0,006	25,5%	25,5%	0,0001
PAM (mmHg)	0,052	0,006	6,8%	32,3%	0,0001
Glucosa plasmática (mmol/l)	0,013	0,003	2,3%	34,6%	0,0001
Peso (kg)	0,265	0,050	2,0%	36,6%	0,0001
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	0,037	0,008	1,3%	37,9%	0,0001
Sexo (H:M)	-0,570	0,174	1%	38,9%	0,0001
Consumo de cigarrillos (paquetes/año)	0,009	0,004	0,3%	39,1%	0,0350

El peso y la altura corporales, el colesterol-HDL, y el tratamiento antihipertensivo no se relacionaron significativamente con la velocidad de la onda del pulso. Abreviaturas: ver texto y Tablas 1 y 2.

**TABLA 4.** Regresión lineal de pasos del índice de amplificación de la carótida (n=548)

	Coef. reg.	EE	R <sup>2</sup> Parc. aj.	R <sup>2</sup> Sum. aj.	P
Edad (años)	-57,12	10,92	16,3%	11,4%	0,0001
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	-0,75	0,08	14,2%	22,9%	0,0001
PAM (mmHg)	0,42	0,06	4,2%	27,1%	0,0001
Peso (kg)	8,27	2,09	1,8%	28,9%	0,0003
Edad (años)	0,21	0,06	1,4%	30,3%	0,0009
Consumo de cigarrillos (paquetes/año)	0,11	0,04	0,9%	31,2%	0,0078
Creatinina plasmática (μmol/l)	-0,05	0,03	0,3%	31,5%	0,1065

La altura corporal, el colesterol-HDL, la creatininemia y el tratamiento antihipertensivo no se relacionaron significativamente con la presión del pulso. H=hombres, M=mujeres; Coef. Reg.=coeficiente de regresión; Parc. aj.=parcialmente ajustado; Sum. aj.=suma de todos los r<sup>2</sup> parciales en cada paso de la regresión de pasos.

Abreviaturas: ver texto y Tabla 1.

centración de triglicéridos en suero < 4,0 mmol/l como se había descrito anteriormente<sup>13</sup>.

Después de la determinación de la PA, se realizó una medición de la VOP antes de realizar el electrocardiograma ortogonal de tres derivaciones y se extrajo una muestra de sangre en un ambiente controlado a 22 ± 2°C. La velocidad de la onda del pulso aórtico se determinó usando un dispositivo automático Complior (Colson, París, Francia) que permite realizar un registro de la onda del pulso continuado y un cálculo automático de la VOP con dos transductores, uno colocado en la base del cuello para hacer la determinación en la arteria carótida común, y el otro sobre la arteria femoral, como se ha publicado previamente<sup>16</sup>. En artículos anteriores se ha descrito la validación de este método automático y su reproducibilidad, con un coeficiente de repetibilidad intraobservadores de 0,935 y una reproducibilidad interobservadores de 0,890<sup>16</sup>.

En 548 pacientes, la onda de presión de la arteria radial

se registró de forma no agresiva, con un tonómetro que llevaba una sonda tipo lápiz, incorporando un transductor de tensión de alta fidelidad Millar (SPT-301, Instrumentos Millar, Houston, Tejas) a un registrador Gould 8188 (Gould Electronique, Ballainvilliers, Francia) a 100 mm/segundo. Después, se obtuvo la onda de presión de la arteria carótida común usando una función de transferencia validada<sup>11,17</sup>. La onda de presión de la carótida se analizó de acuerdo con Murgó et al<sup>18</sup> y se calculó el índice de amplificación de la carótida (IAC en porcentaje), que representa el efecto de los reflejos de la onda arterial sobre la PA en las arterias centrales<sup>11,19</sup>, de acuerdo con la fórmula que se detalla en la figura 1. En 50 sujetos verificamos que la medida del IAC, mediante función de transferencia o tonometría de la carótida local, producía resultados similares. La validación y reproducibilidad de las medidas ha sido publicada previamente con detalle en otros trabajos<sup>11,17,20,21</sup>, que indicaron que el IAC es un índice al menos tan sensible como la VOP. La PA sistólica y la PP pueden aumentar desde las arterias centrales a las periféricas, mientras que la PA diastólica o la PA media descienden desde la aorta ascendente a la arteria radial, pero este descenso no es superior a 2 a 3 mmHg<sup>21</sup>. Por esto, se calibró la onda de presión de la carótida, considerando que la PA diastólica y media de la arteria braquial y de la carótida eran similares. Se calculó la PA media en la onda de presión de la carótida a partir del área de la onda de presión de la carótida en el período cardíaco correspondiente y se ajustó a la PA braquial. El IAC se calculó a partir de la PAD y la posición de la PAM en la onda de presión de la carótida<sup>21</sup>. En la tabla 1 se detallan las características hemodinámicas y biológicas de la población.

### Análisis estadísticos

Los datos se expresan como medias ± DE o en porcentaje, cuando eran variables categóricas. En este último caso se utilizó el test de  $\chi^2$  de repartición. Se utilizó el test de  $\chi^2$  ajustado o el test exacto de Fisher cuando el número esperado era menor de 5. Se utilizó el test de correlación de la "r" para investigar si la correlación de las pendientes de la PP, la VOP o el IAC eran diferentes de 0 en comparación con otros parámetros.

**TABLA 5.** Regresión logística de pasos de las alteraciones ateroscleróticas con los parámetros arteriales o biológicos principales (significativos)

	CP ajustado	95%	95%
		IC inferior	IC inferior
Consumo de cigarrillos (paquetes/año)	1,424	1,205	1,682
Creatinina plasmática (mmol/l)	1,404	1,208	1,630
Colesterol-HDL (mmol/l)	0,810	0,682	0,961
Edad (años)	1,495	1,221	1,831
Presión del pulso (mmHg)	1,202	1,024	1,411
PAD (mmHg)	0,786	0,662	0,933
VOP (m/s)	1,354	1,139	1,610

CP=cociente de probabilidad ajustado a todos los demás parámetros indicados en la regresión logística; IC=intervalos de confianza; otras abreviaturas: ver texto y tablas 1 y 2.

La glucosa plasmática (g/l, unidad=1 DE); y la trigliceridemia (g/l, unidad=1 DE) no se asociaron significativamente con la presencia de AA. Todas las unidades del modelo fueron iguales a 1 DE de cada parámetro.

Se utilizaron el análisis de varianza y el test de la F para identificar si las medias de PP, VOP o IAC eran diferentes en relación con otras variables categóricas. Se utilizó un análisis de regresión de pasos, lineal, múltiple para determinar qué parámetro explicaba las variaciones de la VOP, la PP o el IAC (consideradas como independientes unas de las otras) entre los factores CV (clínicos o bioquímicos). Se buscaron las variables pronósticas de la presencia de AA mediante análisis de regresión logística de pasos que afectaba a los parámetros, cuando los coeficientes de comparación simple eran mayores de 0,15. Cuando fue necesario, se hicieron ajustes en estos análisis con los parámetros pertinentes. En el caso del tratamiento farmacológico antihipertensivo se hizo el ajuste en función del número de fármacos y del tipo de fármaco. Para el modelo final de la regresión de pasos codificamos los parámetros arteriales y la edad, de acuerdo con la desviación estándar de cada parámetro. Así, las unidades de la regresión logística fueron 1 DE. Los análisis estadísticos se realizaron con la aplicación informática SAS versión 6.7 (Cary, NC), usando Windows NT. Se consideró significativo un valor de  $p=0,05$ .

## Resultados

En las tablas 2, 3 y 4 se observa la regresión lineal de pasos de la PP, la VOP y el IAC braquiales. Los factores que influyeron en la PP fueron la edad ( $p<0,0001$ ), PAM ( $p<0,0001$ ), glucosa plasmática ( $p<0,0001$ ), peso corporal ( $p<0,0023$ ), frecuencia cardíaca ( $p<0,0633$ ) y sexo ( $p<0,0525$ ) (tabla 2). La edad y la PAM representaron el 30,4% de la varianza total y los factores restantes representaron sólo el 2,6%.

Los factores que influyeron en la VOP fueron la edad ( $p<0,0001$ ), PAM ( $p<0,0001$ ), creatinina plasmática ( $p<0,0001$ ), glucosa plasmática ( $p<0,0001$ ), frecuencia cardíaca ( $p<0,0001$ ), sexo ( $p<0,0001$ ) y tabaquismo ( $p=0,035$ ) (tabla 3). La edad y la PAM representaron el 32,3% de la varianza total y todos los factores restantes, el 68%. Los factores que influyeron en el IAC fueron peso corporal ( $p<0,0001$ ), frecuencia cardíaca ( $p<0,0001$ ), PAM ( $p<0,0001$ ), edad ( $p<0,0009$ ), sexo ( $p<0,0003$ ) y tabaquismo ( $p<0,0078$ ) (tabla 4). El peso corporal, la frecuencia cardíaca, la PAM, la edad y el sexo representaron el 30,3% de la varianza total. La PP, la VOP y el IAC, el colesterol-HDL plasmático y la presencia de tratamiento antihipertensivo (en función del número o del tipo del fármaco) no entraron en ninguna de las tres regresiones lineales de pasos.

En la regresión de pasos logística de AA, la edad ( $p<0,0001$ ), el sexo ( $p<0,0109$ ), el tabaquismo ( $p<0,004$ ), el colesterol-HDL ( $p<0,0343$ ) y la creatinina plasmática ( $p<0,0001$ ) se asociaron significativamente con AA. La diabetes entró en la regresión logística sólo en ausencia de creatinina plasmática. Entre los factores mecánicos que influyen en AA, se pudieron describir dos modelos que afectaron a la PP sólo ( $p<0,0001$ ) o a la VOP ( $p<0,0001$ )

junto con PAD ( $p<0,0001$ ). Sin embargo, debe destacarse que la PAD participó sólo como una correlación negativa. La presión arterial media y el IAC no entraron en la regresión logística.

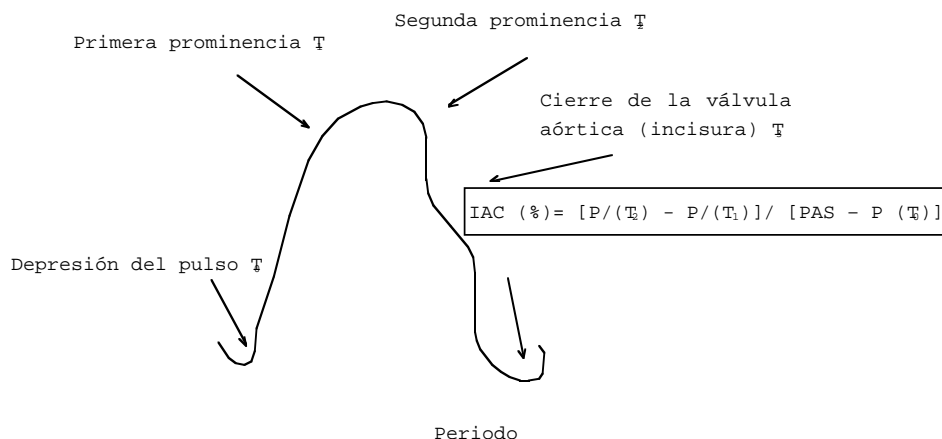
En la tabla 5 se muestra que después de ajustar la glucosa plasmática, el HDL-colesterol, la creatinina plasmática, el consumo de tabaco, la edad y el sexo, sólo tres parámetros relacionados con los factores mecánicos fueron significativos: mayor PP, mayor VOP, y menor PAD.

Los cocientes de probabilidad ajustados para el IAC (1,00; intervalo de confianza 0,99-1,01) y la PAM (datos sin publicar) no fueron significativos.

## Discusión

La población del estudio se compuso de pacientes que ingresaron en el Departamento de Medicina Interna del Hospital de Broussais para someterse a una exploración cardiovascular, y se incluyeron sujetos hipertensos jóvenes y mayores con y sin tratamiento antihipertensivo. Aunque una proporción importante de pacientes (25%) tenía AA confirmadas, esta proporción probablemente se infravaloró, ya que no se incluyeron la isquemia miocárdica silente o enfermedades cerebrovasculares no conocidas, puesto que no se realizaron sistemáticamente exploraciones agresivas. Teniendo en cuenta estas observaciones, el resultado más sobresaliente de este estudio fue que en esta serie de sujetos hipertensos, el aumento de la PP y de la VOP de la aorta, pero no el aumento del IAC, se asociaron de forma significativa e independiente con la presencia de enfermedades CV. Los resultados no se alteraron por el tratamiento antihipertensivo.

En este estudio utilizamos la VOP como marcador directo de la rigidez aórtica porque ésta se relaciona con la raíz cuadrada del módulo de elasticidad y con el cociente grosor/radio aórtico<sup>11</sup>. Para una eyección ventricular y un IAC dados, la PP puede considerarse sólo como un marcador indirecto de la elasticidad arterial. La VOP, determinada considerando un período de tránsito a lo largo de la aorta, constituye una evaluación simple, reproducible y no agresiva de la rigidez aórtica regional<sup>11,13,16</sup>. Esta medida superficial no agresiva permite sólo una estimación de la distancia recorrida por el pulso y sólo se obtienen medidas exactas de esta distancia con procedimientos agresivos. Como consecuencia de este hecho, algunos investigadores sugirieron hacer una corrección basada en las dimensiones anatómicas del cuerpo, mientras que otros investigadores recomendaron sustraer la distancia entre el escotadura supraesternal y la posición de la carótida de la distancia total, cuando se registra el pulso de la carótida en vez del pulso del arco aórtico, puesto que el recorrido del pulso va en dirección opuesta<sup>11,16</sup>. De hecho, puesto que las arterias se hacen más largas y tortuosas con la edad, se infravaloran las longitudes de la trayectoria determinadas por medidas lineales superficiales. Los estudios de repetibilidad, los



**FIGURA 1.** Análisis de la onda de presión de la carótida con tonometría de aplanamiento. Después de la depresión del pulso ( $T_0$ ) que indica el comienzo de la eyección, la onda de presión aumenta hasta un pico inicial donde forma una prominencia ( $T_1$ ). Después continúa hasta una segunda prominencia ( $T_2$ ), que habitualmente constituye la presión máxima en ancianos. Este primer punto se relaciona con el momento de flujo máximo, y la segunda prominencia, con las ondas reflejas. El final de la eyección ( $T_3$ ) se asocia con el cierre de la válvula aórtica.  $T_f$  representa el final del pulso. P=presión; PAS=presión arterial sistólica; IAC=índice de amplificación de la carótida.

controles con los diagramas Bland y Altman<sup>22</sup>, y la tecnología informática moderna<sup>16</sup> hacen posible investigar de forma sencilla la rigidez aórtica en estudios epidemiológicos CV. Puesto que los dos principales factores que regulan el valor de la VOP y la PP fueron la edad y la PAM (tablas 3 y 4)<sup>11</sup>, los resultados clínicos deberían ajustarse a estas dos variables, que representan aproximadamente el 30% de la varianza total.

En esta población, la presencia de AA estuvo influida por los factores de riesgo CV convencionales, como colesterol-HDL, consumo de tabaco y creatinina plasmática. Sin embargo, los resultados más importantes de la regresión logística fueron el modelo hemodinámico de los factores mecánicos que influyen en la presencia de AA. En primer lugar, la PAM no participó. En segundo lugar, en este estudio tuvieron que considerarse el aumento de la PP sólo o asociado con VOP alta y PAD baja. Para la interpretación de los resultados es importante destacar que las consecuencias de la rigidez arterial sobre la PA no son sólo aumento de la PAS y la PP, sino descenso de la PAD con cualquier valor de la PA<sup>9,10</sup>.

De hecho, el aumento de la PP, el descenso de la PAD y el aumento de la VOP se relacionan con el mismo denominador común, es decir, el aumento de la rigidez aórtica, parámetro que se asocia significativamente con el aumento del riesgo CV<sup>1,2,10,12-15</sup>. A partir de esta observación no es sorprendente que en nuestra población de hipertensos, el aumento de la PP y de la VOP y la PAD baja puedan ser marcadores significativos de los episodios CV. En estudios longitudinales recientes, otros investigadores y nosotros hemos demostrado que el aumento de la PP, la principal consecuencia hemodinámica del aumento de la VOP de la aorta, es un marcador independiente fuerte de la mortalidad CV, principalmente debida a infarto de miocardio, en pobla-

ciones de sujetos normotensos e hipertensos<sup>1,6,9,10</sup>. El mayor grado de mortalidad CV se observa en sujetos que desarrollaron hipertensión sistólica aislada y mostraron un descenso de la PAD y un aumento de la PAS durante el período de seguimiento a largo plazo<sup>23</sup>.

En este estudio, los resultados fueron totalmente diferentes para el IAC, que constituye una evaluación cuantitativa de las alteraciones de la amplitud y del período de los reflejos de la onda en las arterias centrales (carótida). Los estudios de hemodinámica arterial pulsátil indican que la curva de la PA aórtica puede considerarse como la suma matemática de una onda de presión secundaria que procede del corazón y se propaga a lo largo de la red arterial, y una onda refleja, que vuelve al corazón desde zonas de reflejo normalmente localizadas a nivel de los vasos de resistencia<sup>11</sup>. La onda proyectada (positiva) depende del modelo de eyección ventricular y del grado de rigidez aórtica. La amplitud y el período de la onda reflejada dependen no sólo de la rigidez arterial, sino también de la distancia entre las zonas de reflejo y el corazón.

Por tanto, la menor altura corporal, marcador de la longitud del árbol arterial, influye significativamente en el IAC (tabla 4)<sup>11,24</sup>. Este índice también depende considerablemente de la edad. En sujetos sanos de edad media, la rigidez arterial es leve y los puntos de reflejo se localizan principalmente al comienzo del estrechamiento de los vasos pequeños de resistencia, causando un retorno de las ondas de reflejo durante el período diastólico de la presión aórtica con valores relativamente bajos del IAC y de la presión sistólica y de la presión del pulso aórticas<sup>11</sup>. Este modelo hemodinámico favorece un mantenimiento adecuado de la PAM, así como de la función cardíaca y de la perfusión coronaria<sup>11,24</sup>. Por otra parte, en sujetos ancianos, particularmente en aquellos que sufren hipertensión, la rigidez arte-

rial aumenta considerablemente y las zonas de reflejos adicionales actúan más cerca del corazón, produciendo un retorno precoz de las ondas reflejadas, con la aparición de un pico aórtico sistólico tardío y un aumento significativo del IAC (Figura 1)<sup>11,17</sup>. Este modelo hemodinámico es más frecuente en presencia de un ciclo cardíaco reducido (por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca) y, por tanto, puede ser deletéreo para la función cardíaca y para la perfusión coronaria, puesto que favorece no sólo un pico sistólico alto, sino también una PAD baja. A partir de este análisis simple, parece que las variaciones en la periodicidad de los reflejos de la onda pueden tener efectos dobles sobre el riesgo cardiovascular, dependiendo de los numerosos factores que influyen en el IAC: no sólo la edad y la PAM, sino fundamentalmente la frecuencia cardíaca y el peso corporal. Esta interpretación está de acuerdo con nuestros resultados de que el IAC no se asocia significativamente con los episodios CV y, por tanto, contrasta con los otros dos índices importantes –PP y VOP.

Un resultado importante de este estudio fue la influencia de la glucosa plasmática en el valor de la VOP y de la PP (tablas 2 y 3), mientras que la dislipidemia, particularmente el colesterol-HDL bajo en plasma, no tuvo ninguna contribución específica. Puesto que las células espumosas generalmente se localizan en zonas focales compuestas principalmente de tejido blando, no es sorprendente que un valor bajo de colesterol-HDL no tenga ninguna asociación estadística con el aumento de la VOP<sup>11,13</sup>. Por el contrario, las alteraciones ateroscleróticas difusas, que implican cantidades importantes de acumulación de colágeno y calcificaciones, parecen asociarse estadísticamente con el aumento de la rigidez arterial<sup>25,26</sup>. En este estudio encontramos que la hiperglucemia influía en el valor de la VOP y de la PP. Varios estudios han demostrado previamente que el aumento de la rigidez arterial es una característica de los sujetos diabéticos, además del aumento de las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina y se debe, posiblemente, a la presencia de cantidades elevadas de productos finales de la glucosilación vascular<sup>27-30</sup>. Además, en sujetos con diabetes de tipo 2, se observa frecuentemente un aumento ambulatorio (pero no ocasional) de la presión del pulso, no observado nunca en pacientes con hipercolesterolemia<sup>31</sup>.

En conclusión, este estudio ha demostrado que en series transversales de sujetos hipertensos, el aumento de la PP y de la VOP, pero no los reflejos de las ondas de la carótida alterados, son factores significativos e independientes del riesgo de CV después de la exclusión del papel de otras variables contaminantes. Si estos parámetros tienen, por sí mismos, un efecto deletéreo es algo que no puede demostrarse en este estudio y requiere otras investigaciones longitudinales.

## Agradecimientos

Agradecemos a Anne Safar su experiencia y su colaboración técnica.

## Bibliografía

1. Darne B, Gired X, Safar M, Cambien F, Guize L: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
2. Madhavan S, Ooi WI, Cohen H, Alderman MH: Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
3. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C: Ambulatory pulse pressure. A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-988.
4. Millar JA, Lever AF, Burke V: Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC mild hypertension trial. *J Hypertens* 199; 17: 1065-1072.
5. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JJ, Ducimetiere P, Guize L: Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
6. Mitchell GF, Moye LM, Braunwald E, Rouleau J-L, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA, for the save Investigators: Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-4260.
7. Kannel WB, Stokes JLL: Hypertension as a cardiovascular risk factor, in Bullpitt CJ (ed): *Handbook of Hypertension. Epidemiology of Hypertension*. Amsterdam, Elsevier Science, 1985, pp 15-34.
8. Sagie A, Larson MG, Levy D: The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-1917.
9. Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, Girerd X, This L, Liu L, Wang JG, Fagard R, Safar ME: Pulse pressure-not mean pressure-determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Med* 2000; 160: 1085-1089.
10. Franklins SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 199; 100: 354-360.
11. Nichols WW, O'Rourke M; McDonald's blood flow in arteries, in (ed): *Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, 4th ed. London, Sydney, Auckland, Arnold E, 1998, PP 54-113, 201-222, 284-292, 347-401.
12. Blacher J, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Safar M, London G: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal failure. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439.
13. Blacher J, Asmar R, Djane S, London G, Safar M: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117.
14. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Sfar ME, London GM: Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-574.
15. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB: Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 199; 33: 800-805.
16. Asmar RG, Benetos A, Topuchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, Targe R, Levy BI: Assessment of arterial com-

- pliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
17. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Park PH, Yin FCP, Maughan L, Kass DE: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827-1836.
  18. Murgo JP, Westerhof N, Giolma SA: Aortic input impedance in normal man; relationship to pressure waveforms. *Circulation* 1980; 62: 105-116.
  19. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M: Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 20: 10-19.
  20. Wilkinson IBH, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ: Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 2079-2084.
  21. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, Rudnicki A, Benetos A, Bacri AM, Safar ME: Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. *Stroke* 1999; 30: 1056-1064.
  22. Bland JM, Altman DG: Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 13: 307-311.
  23. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L: A decreased in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 673-680.
  24. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM: Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1103-1109.
  25. Barenbrock M, Spieker C, Kerber S, Vielhauer C, Hoeks PAG, Zidek W, Rahn KH: Different effects of hypertension, atherosclerosis and hyperlipidemia on arterial distensibility. *J Hypertens* 1995; 13: 1712-1717.
  26. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
  27. Megnien JL, Simon A, Valensi P, Flaud P, Merli I, Levenson J: Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1562-1568.
  28. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Finkelstein S, Johnson D: Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1993; 95: 424-430.
  29. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR: Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC study. *Circulation* 1995; 91: 1432-1443.
  30. Airaksinen KEF, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Ahola K, Ryhänen LJ: Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 942-945.
  31. Asmar RG, Giuared XJ, Brahim M, Safavian A, Safar ME: Ambulatory blood pressure measurement, smoking and abnormalities of glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 181-187.