

Elevación de la presión de pulso. ¿Marcador de riesgo u objetivo terapéutico?

A. de la Sierra

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona. España

El concepto clásico de hipertensión arterial (HTA) viene definido por una elevación de la presión sistólica y/o diastólica. El diagnóstico y el tratamiento de la HTA han estado dominados durante años por el concepto de que la presión arterial diastólica (PAD) representa la resistencia contra la que el corazón debe trabajar y que la presión arterial sistólica (PAS) representa la fuerza del corazón que lucha contra dichas resistencias. Esta tendencia a considerar un componente diastólico (perjudicial) frente a un componente sistólico (menos perjudicial) ha predominado durante décadas y se ha visto reforzada tras la publicación en 1990 de sendos metaanálisis que demostraban, por un lado, la relación de la PAD con la morbilidad cardiovascular¹, y por otro, el beneficio de la reducción de dicha PAD².

Esta prioridad se ha invertido en los últimos años. De hecho, hace ya más de 20 años los investigadores del estudio Framingham alertaban sobre la superioridad de la elevación de la PAS como predictor de la enfermedad cardiovascular³. Estas consideraciones quedaron, no obstante, en un segundo plano hasta pasada la mitad de la década anterior, tras la publicación de los excelentes resultados del tratamiento antihipertensivo en los pacientes con HTA sistólica aislada. En la actualidad se reconoce, y así se refleja en las principales guías clínicas^{4,5}, que la relación con la morbilidad cardiovascular es más estrecha para la PAS que para la PAD, especialmente en los individuos de mayor edad.

Esta supremacía de la importancia de la PAS junto con el elevado riesgo cardiovascular de los pacientes con HTA sistólica aislada ha llevado al desarrollo conceptual de un tercer componente de la presión arterial (PA) como herramienta en la medicina cardiovascular, la presión de pulso

(PP). Este componente se obtiene de la diferencia entre PAS y PAD y, por tanto, tiende a magnificar la supremacía de la PAS sobre la PAD. La irrupción en la literatura científica de la PP se ha visto acompañada por un número igual de defensores que de detractores. Estos últimos argumentan que la inclusión de un tercer componente tensional en la práctica diaria tiende a crear confusión y que la minimización de la importancia del componente diastólico de la PA puede conducir a actitudes terapéuticas erróneas en las que se pueda llegar a aconsejar la elevación artificial de dicho componente.

La consideración de la PP como herramienta útil en la medicina cardiovascular debe sustentarse en tres pilares. Por un lado, debe demostrarse que la elevación de la PP se relaciona de forma clara con una mayor incidencia y/o mortalidad por enfermedad cardiovascular, en alguna o todas sus formas. Por otra parte es necesario que el concepto tenga una traducción fisiopatológica, es decir, que sea reflejo de algún tipo de alteración orgánica y que dicha alteración pueda, de forma verosímil, estar relacionada con la enfermedad cardiovascular. Finalmente es necesario demostrar que la reducción de dicho parámetro puede constituir un objetivo terapéutico, puesto que dicha reducción es capaz de disminuir la incidencia de enfermedad cardiovascular. Estos tres pilares deberían idealmente asentarse de forma independiente a la influencia de otros componentes tensionales como la PAS o la PAD, aunque este último supuesto parece en principio imposible si tenemos en cuenta que la PP deriva de los otros dos en su definición.

Hasta el momento actual la investigación ha desarrollado con cierto éxito los dos primeros pilares: epidemiológico y fisiopatológico, mientras que el terapéutico ha quedado de momento en buenas intenciones futuras.

La mayoría de autores coincide en afirmar que la PP es una buena herramienta epidemiológica y que constituye un marcador de riesgo cardiovascular, especialmente por lo que se refiere a la enfermedad coronaria y sobre todo en los individuos de mayor edad. En el estudio Framingham⁶ la incidencia de enfermedad coronaria presen-

Correspondencia:
A. de la Sierra.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínic.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: asierra@clinic.ub.es

taba una relación inversa con las cifras de PAD y una relación directa con la cifras de PP. Esto era válido para todas las categorías de PAS, aunque resultaba más acusado en los individuos con PAS más elevadas (HTA sistólica aislada). Por su parte, otro estudio epidemiológico desarrollado en el área metropolitana de París demostraba igualmente que tanto la mortalidad total como la debida a enfermedad coronaria era superior en los individuos situados en el tercil superior de PP⁷. Estos datos epidemiológicos, sujetos a un cierto margen de error por la presencia de variables de confusión, se han corroborado en los análisis de los pacientes incluidos en varios ensayos terapéuticos de HTA sistólica aislada. Así, independientemente de que los pacientes recibieran placebo o tratamiento activo, la tasa de episodios cardiovasculares era superior para un mismo valor de PAS en aquellos individuos con una PAD inferior (mayor PP)⁸. Hay que resaltar, no obstante, que no todos los autores encuentran esta uniformidad. Así, un análisis epidemiológico de casi 1.000.000 de personas encontraba resultados opuestos al demostrar una linealidad entre cifras de PAD y enfermedad cardiovascular en todas las edades⁹.

El impacto de la PP como marcador de riesgo cardiovascular se extiende a otras formas de enfermedad cardiovascular, como el desarrollo de insuficiencia cardíaca¹⁰ y la lesión silente de órgano diana, como la hipertrofia ventricular izquierda^{11, 12}, el grosor íntima-media carotideo¹³, la lesión de sustancia blanca cerebral¹⁴ o la lesión renal (microalbuminuria¹⁵ y tasa de filtrado glomerular¹²).

Otro de los pilares en los que asienta la importancia de la PP como herramienta en medicina cardiovascular es el fisiopatológico. Así, diferentes investigadores coinciden en afirmar que la PP es un reflejo relativamente fiel del grado de rigidez de las grandes arterias, especialmente la aorta¹⁶. Así los individuos con un mayor grado de rigidez aórtico tienen una limitada capacidad de almacenamiento del volumen sistólico, hecho que conduce a la transmisión de una mayor tensión a la pared de los vasos y, por tanto, a una elevación del componente sistólico de la PA que se ve magnificado por el efecto de reflejo de la onda. Por el contrario, esta escasez de reservorio arterial promueve que en la diástole la PA tienda a disminuir de forma acusada y sea el responsable de una PAD baja. Este hecho, común en los sujetos de edad avanzada, es un reflejo del envejecimiento, y parece lógico que cuando ocurre en individuos en edad más temprana pueda ser determinante en el futuro de éstos.

El tercero de los pilares, la utilidad de la PP como objetivo terapéutico, es el que ha sido menos desarrollado. No obstante, es posible que un

análisis más pormenorizado de la PP pudiera explicar alguna de las diferencias entre fármacos antihipertensivos que se han puesto de manifiesto en los ensayos clínicos comparativos desarrollados en los últimos años. Así, en el estudio ALLHAT^{17, 18} (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial) el tratamiento anti-hipertensivo con clortalidona era capaz de proteger frente a algún objetivo secundario (especialmente accidente vascular cerebral [AVC] e insuficiencia cardíaca) de forma más eficaz que el alfabloqueante doxazosina, el calcioantagonista amlodipino o el inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) lisinopril. No obstante, las diferencias en la PP entre los distintos regímenes antihipertensivos podrían haber explicado en parte estos resultados. Concretamente, el grupo de doxazosina presentaba a lo largo de los tres años de seguimiento del estudio cifras de PAS y PP entre 2 y 3 mmHg superiores con respecto a clortalidona¹⁷. Cifras similares se evidenciaban con respecto a amlodipino, que se mantenían a lo largo de los 5 años de seguimiento. Por lo que respecta a lisinopril, aunque las diferencias en la PAS eran de menor cuantía (media de 1 mmHg), las diferencias en la PP alcanzaban los 2 mmHg en prácticamente todos los controles anuales¹⁸.

Otro estudio que ha mostrado también diferencias importantes entre fármacos es el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction Study)¹⁹. Aquí la protección cardiovascular de losartán resultaba claramente superior a la de atenolol, especialmente por lo que se refiere a la protección frente al accidente vascular cerebral. En dos subestudios en pacientes con diabetes mellitus²⁰ o con HTA sistólica aislada²¹, dichos beneficios se extendían a la reducción de la mortalidad global. Aquí, aunque las diferencias son menores, tampoco puede afirmarse con rotundidad que el efecto es independiente de la PA. Si bien es cierto que las cifras de PAS y PAD muestran muy pocas diferencias, las cifras de PP difieren entre 1 y 2 mmHg y son más acusadas en los subgrupos de pacientes que mayor beneficio mostraron.

Aunque no se han diseñado todavía estudios de morbilidad en los que la PP sea la principal variable de intervención, en estos últimos años su reducción empieza a constituir un objetivo terapéutico en algunos estudios de eficacia. Éste es el caso del artículo de Mora et al²² que se presenta en este número de Hipertensión. En dicho artículo los autores evalúan el efecto de la administración de candesartán sobre la PP en una cohorte amplia de pacientes hipertensos. El descenso de la PP es acusado, cercano a los 10 mmHg y corrobora un estudio previo que comparaba candesartán con losartán y en el que el primero también mostraba una mayor reduc-

ción de la PP²³. Estos resultados se añaden a algún otro que sugiere que los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2) son, junto con los diuréticos, los fármacos que presentan un perfil más favorable en el descenso de la PP^{24,25}.

Otro de los resultados que es preciso destacar del artículo publicado por Mora et al²² es la evaluación de un perfil del paciente en el que el tratamiento con candesartán influye de forma más acusada sobre la PP. Este perfil está constituido por las mujeres, los pacientes diabéticos y aquellos con enfermedad cardiovascular previa. Además, en los pacientes con HTA sistólica aislada el descenso de la PP es absolutamente paralelo al de la PAS, indicando que el efecto sobre la PAD es prácticamente nulo. Estos resultados son prácticamente superponibles a los publicados con otros ARA-2 eprosartán²⁵, donde los pacientes de mayor edad, las mujeres y los sujetos con diabetes reducían de forma más acusada la PP y donde al analizar los sujetos con HTA sistólica aislada se observaba que el efecto sobre la PAD era prácticamente nulo.

Estos resultados pueden ayudar a cerrar el ciclo con los pilares epidemiológico y fisiopatológico. Por un lado, de un metaanálisis reciente se desprende que el tratamiento con ARA-2 es superior al tratamiento antihipertensivo clásico en la prevención del AVC, la principal complicación cardiovascular en los pacientes de edad avanzada o con HTA sistólica aislada²⁶. Por otra parte, sería interesante demostrar si este efecto clínico se acompaña de alguna modificación de las características anatomo-patológicas que influyen en la rigidez arterial. Aunque ello es por el momento especulativo, algún estudio preliminar sugiere igualmente que los ARA-2 reducen la fibrosis arterial con respecto al tratamiento clásico²⁷. Debemos esperar todavía algunos años para poder afirmar de forma más contundente que la PP constituye una herramienta útil en la clínica cardiovascular, porque no sólo se trata de un marcador de riesgo, sino que constituye un objetivo terapéutico con una base fisiopatológica sólida.

Bibliografía

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38.
- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981;245:1225-9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. 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.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- Franklin 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 1999;100:354-60.
- Benetos A, Rudnicki A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. Hypertension 1998;32:560-4.
- Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowsky J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. Arch Intern Med 2000;160:1085-9.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903-13.
- Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 2003;138:10-6.
- Ferrara LA, Guida L, Innelli P, Limauro S, Celentano A. Clinic and ambulatory pulse pressure segregate a cluster of cardiovascular risk factors. J Hum Hypertens 2002;16:719-24.
- De la Sierra A, Bové A, Sierra C, Bragulat E, Gómez-Angelats E, Antonio MT, et al. Impacto de los componentes y sistemas de medición de la presión arterial sobre la lesión de órgano diana y las complicaciones cardiovasculares en la hipertensión arterial. Med Clin (Barc) 2002;119:125-9.
- Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. J Hypertens 1998;16:949-61.
- Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, Gómez-Angelats E, Urbano-Márquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. J Hypertens 2002;20:519-24.
- Pedrinelli R, Dell'Omoo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. Hypertension 2000;35:48-54.
- O'Rourke M, Frohlich ED. Pulse pressure. Is this a clinically useful risk factor? Hypertension 1999;34:372-4.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorothalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
- Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-10.
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P,

- Edelman J et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
22. Mora-Maciá J, Tovar JL, Baró E, Raber A. Efecto del tratamiento antihipertensivo con candesartán sobre la presión de pulso. *Hipertensión* 2003;21(2).
23. Asmar R, Lacourciere Y, on behalf of the Candesartan cilexetil in Hypertension Ambulatory Measurement of Blood Pressure (CHAMP) Study Investigators. A new approach to assessing antihypertensive therapy: effect of treatment on pulse pressure. *J Hypertens* 2000;18:1683-90.
24. De la Sierra A, Artés M, López JS, Arcos E, Muñoz A. Efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la presión de pulso. *Med Clin (Barc)* 2002;119:41-5.
25. De la Sierra A, Muñoz A, Arcos E, López JS, Relats J. Efecto del tratamiento con eprosartán sobre la presión de pulso. Factores predictores de la respuesta. *Hipertensión* 2003;20:56-62.
26. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.
27. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000;101:1653-9.