



IMPACTO DE LOS MÉTODOS DE CALIBRACIÓN EN LA ESTIMACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

**Matías Pécora, Santiago Del Priore,
Jose P. Romeou, Tania Pittner, Exequiel Méndez**

**Monografía de Metodología Científica II
Octubre 2016**

Correspondencia:

Autores: Santiago Del Priore

Orientador: José Boggia, MD PhD
Unidad de Hipertensión Arterial,
Departamento de Fisiopatología,
Hospital Dr. Manuel Quintela –
Universidad de la República – Uruguay
jboggia@hc.edu.uy
Tel: + 598 9919 1146

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	3
Importancia Clínica de la PAC.	4
Valoración de estados hipertensivos particulares.....	5
Aspectos técnicos y metodológicos.....	6
Bases teóricas: función de transferencia generalizada.....	6
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS.....	9
Selección de sujetos para el estudio.....	9
Características de la población analizada.	9
Estimación de la Presión Arterial Central según método de calibración	10
Amplificación de pulso según método de calibración	10
Rigidez arterial según método de calibración	10
Comparación de la Presión arterial central según la presencia o ausencia de tratamiento antihipertensivo	10
Discusión	10
BIBLIOGRAFIA	13
LEYENDAS DE FIGURAS.....	16
TABLA 1.....	1
TABLA 2.....	2
TABLA 3.....	2
FIGURA 1	4
FIGURA 2	5
FIGURA 3	6

RESUMEN

Introducción:

La presión arterial central (PAC) evaluada de forma no-invasiva es un parámetro de importancia clínica creciente. Predice el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte con ventajas potenciales sobre la medición convencional de la presión arterial medida a nivel braquial.

Sin embargo, aún existen algunas incertidumbres que limitan su uso más extendido. El objetivo de este estudio es determinar el impacto de los diferentes métodos de calibración sobre la estimación de la PAC.

Materiales y métodos: Utilizamos la información de 143 registros de pacientes obtenidos en un estudio poblacional (estudio GEFA-HT-UY). Analizamos la onda de pulso radial (PWA) obtenida mediante tonometría de aplanamiento (Sphygmocor, AtCor, Australia) y las medidas simultáneas de PASp, PADp y PAM-med obtenidas por oscilometría (Mobil-O-Graph, IEM, Alemania). Comparamos la estimación de parámetros centrales (PAC, AMP y AIX@75) mediante tres métodos de calibración: PASp–PADp, PAM-med–PAD y PAM-calc–PAD.

Resultados:

Se obtuvieron valores similares de PADc por los tres métodos ($P > 0.98$). La PASc por MmD fue superior a la de los otros dos métodos ($P < 0.05$).

La relación de las presiones medidas a nivel braquial con las derivadas a nivel central para cada calibración, muestran una fuerte correlación positiva ($r \geq 0.95$, $P < 0.05$) pero con pendientes diferentes. Con la utilización de la calibración MmD prácticamente no existe amplificación del pulso, mientras que con las otras formas la amplificación oscila entre un 34 y 40%.

El índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardíaca de 75cpm, no mostró diferencias ($P > 0.99$). No se encontró una influencia significativa del tratamiento antihipertensivo en dichas variables.

Conclusión: Existe una correlación muy fuerte entre la PA medida a nivel braquial y a nivel central. El método de calibración influye en la estimación de los parámetros centrales, principalmente en la PASc y los parámetros que dependen de esta como la amplificación. El método MmD obtiene valores superiores de PASc en relación a los otros métodos.

Palabras claves: ■ Estudio poblacional ■ Presión arterial central ■ Calibración. ■ Presión arterial periférica ■ Oscilometría. ■ Tonometría de aplanamiento.

Lista de Abreviaturas:

PAP: Presión Arterial Periférica (braquial)

PASp: Presión Arterial Sistólica Periférica.

PADp: Presión Arterial Diastólica Periférica.

PASc: Presión Arterial Sistólica Central.

PADc: Presión Arterial Diastólica Central.

PAC: Presión Arterial Central.

PAM: Presión Arterial Media.

PAM-med.: Presión Arterial Media Medida.

PAM-calc.: Presión Arterial Media Calculada,

PWA: Análisis de Onda de Pulso (Pulse Wave Analysis)

PP: presión de pulso

SD: método de calibración utilizando PASp y PADp.

McD: método de calibración utilizando PAM-calc y PADp.

MmD: método de calibración utilizando PAM-med y PADp.

AMP: amplificación de pulso.

Col. NHDL: colesterol no HDL

Col. Total: colesterol total.

IFGe: índice de filtrado glomerular estimado.

AIx@75: índice de aumentación estandarizado a una frecuencia cardiaca de 75 cpm.

INTRODUCCIÓN

La presión arterial central ha cobrado vital importancia en la actualidad. Estudios realizados en pacientes y en población demuestran que la presión arterial (PA) medida a nivel central se asocia tanto a marcadores precoces de lesión sobre órgano blanco (índice íntima media carotídeo y masa ventricular izquierda) como a mortalidad total, cardiovascular y eventos cardiovasculares no-fatales. También se han encontrado diferencias en el efecto de fármacos antihipertensivos sobre la PAc. El estudio *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE)¹ sugirió que a iguales cifras de control de la PAp, el descenso significativo de la PAc con Amlodipina vs. Atenolol explicaba el mejor pronóstico observado en la rama Amlodipina del estudio *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT).²⁻⁴

Sin embargo, aún resta contar con evidencia de ensayos clínicos randomizados y resolver algunos aspectos prácticos antes de tomar decisiones clínicas basadas en la PAc.

La PAc puede estimarse de forma no invasiva por diversos métodos. Esencialmente, todos los métodos implican la obtención de una onda de pulso periférica a nivel radial, braquial o carotídeo y a partir de ella y de la PA periférica (braquial o radial) estiman la PA central. La tonometría de aplanamiento realizada con el dispositivo Sphygmocor (AtCor, Australia) es la técnica no-invasiva de referencia y es la que cuenta con mayor cantidad de evidencia científica a su favor. Esta técnica utiliza una función de transferencia (propiedad del fabricante) para estimar la onda de pulso y las presiones a nivel central, a partir de la onda de pulso periférico y las presiones periféricas. Recientemente, se ha sugerido que la calibración de la onda de pulso periférica debe realizarse utilizando la presión arterial media (PAM) y la presión arterial diastólica (PAD). Sin embargo, un estudio en 70 pacientes muestra que existen grandes diferencias en el valor de PAc estimado según la calibración se realice con la PAM medida por oscilometría (PAM-med), la PAM calculada por fórmula (PAM-calc) o en la forma clásica basada en PAsp y PADp. Esto ha generado una gran incertidumbre en los aspectos prácticos.

MARCO TEÓRICO

La presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. Clásicamente puede estimarse la presión arterial media (PAM) como el producto entre el gasto cardíaco (GC) y las resistencias vasculares sistémicas. Los principales determinantes de gasto cardíaco son inotropismo, condiciones de carga del ventrículo izquierdo (precarga y postcarga) y la frecuencia cardíaca. Los cambios del volumen intravascular (precarga) son los que tienen mayor impacto en la regulación de la PA. Las arteriolas pre-capilares (vasos de resistencia) tienen la capacidad de regular el flujo a los lechos capilares distales. La composición de la pared de estos vasos con predominio de capa muscular, difiere con la composición de los grandes vasos en los que predominan las capas elásticas. Esta transición del árbol vascular de vasos elásticos a vasos musculares a nivel de las arteriolas implica un cambio en las características

visco-elásticas y en la impedancia de la pared vascular, que actúa como punto de reflexión de las ondas de pulso.⁵

En posición en decúbito, la presión arterial media (PAM) y la presión arterial diastólica varían poco entre arterias centrales y periféricas, mientras que la presión arterial sistólica y de pulso (PP) aumentan hacia la periferia. Este fenómeno de amplificación se explica según la teoría clásica⁶ por: 1- aumento en rigidez e impedancia local arterial hacia la periferia y 2- existencia de reflexiones que se suman a la onda de PA generada por la eyección (onda incidente), en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes, en arterias centrales y periféricas. Las ondas reflejadas, que viajan en forma retrograda hacia el corazón, se generan en sitios con discontinuidad biomecánica y/o geométrica donde la onda incidente es atenuada y se refleja parcialmente. Las ondas de PA y flujo medidas son siempre el resultado de la suma de ondas incidentes y reflejadas.⁷

La PAc es la presión arterial medida a nivel de la raíz aórtica o al inicio de la arteria subclavia izquierda. Como se mencionó antes, las presiones diastólicas y medias son uniformes a nivel central y periférico, mientras la PA sistólica sufre el fenómeno de amplificación. Además, la amplificación de la PA sistólica se cambia en diversas situaciones que modifican las propiedades mecánicas de la pared vascular como el envejecimiento y en diversas patologías que aumentan la rigidez arterial. Una consecuencia del aumento de la rigidez arterial es una mayor velocidad de propagación de la onda de pulso en el árbol arterial (en sentido anterógrado y retrogrado). Así, las ondas reflejadas arriban al corazón tempranamente, llegando en sístole, y determinando aumento de la PP y PA sistólica a nivel central. Estos cambios arteriales, sin embargo, no se distribuyen de manera homogénea en todas las arterias y no se desarrollan igual en todas las personas, ya que las diferencias entre la PAc y la PAp dependen de factores como la altura, la edad, el sexo y el tratamiento farmacológico.⁴

Importancia Clínica de la Presión Arterial Central.

Desde la década del 1980 el avance tecnológico hizo posible la medición ‘no invasiva’ de la PA central. Paralelamente, varios estudios clínicos han demostrado la asociación entre presión central y daño de órgano blanco y pronóstico cardiovascular.⁸

Los resultados del ya mencionado estudio CAFÉ, sugirieron por primera vez la necesidad de evaluar no invasivamente la PAc y/o de considerar las diferencias entre PAc y PAp para la selección de tratamiento antihipertensivo y la estimación pronóstica.⁴ La utilidad “potencial” de la PAc según el estado actual del conocimiento puede resumirse en: 1) valoración de estados hipertensivos particulares; 2) elección del tratamiento farmacológico; 3) asociación con marcadores precoces de daño sobre órgano blanco y; 4) predicción de riesgo, donde aun resta demostrar el beneficio más allá de contar con la PAp.

Valoración de estados hipertensivos particulares.

Pacientes con valores de PAp óptimos, normales o normales altos, pueden presentar alteraciones en la PAc. Considerando solo los valores de PASp se reportó que 32% de hombres y 10% de mujeres con PAp normal se clasificarían como HTA estadio 1 en base a la PASc.⁹ Considerado el grupo de PA normal alta, los porcentajes suben a 78% en hombres y a 63% en mujeres. Esto sugiere que medir la PAc contribuiría a diagnosticar más precisamente a sujetos con HTA.⁹ En el paciente menor de 25 años, la identificación de hipertensión sistólica aislada a través de la medición convencional (braquial o periférica) es actualmente la única situación en la que existe consenso respecto de la utilidad clínica de medir la PAc.¹⁰ En la mayoría de los casos, esta situación corresponde a un aumento exagerado de la amplificación aorto-humeral del pulso que determina PASp elevada a pesar de PASc normal.^{11,12} El estudio HARVEST incluyó a jóvenes con hipertensión sistólica aislada que se compararon con sujetos con HTA sistó-diastólica y con normotensos.¹³ Los sujetos con hipertensión sistólica aislada se dividieron en dos grupos de acuerdo a si su PASc estaba por encima o por debajo de la mediana de PA de los sujetos incluidos en el estudio (120.5 mmHg). Tras 9.5 años de seguimiento, se desarrollaron niveles de HTA que requirieron tratamiento en el 50% de los sujetos con hipertensión sistólica aislada y PASc elevada. En cambio, en sujetos con hipertensión sistólica aislada y PASc normal el desarrollo de HTA que requirió tratamiento fue inferior (15%) y similar al de los normotensos.¹³ La importancia clínica de conocer la PAc en el paciente joven con hipertensión sistólica aislada estaría sustentada por su capacidad para contribuir a diferenciar amplificación exagerada de hipertensión verdadera.

Elección del tratamiento farmacológico

Según los resultados del estudio CAFÉ, a pesar de efectos similares de Atenolol y Amlodipina sobre la PAP, existirían efectos selectivos sobre la PAc restringidos a la Amlodipina. Este sería un argumento para explicar la superioridad de Amlodipina en la prevención de accidentes cerebrovasculares y regresión de hipertrofia ventricular en el estudio ASCOT.^{4,2,3} De acuerdo a estos resultados, la medición de la PAc contribuiría en la selección y evaluación del tratamiento, así como a la comprensión de los fenómenos hemodinámicos que afectan el daño sobre órgano blanco y la sobrevida.¹⁴

Daño de órgano blanco y predicción de riesgo.

Existe un sustrato teórico que fundamenta el beneficio de estimar PAc por sobre la PAp. Debido a la proximidad estratégica de la aorta, en relación a corazón y cerebro, se presume una mejor capacidad de la PAc para estimar la carga hemodinámica ventricular y el impacto sobre la circulación coronaria y cerebral, en comparación con la PAp. Por otra parte, existe asociación entre PAc y marcadores de daño de órgano blanco. La PAc ha mostrado asociación con la masa ventricular izquierda y otros índices de hipertrofia y de

geometría concéntrica del ventrículo izquierdo, con alteraciones de la función diastólica ventricular, espesor íntima-media carotídeo, filtrado glomerular y con el grado de aterosclerosis coronaria.¹⁵⁻¹⁷ Finalmente, la PAc predice eventos cardiovasculares no-fatales, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, a pesar de que existen bases fisiológicas y fisiopatológicas bien estudiadas y estudios clínicos que han aportado un nivel importante de evidencias,^{20,21} aún no existe consenso y se discute el valor pronóstico adicional obtenido con la PAc por sobre la PAp.^{22,23}

Aspectos técnicos y metodológicos.

La medición de la PAc sólo es posible invasivamente, pero su determinación indirecta (estimación) puede realizarse con precisión de forma no-invasiva.

Los equipos utilizados para determinar de forma no invasiva la PAc emplean diferentes estrategias: 1) Técnicas de medición (ej: tonometría de aplanamiento, oscilometría). 2) Señales biológicas (ej: ondas de PA, de distensión arterial). 3) Análisis físico-matemáticos de señales (ej: dominio de frecuencia vs dominio temporal). 4) Condiciones de registro (por ejemplo, consultorio vs ambulatoria). 5) Tiempo de registro: medición puntual vs largos períodos. Existen equipos que permiten obtener una forma de onda calibrada de PAc (por ejemplo, SphygmoCor), mientras que otros sólo cuantifican la PAS aortica sin la obtención de una onda temporal.⁷

En la actualidad son utilizados varios procedimientos para determinar la PAc. Entre otros, la calibración de onda de pulso periférica y el empleo de funciones de transferencia (por ejemplo, *Mobil-O-graph*, *SphygmoCor*). La tonometría de aplanamiento realizada con el dispositivo *Sphygmocor* (AtCor, Australia) es la técnica no-invasiva de referencia, se ha validado contra la medición directa de la PAc mediante cateterismo y es la que cuenta con mayor cantidad de evidencia científica a su favor. Este método se basa en obtener matemáticamente la onda de PA aórtica a partir del registro y calibración de la onda del pulso periférico (radial) o directamente a nivel central (carotídea) por tonometría de aplanamiento.

Obtenida la onda de pulso periférica o carotídea, se obtiene la onda de PA aórtica utilizando funciones de transferencia generalizadas (FTG), de propiedad del fabricante, y calibrando la misma con los valores de PAp, estimando así los valores de PAc y parámetros derivados. Esta técnica se denomina análisis de la onda de pulso y se conoce por sus siglas en inglés PWA (*Pulse Wave Analysis*)

Bases teóricas: función de transferencia generalizada.

Se ha demostrado la validez de estos métodos en diferentes condiciones (por ejemplo, cambios hemodinámicos agudos). Las FTG aplicadas para determinar la PAc se basan en el análisis de

los armónicos que componen una onda de pulso. Cada onda de pulso (onda compleja) se asume conformada por múltiples ondas sinusoidales básicas (armónicos) de diferente frecuencia y amplitud que se suman con un desfase específico entre ellas para formar la onda de PAM.⁷ El primer armónico tendría una frecuencia igual a la fundamental, es decir, a la frecuencia cardíaca (FC) o frecuencia de la onda medida (ej: 1 Hz, si FC=60 cpm, o 1.66 Hz si FC= 100 cpm). Los siguientes armónicos son múltiplos del fundamental (ej: 2 Hz, 3 Hz, etc, para FC=60 cpm, o 3.33 Hz, 5.0 Hz, etc para FC=100 cpm).⁷ Así, se logra descomponer la onda en armónicos, o conociendo los armónicos reconstruir la onda medida. Para ello se debe conocer amplitud, frecuencia y tiempo en que se debe sumar cada armónico (desfase entre ellos). La FTG es la función matemática que relaciona y caracteriza cuánto se amplificó y se desfasó cada armónico constituyente al propagarse. Conociendo la FTG, es decir, la relación de amplitudes y desfases entre los armónicos de la onda central y periférica se puede reconstruir cualquiera de los componentes de onda si se tiene la restante.⁷

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluación de métodos de calibración para la estimación de la presión arterial central.

Objetivos específicos:

- Comparar los valores de presión arterial central obtenidos en base a la calibración utilizando diferentes componentes de la presión arterial periférica.
- Analizar comparativamente los resultados en sujetos sin y con tratamiento anti-hipertensivo.

METODOLOGÍA

Se analizó la base de datos de un estudio de cohorte poblacional, estudio Genotipo, Fenotipo y Ambiente de la HiperTensión Arterial en el UruguaY (GEFA-HT-UY).²⁴ Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas y todos los participantes firmaron consentimiento firmado. El estudio comenzó en 2012 y su protocolo ya fue publicado.²⁴

Brevemente, se incluyó en el estudio a los habitantes del Complejo Juana de América y alrededores, Barrió Bella Italia, Montevideo. Se invitó a participar al dueño de casa (cupó) y su familia en un radio de hasta 10 km del centro de reclutamiento. La muestra se obtuvo en forma aleatoria a partir del padrón de cupos del complejo habitacional y utilizando una función de aleatorización del software SSPP-v19. Al momento de iniciar este trabajo se llevan reclutados 397 sujetos (63% mujeres), y la tasa de reclutamiento es de 67%. De estos, 322 sujetos ya se habían realizado estudio arterial mediante tonometría de aplanamiento (*Sphygmocor*) y algunos contaban con medición simultánea de la PA braquial en reposo mediante oscilometría (Mobil-O-Graph). Además de los resultados clásicos (PASp, PADp), este último equipo proporciona el

resultado de la PAM-med. Por tanto, nos permite realizar todas las calibraciones propuestas en la actualidad.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron los sujetos que contaban con

- Análisis de onda de pulso (*PWA*) obtenido mediante tonometría de aplanamiento (Sphygmocor, AtCor, Australia) a nivel radial, con índice de operador mayor a 85%.
- Mediciones de PAsp, PADp y PAM-med obtenidas por oscilometría (Mobil-O-Graph, IEM, Alemania). Estas medidas debían ser realizadas en reposo y en simultáneo a la tonometría de aplanamiento.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los sujetos que

- No contaron con *PWA* obtenido mediante tonometría a nivel radial o este tenía un índice de operador menor a 85%.
- No tenían medidas simultáneas de las presiones periféricas obtenidas mediante oscilometría.

Procedimiento de calibración:

Se realizó un listado de los participantes por código de identificación (CPNBR), la fecha de realización del estudio y las variables de interés para realizar la calibración PAsp, PADp, PAM-calc y PAM-med. Posteriormente, se procedió a calibrar las ondas de pulso obtenidas a nivel radial mediante tonometría de aplanamiento, utilizando tres estrategias de calibración:

- A) Método 1: PADp y PAsp
- B) Método 2: PADp y PAM-calc
- C) Método 3: PADp y PAM-med

Con cada una de las formas de calibración se generó una base de datos de parámetros derivados del *PWA*: PAsc, PADc, AMP y AIX@75.

Luego se procedió a la unificación de los valores de PA central obtenidos con cada método calibración en una base de datos única a la que se le dio dos estructuras diferentes.

Análisis estadístico

En las variables continuas se realizó test de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Dependiendo del tipo de distribución se realizaron los test paramétricos o no-paramétricos correspondientes. Las variables continuas de distribución normal fueron expresadas como media y desvío estándar (± 1 SD) y en los casos restantes se expresaron como mediana y rango inter-cuartílico (RIC). Las variables dicotómicas fueron expresadas en porcentajes. Los promedios y las características entre sexos se compararon utilizando test de t, test de Mann-Whitney o test de chi-cuadrado según correspondiera.

Se exploró la asociación y relación entre las variables periféricas y las variables centrales obtenidas mediante los diferentes métodos de calibración. Como forma de validación general de las mediciones realizadas, se exploró la relación de la edad con la PAp y las variables derivadas del PWA (PAC, amplificación e índice de aumento).

En los test estadísticos, se consideró significativo un valor $P < 0.05$. Para los cálculos se utilizó paquete estadístico SPSS versión 19 (IBM).

Definición operacional de variables:

Hipertensión arterial: PASp mayor o igual a 140 mmHg y/o PADp mayor o igual a 90 mmHg o la utilización de medicación anti-hipertensiva. Tratamiento antihipertensivo: consumo actual de fármacos antihipertensivos

Diabetes: glicemia en ayunas > 126 mg/dl y/o uso de Hipoglicemiantes orales y/o insulina.

Tabaquismo: fumador activo al momento de la entrevista. Antecedentes de enfermedad cardiovascular: antecedente personal de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y/o cirugía cardíaca.

RESULTADOS.

Selección de sujetos para el estudio.

Al momento de realizar este análisis la base de datos del estudio GEFA-HT-UY contaba con 322 sujetos con estudio de tonometría de aplanamiento (Sphygmocor), de los cuales 170 contaban con mediciones simultáneas mediante técnica oscilométrica (Mobil-O-Graph). Adicionalmente, se descartaron 27 registros por otros criterios de calidad, permaneciendo para el análisis 143 sujetos.

Características de la población analizada.

De los sujetos incluidos en el estudio 84 (58.7%) fueron mujeres, el promedio ($\pm$ SD) de edad fue de 57.9 ± 16.1 años, el IMC 29.5 ± 5.9 kg/m². La prevalencia de diabetes fue de 11.2% (n=16), la de tabaquismo 22.4% (n=32) y el 46.9% (n=67) de los sujetos eran hipertensos, de los cuales 70.1% (n=47) recibían tratamiento anti-hipertensivo.

De los datos de laboratorio, el IFGe fue 91.1 ± 19.8 ml/min/1.73m², el colesterol total y colesterol no-HDL fue 206.0 (178.0-232.0) y 151.0 (127.0-176.0) mg/dl, respectivamente.

Los valores promedio para la PASp, PADp, PAM-calc y PAM-med a nivel braquial fueron 130.8 ± 21.5 mmHg, 85.2 ± 13.6 mmHg, 100.4 ± 14.9 mmHg y 106.5 ± 17.3 mmHg, respectivamente.

En las variables estudiadas, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 1), con excepción de la diabetes que predominó en mujeres ($p=0.07$); mientras el tabaquismo y los niveles promedio de PADp y PAM-calc fueron superiores en hombres ($p<0.05$).

Estimación de la Presión Arterial Central según método de calibración

Con los diferentes métodos de calibración empleados se obtuvieron valores similares ($P > 0.98$) de PADc (tabla 2, figura 1-B). Además, al relacionar las presiones medidas a nivel braquial con las derivadas a nivel central, se observa una correlación positiva ($r = 0.99$; $P < 0.05$), sin variación de la pendiente entre los métodos (figura 1-B).

Sin embargo, la PASc obtenida mediante el método de calibración MmD fue superior ($P < 0.05$) a la obtenida por los otros dos métodos (tabla 2, figura 1-A). De igual manera, al relacionar las presiones medidas a nivel braquial con las derivadas a nivel central para cada calibración, se observa una fuerte correlación positiva ($r \geq 0.95$, $P < 0.05$) pero con pendientes diferentes (figura 1-A).

Amplificación de pulso según método de calibración

Los valores de AMP difieren según el método de calibración ($P < 0.05$).

Con la utilización de la calibración MmD prácticamente no existe amplificación del pulso (tabla 2, figura 2-A), mientras que con las otras formas la amplificación oscila entre un 34 y 40%.

Se confirma una relación negativa entre la edad y la amplificación del pulso, cuya pendiente difiere según el método de calibración (figura 3-A).

Rigidez arterial según método de calibración

Analizamos un único parámetro de rigidez arterial derivado del PWA, el índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardiaca de 75cpm ($AIx@75$). Este parámetro, no mostró diferencias ($P > 0.99$) entre los 3 métodos de calibración utilizados (figura 2-B).

Se confirma una relación positiva entre este índice de rigidez arterial y la edad (figura 3-B).

Evaluación del efecto del tratamiento anti-hipertensivo

Se realizó un análisis comparativo de cada una de las variables centrales estratificando los sujetos con ($n=47$) y sin ($n=96$) tratamiento antihipertensivo, no encontrando una influencia significativa del tratamiento en dichas variables.

Discusión

El principal resultado de nuestro estudio muestra el impacto significativo que tiene el método de calibración sobre la estimación resultante de la PASc y los parámetros derivados de esta como la amplificación.

En el análisis que realizamos sobre población general, los valores promedio de PASc obtenidos utilizando la calibración MmD, método preferencial sugerido por los expertos en el tema,²⁵ fueron en promedio 11.5 mmHg superiores ($P < 0.05$) a los promedios de los otros dos métodos de calibración (Figura 1A). Este resultado está en concordancia con hallazgos de trabajos

recientes,²⁶ que muestran valores de PAsC 13.7 mmHg superiores con la calibración MmD en relación a los otros métodos de calibración en pacientes con enfermedad renal crónica estadio II a IV. Además, estos resultados son coherentes con las bases teóricas de la estimación no-invasiva de la PAs, es decir a medida que aumenta la PASp aumenta la PAsC, mostrando una fuerte relación entre estas variables. No obstante, la pendiente obtenida por el método de calibración MmD fue superior. Es decir que mediante el método de calibración por MmD, la PAsC aumenta más para cada cifra de PASp (Figura 1A). Al analizar la regresión de la PAsC sobre la PASp se objetiva que el ajuste de la relación al modelo lineal es muy alto ($R^2 > 0.95$) para McD y SD, no así para MmD que presenta una regresión menor ($R^2 = 0.82$) (Figura 1-A). Además, en un análisis reciente del estudio GEFA-HT-UY,²⁷ utilizando *mixed models* se muestra que la PASp explica el 80% de la PAsC, aun después de ajustar por edad, sexo, peso, altura, frecuencia cardíaca, colesterol total, creatinemia y antecedentes cardiovasculares. Para la PADc, como era de esperar, los valores no variaron de acuerdo al método de calibración; a su vez el ajuste de la relación PADc y PADp al modelo lineal es casi perfecta ($R^2 \geq 0.99$). En el estudio mencionado,²⁷ la capacidad de predecir la PADc a partir de la PADp fue superior al 96% con idéntico ajuste.

En cuanto a los valores de amplificación se observa que difieren según el método de calibración ($P < 0.05$), aunque para las calibraciones SD y McD se obtienen coeficientes de AMP similares (34% para SD, 40% para McD) que no determinan una gran diferencia desde el punto de vista práctico. Sin embargo, con el método de MmD, no existe amplificación significativa. Esto es consecuencia directa del mayor valor de PAsC estimado mediante la calibración MmD, ya que esto genera un aumento de la PP central que determina la disminución de la amplificación. Este resultado apoya los hallazgos de un estudio reciente.²⁶

Con respecto al índice de aumento (AIx@75), sus valores no se vieron modificados según el método de calibración, ya que este depende mayoritariamente de la morfología de la onda de pulso derivada mediante la FTG (Figura 2 B).

En cuanto a la relación de la edad con la rigidez arterial (AIx@75) y la amplificación, se pudo evidenciar que independientemente del método de calibración utilizado, a medida que aumenta la edad aumenta la rigidez arterial y disminuye la amplificación. Este hallazgo contribuye a validar los resultados, dado que es un resultado acorde a las bases teóricas y reproduce lo descrito por la literatura.⁶

Nuestro principal resultado, valores superiores de PAsC con la calibración MmD, está alineados con los del único trabajo que evaluó comparativamente estos métodos de calibración en pacientes.²⁶ Sin embargo, este es el método propuesto actualmente por varios autores y apoyado por la American Society of Hypertension.²⁸ El primer fundamento teórico sostiene que al calibrar la onda de pulso radial por el método clásico (SD), se utiliza la PASp medida a nivel

braquial y se ignora un segmento de amplificación que ocurre en el trayecto braquial y radial, subestimando así la PAsC. Debido a esto propone la calibración a partir de la PAM y la PADp, las cuales no se modifican a lo largo del árbol vascular. De esta manera se pretende evitar este error. El segundo, basado en la evidencia de varios trabajos, la estimación de la PAsC a través del método clásico por SD subestima los valores de PAsC comparados con los obtenidos en forma invasiva. Es este trabajo la PAsC estimada mediante MmD, es la que presenta menor variación y mayor correlación con la PAsC medida de forma invasiva.²⁹

Por otro lado, autores de referencia³⁰ en este tema ponen en juicio al método de MmD, básicamente desde la raíz cuestionando la utilización de la PAM-med derivada del método oscilométrico de medición de la presión arterial. El parámetro que “mide” este método es la PAM a partir de la máxima amplitud de las oscilaciones de la presión dentro del brazalete (PAM-med). Luego, utilizando algoritmos (propiedad del fabricante) se determina la PASp y PADp. Finalmente, los dispositivos oscilométricos son validados para determinar valores de PASp y PADp, y no así valores de PAM-med. Por este motivo, los valores de PAM-med y PAM-calc difieren sustantivamente y los dispositivos no muestran el valor de PAM-med. En este sentido es de recibo el planteo de Avolio,³⁰ quien plantea que la utilización de la PAM-med llevaría a una acumulación de errores de procedimientos. Este autor, también señala aspectos prácticos basados en la relación entre el brazalete y las características anatómicas del brazo del paciente, como otros factores generadores de error por este método.³⁰

Nuestros resultados deben analizarse en el contexto de las limitaciones de nuestro estudio. El estudio se realizó en un número acotado de participantes. Pero tiene la ventaja de evaluar sujetos de un estudio poblacional y no tiene el sesgo potencial de estudios previos realizados en pacientes. Finalmente, nuestro estudio no tiene medida invasiva de la presión central y simplemente contrasta los resultados de los métodos de calibración entre sí y sin un gold-standard.

En base a los resultados de nuestro análisis y apoyados por los resultados de otros estudios, podemos concluir que, aunque la calibración basada en el método clásico (SD) tiene algunas imprecisiones, los resultados son similares a los obtenidos con el método basado en la media calculada (McD). Por otra parte, si bien el método MmD conduce a resultados diferentes en los parámetros centrales derivados, esta diferencia se basa más probablemente en la imprecisión de la medición de la PAM que en una diferencia real en los parámetros centrales estimados.

Restaría analizar la estimación de los parámetros centrales utilizando las calibraciones SD y McD por el método oscilométrico versus el método auscultatorio, para completar la valoración del método de calibración. Finalmente, es imprescindible tener en cuenta que existe una variación circadiana de la PAC,³¹ por tanto el momento del día en el cual se mide la misma debe tenerse en cuenta al momento de considerar diferencias en los parámetros estimados si se realiza más de una determinación o se comparan determinaciones entre sujetos.

Perspectivas

Mientras continúa la discrepancia entre los métodos de calibración, se proponen nuevas estrategias de estimación de la PAc, tales como la estimación a partir del análisis de la forma de onda de presión radial. Este se basa en la observación empírica de que el valor de presión arterial en el segundo pico sistólico de la onda radial (llamado “pico reflejado” por deberse al arribo de ondas de baja frecuencia reflejadas en la bifurcación aórtica) es prácticamente idéntico o se correlaciona estrechamente con la PAS aórtica. Algunos estudios han demostrado que el segundo pico sistólico radial se correlaciona estrechamente con la PAsC.^{32 33}

Por último, el método de obtención de PAc a partir de ondas periféricas y filtros de media móvil, demostró resultados excelentes en un estudio, con una diferencia media entre las presiones invasiva y no invasiva de 0,6 mm Hg y una desviación estándar de solamente 7,6 mmHg.³⁴ La limitación de estos últimos dos métodos es que no permiten obtener la morfología de la onda de pulso, con la consecuencia de no poder estimar así parámetros de rigidez arterial.

BIBLIOGRAFIA

1. Williams, B. *et al.* Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* **113**, 1213–25 (2006).
2. Safar, M. E., Blacher, J., Protogerou, A. & Achimastos, A. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J. Hypertens.* **26**, 130–7 (2008).
3. Oliveras, A. Medida de la presión arterial central. Investigación o práctica clínica. *Hipertens. y Riesgo Vasc.* **29**, 2–6 (2012).
4. Lacy, P. S. *et al.* Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* **113**, 1213–1225 (2006).
5. Boggia, J., Luzardo, L., Lujambio, I., Sottolano, M. & Noboa, O. in *Fisiopatología - Mecanismo de las disfunciones orgánicas* (eds. Boggia, J., Bianchi, S., Hurtado, J., Grignola, J. C. & Gadola, L.) 255–324 (Oficina del Libro - FEFMUR, 2011).
6. Nichols, W. W., O'Rourke, M. F. & Vlachopoulos, C. *Mc Donald's blood flow in arteries - Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. (Hodder, 2011).
7. Yanina Zócalo, D. *et al.* Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda. Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica. *Rev. Uruguay Cardiol.* **27**, 418–430 (2012).

8. Mceniery, C. M., Cockcroft, J. R., Roman, M. J., Franklin, S. S. & Wilkinson, I. B. Clinical update Central blood pressure : current evidence and clinical importance. 1719–1725 (2014). doi:10.1093/eurheartj/ehs565
9. Vergnaud, A. C., Protogerou, A. D., Blacher, J. & Safar, M. E. From ‘optimal’ to ‘borderline’ blood pressure in subjects under chronic antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* **26**, 138–44 (2008).
10. Mancia, G. *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **34**, 2159–219 (2013).
11. McEniery, C. M. *et al.* Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **46**, 221–6 (2005).
12. O’Rourke, M. F., Vlachopoulos, C. & Graham, R. M. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc. Med.* **5**, 141–5 (2000).
13. Hulsén, H. T. *et al.* Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J. Hypertens.* **24**, 1027–32 (2006).
14. Saladini, F. *et al.* Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J. Hypertens.* **29**, 1311–9 (2011).
15. Dart, A. M. *et al.* Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **47**, 785–90 (2006).
16. Mitchell, G. F. *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* **121**, 505–11 (2010).
17. Jankowski, P. *et al.* Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* **176**, 151–5 (2004).
18. Agabiti-Rosei, E. *et al.* Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. *Hypertension* **50**, 154–160 (2007).
19. Patvardhan, E. *et al.* Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol. Res. Pract.* **2011**, 253758 (2011).
20. Vlachopoulos, C. *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **31**, 1865–1871 (2010).
21. Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K. & Stefanadis, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 1318–27 (2010).

22. Pini, R. *et al.* Central But Not Brachial Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in an Unselected Geriatric Population. The ICARE Dicomano Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 2432–2439 (2008).
23. Williams, B. & Lacy, P. S. Central haemodynamics and clinical outcomes: Going beyond brachial blood pressure? *Eur. Heart J.* **31**, 1819–1822 (2010).
24. Luzardo, L. *et al.* Cohorte GEFA-HT-UY (GEnotipo , Fenotipo y Ambiente de la HiperTensión Arterial en UruguaY). Protocolo y primeros resultados. **29**, 103–113 (2013).
25. Smulyan, H., Sheehe, P. R. & Safar, M. E. A preliminary evaluation of the mean arterial pressure as measured by cuff oscillometry. *Am. J. Hypertens.* **21**, 166–71 (2008).
26. Wassertheurer, S. & Baumann, M. Assessment of systolic aortic pressure and its association to all cause mortality critically depends on waveform calibration. *J Hypertens* **33**, 1884–8; discussion 1889 (2015).
27. Boggia, J. *et al.* The Diurnal Profile of Central Hemodynamics in a General Uruguayan Population. *Am. J. Hypertens.* (2015). doi:10.1093/ajh/hpv169
28. Townsend, R. R. *et al.* American Society of Hypertension position paper : central blood pressure waveforms in health and disease. *J. Am. Soc. Hypertens.* **10**, 22–33 (2016).
29. Weber, T. & Wassertheurer, S. Moving on-on average in the right direction?: Noninvasive methods to estimate central blood pressure. *Hypertension* **63**, 665–667 (2014).
30. Avolio, A. & Butlin, M. Method of calibration of measurement of central aortic pressure and prediction of all-cause mortality in chronic kidney disease. *J. Hypertens.* **33**, 1761–1763 (2015).
31. Boggia, J. *et al.* The Diurnal Profile of Central Hemodynamics in a General Uruguayan Population. *Am. J. Hypertens.* (in press) (2015). doi:10.1093/ajh/hpv169
32. Pauca, A. L., Kon, N. D. & O'Rourke, M. F. The second peak of the radial artery pressure wave represents aortic systolic pressure in hypertensive and elderly patients. *Br. J. Anaesth.* **92**, 651–657 (2004).
33. Takazawa, K., Kobayashi, H., Shindo, N., Tanaka, N. & Yamashina, A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens. Res.* **30**, 219–228 (2007).
34. Williams, B. *et al.* Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the radial pressure waveform using an n-point moving average method. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 951–961 (2011).

LEYENDAS DE FIGURAS

Figura 1:

Relación entre presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) periférica, con la presión arterial sistólica (A) y diastólica (B) central, respectivamente. Se grafican los distintos métodos de calibración: sistólica-diastólica (SD, azul), media calculada-diastólica (McD, verde) y media medida-diastólica (MmD, rojo).

Más detalles en el texto.

Figura 2:

Diagrama de cajas para (A) la amplificación del pulso (Cociente PP periférico/PP central) y (B) el índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardíaca de 75 cpm para las tres formas de calibración. SD: sistólica / diastólica; McD: media calculada / diastólica y MmD media medida / diastólica.

Figura 3:

Relación de la edad (A) con la amplificación del pulso (Cociente PP periférico/PP central) y el índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardíaca de 75 cpm.

TABLA 1**Características generales de la población estudiada por sexo.**

Característica	Hombres	Mujeres	Total
N (%)	59 (41.3%)	84 (58.7%)	143 (100%)
Edad, años	56.0±16.6	59.0±15.9	57.9±16.1
IMC, kg/m ²	28.8±5.2	30.0±6.3	29.5±5.9
Diabetes, n (%)	3(5.1)	13(15.4)*	16(11.2)
HTA, n (%)	26(44.1)	41(48.8)	67(46.9)
Tratamiento, n (%)	18(30.5)	29(34.5)	47(32.9)
Tabaquismo, n (%)	10(16.9)	22(26.2)*	32(22.4)
IFGe (mg/dl)	92.8±19.1	89.9±20.3	91.1±19.8
Col. NHDl(mg/dl)	151(129-173)	155(125-180)	151(127-176)
Col. total (mg/dl)	197(179-220)	213.0(176-241)	206(178-232)
PASp (mmHg)	132.0±23.1	130.1±20.4	130.8±21.5
PADp (mmHg)	87.7±13.2	83.4±13.7*	85.2±13.6
PAM-calc. (mmHg)	102.5±15.6	99.0±14.3*	100.4±14.9
PAM-med. (mmHg)	108.0±16.8	105.4±17.7	106.5±17.3

Se presentan las características de la población: n(%), media(±SD) o mediana(RIC) según corresponda. IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IFGe: índice de filtrado glomerular estimado mediante fórmula CKD-EPI; Col. NHDl: colesterol no-HDL; PASp: presión arterial sistólica periférica (braquial); PADp: presión arterial diastólica periférica (braquial); PAM-calc: presión arterial media calculada; PAM-med: presión arterial media medida. *P< 0.05 versus Hombres

TABLA 2**Parámetros centrales obtenidos según método de calibración.**

	SD	McD	MmD
PASc (mmHg)	121.5±21.6	119.3±19.9	132.9±27.0*
PADc (mmHg)	86.2±13.7	86.2±13.7	86.4±13.7
AMP	1.34±0.19#†	1.40±0.1*†	1.02±0.14*#
AIx@75	24.2±14.7	24.1±14.6	24.1±14.5

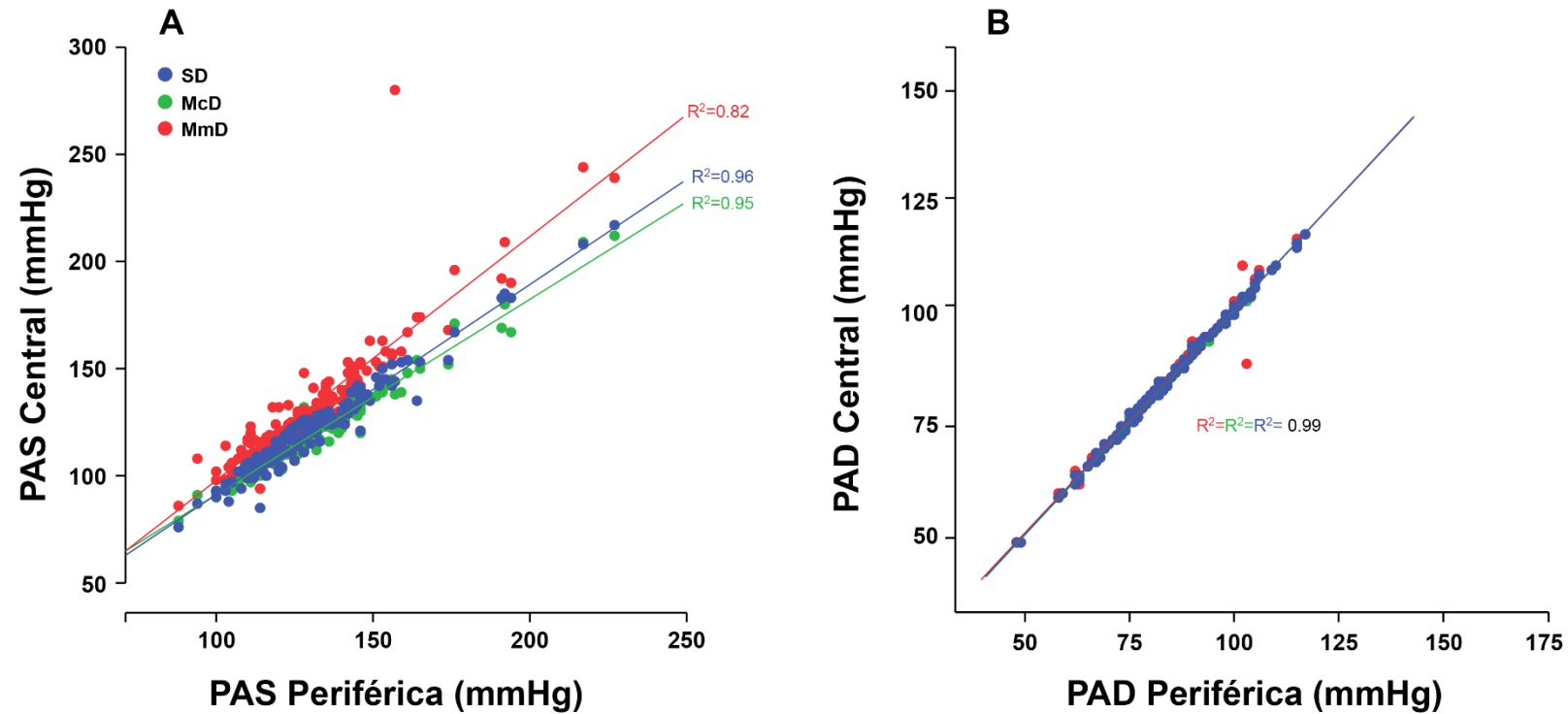
* $P < 0.05$ versus SD; # $P < 0.05$ versus McD ; † $P < 0.05$ versus MmD

TABLA 3

Parámetros centrales obtenidos según método de calibración en sujetos con y sin tratamiento anti-hipertensivo.

Parámetro	Tratamiento	SD	McD	MmD
PASc (mmHg)	Si	118.0±16.9	115.5±15.8	130.5±29.0
	No	123.2±23.4	121.2±21.6	134.1±26.1
PADc (mmHg)	Si	118.0±16.9	83.9±11.6	84.3±11.8
	No	123.2±23.4	87.2±14.6	87.4±14.5
AMP	Si	1.3±0.2	1.4±0.2	1.0±0.1
	No	1.3±0.1	1.4±0.1	1.0±0.1
AIX@75	Si	23.0±15.6	22.9±15.6	22.7±15.4
	No	26.7±12.4	26.5±12.2	26.9±12.3

FIGURA 1



Relación entre presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) periférica, con la presión arterial sistólica (A) y diastólica (B) central, respectivamente. Se grafican los distintos métodos de calibración: sistólica-diastólica (SD, azul), media calculada-diastólica (McD, verde) y media medida-diastólica (MmD, rojo). Más detalles en el texto.

FIGURA 2

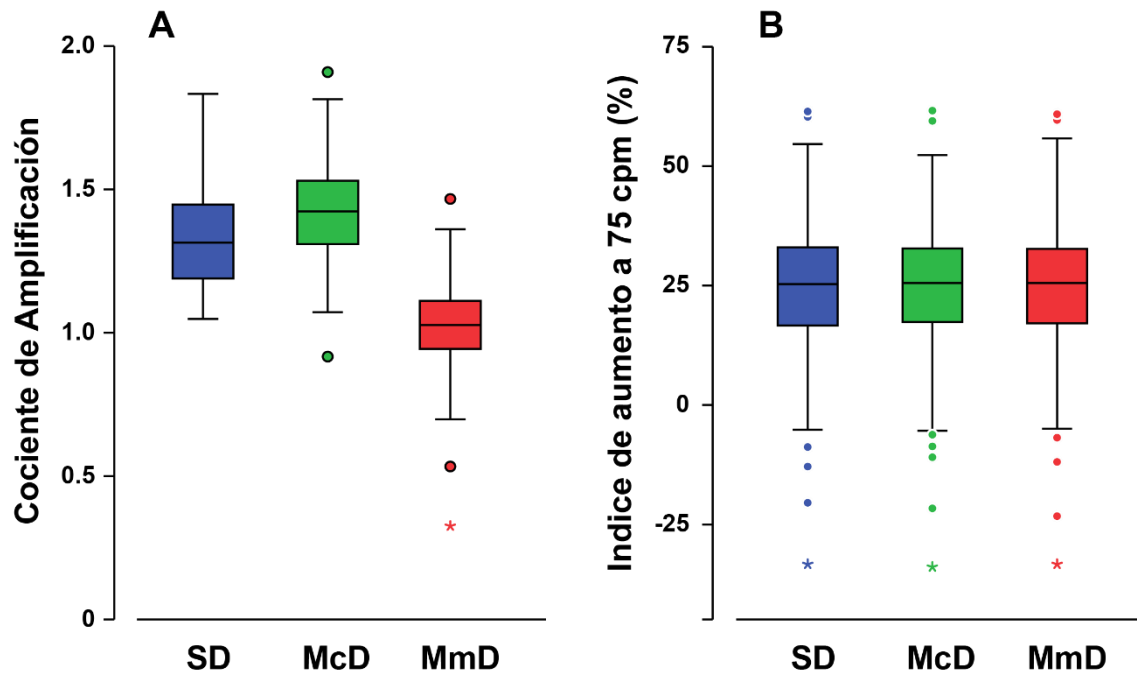
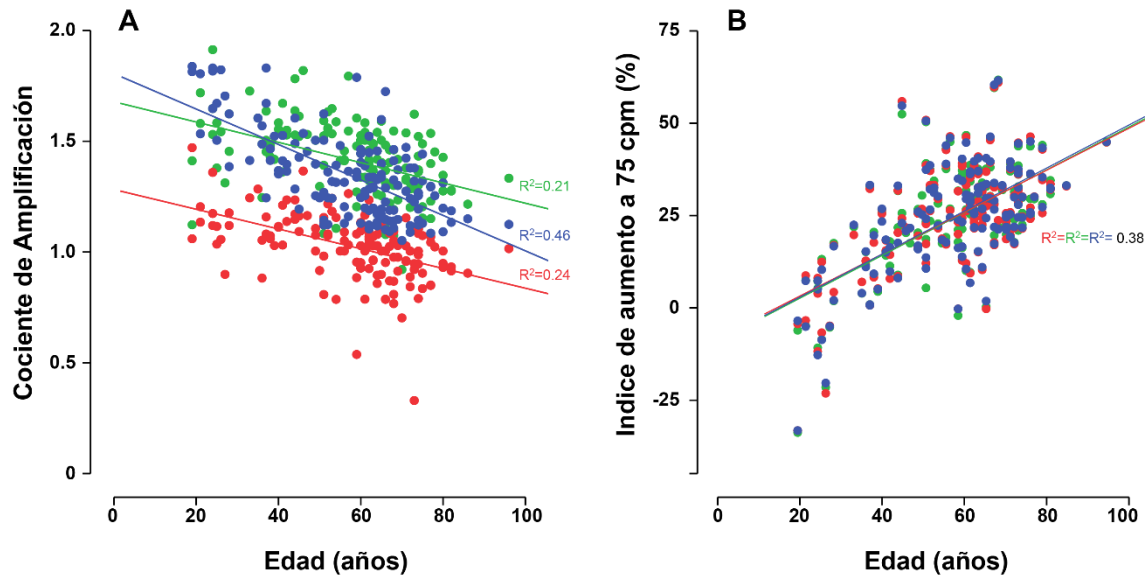


Diagrama de cajas para (A) la amplificación del pulso (Cociente PP periférico/PP central) y (B) el índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardiaca de 75 cpm para las tres formas de calibración. SD: sistólica / diastólica; McD: media calculada / diastólica y MmD media medida / diastólica.

FIGURA 3



Relación de la edad (A) con la amplificación del pulso (Cociente PP periférico/PP central) y el índice de aumento estandarizado a una frecuencia cardíaca de 75 cpm.