

Influencia del tratamiento antihipertensivo sobre la variabilidad de la presión arterial y diferencias entre mujeres pre y posmenopáusicas

J. J. Márquez Cabeza^a, E. Márquez Contreras^a, J. J. Casado Martínez^a, A. Fernández Ortega^a, I. Botello Pérez^a, J. Gascón Vivó^a y A. Hevia Alonso^b

^aCentro de Salud de la Orden. Huelva. España.

^bDepartamento de Farmacología. Universidad de Medicina de Sevilla. España

Objetivo. Analizar la influencia del tratamiento antihipertensivo en la variabilidad de la presión arterial (PA) y sus diferencias entre mujeres pre y posmenopáusicas.

Métodos. Se realizó un estudio prospectivo en Atención Primaria, seleccionándose 112 mujeres con hipertensión arterial (HTA) leve-moderada no controlada cuya monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) (Spacelabs 90207) inicial presentó unas presiones arteriales sistólicas (PAS) y presiones arteriales diastólicas (PAD) medias diurnas superiores a 135 y/o 85 mmHg. Se prescribieron antihipertensivos según práctica clínica habitual. Se compararon las PAS y PAD clínicas y ambulatorias y los índices de variabilidad (IV) de la PAS, PAD, PAM globales, diurnas y nocturnas iniciales y a las 8 semanas. Se compararon en función de su estado hormonal: GA: menopáusicas; GB: premenopáusicas.

Resultados. Finalizaron 103 mujeres con una edad media de 53,06 (DE: 10,3 años) (N: GA, 50; GB, 53). El IV de la PAS y PAD diurna inicial fue de 12,2 (DE: 2,9) y 9,9 (DE: 2,08) y el IV final de 12,7 (DE: 10,2) y 8,9 (DE: 1,9) ($p=NS$), respectivamente, sin diferencias entre los IV de las PA de 24 horas, diurnas o nocturnas. Los IV diurnos iniciales y finales fueron de 11,1 (DE: 2,2) y 10,6 (DE: 2,6) para la PAS y 8,5 (DE: 1,8) y 8,7 (DE: 2) para la PAD en el grupo de premenopáusicas y 13,8 (DE: 3) y 14,7 (DE: 13,8) para la PAS y 9,3 (DE: 2,2) y 9,1 (DE: 1,8) para la PAD en el grupo de posmenopáusicas. No se observaron diferencias en los IV entre ambos grupos, ni en sus descensos medios, excepto para el IV de la PAS 24 horas con descenso medio significativo entre inicio y final en posmenopáusicas.

Conclusiones. No se observan diferencias en los IV entre pre y posmenopáusicas. El tratamiento antihipertensivo produce un descenso del IV de las PAS de 24 horas en posmenopáusicas.

Palabras clave: hipertensión, variabilidad de la presión arterial, menopausia.

Influence of antihypertensive treatment on the variability of blood pressure and differences between pre and postmenopausal women

Objective. Analyze the influence of antihypertensive treatment in variability of blood pressure (BP) and its differences between pre-and postmenopausal women.

Methods. A prospective study was conducted in primary health care, enrolling 112 women with uncontrolled mild-moderate HBP whose initial ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (Spacelabs 90207) showed mean daytime SBP and DBP greater than 135 and/or 85 mmHg. Antihypertensive drugs were prescribed according to the usual clinical practice. Clinical and ambulatory SBP and DBP were compared as well as variability indexes (VI) of initial global daytime and nighttime SBP, DBP, MBP at 8 weeks. They were compared based on their hormone status: GA: menopausal; GB: premenopausal.

Results. A total of 103 women with a mean age of 53.06 (SD 10.3 years) (N: GA, 50; GB, 53) completed the study. The VI of the initial daytime SBP and DBP was 12.2 (SD: 2.9) and 9.9 (SD: 2.08) and the final VI was 12.7 (SD: 10.2) and 8.9 (SD: 1.9) ($p=NS$) respectively, without differences between VI of the 24 hour, daytime or nighttime BP. The initial and final daytime VI were 11.1 (SD: 2.2) and 10.6 (SD: 2.6) for SBP and 8.5 (SD: 1.8) and 8.7 (SD: 2) for DBP in the premenopausal group and 13.8 (SD: 3) and 14.7 (SD: 13.8) for SBP and 9.3 (SD 2.2) and 9.1 (SD 1.8) for DBP in the postmenopausal group. No differences were observed in VI between both groups or in their mean decreases except for the VI of the 24-hour SBP that had a significant mean decrease between initial and final VI in postmenopausal subjects.

Conclusions. No differences were observed in the VI between pre and postmenopausal subjects. Antihypertensive treatment causes a decrease of 24 hour SBP VI in postmenopausal subjects.

Key words: hypertension, variability of blood pressure, menopause.

Correspondencia:

E. Márquez Contreras.

C./ Puerto, 7, 6.º D.

21003. Huelva.

Correo electrónico: emarquezc@papps.org

Recibido: 2 de mayo de 2006.

Aceptado: 27 de julio de 2006.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en España¹. La hi-

presión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para el padecimiento de una enfermedad cardiovascular. El estudio Framingham² fue el primero en identificar la HTA como el factor de riesgo cerebrovascular más potente, junto a la hipercolesterolemia y el tabaquismo, los tres principales factores de riesgo para el desarrollo de una cardiopatía isquémica¹.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) permite una valoración más completa del perfil hipertensivo de un paciente, ya que no sólo muestra cifras, sino que, además, nos revela el comportamiento de la HTA a lo largo de un período de tiempo^{7,8}. Respecto al uso pronóstico de esta técnica, la mayoría de los estudios le atribuyen un valor superior que a las tomas de la PA en consulta como predictor del riesgo cardiovascular^{9,10}. Las mediciones ocasionales de la PA en la consulta o medición clínica muestran gran variabilidad, dificultando, por consiguiente, el diagnóstico y tratamiento de la HTA¹¹, siendo posible su estudio mediante la MAPA. Esta variabilidad está suficientemente contrastada¹² y su análisis adquiere importancia en la práctica clínica al observarse que guarda relación con la aparición de complicaciones cardiovasculares, de tal forma que a mayor variabilidad, mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{13,14} y por tanto su estudio es relevante en la evaluación del paciente hipertenso¹⁵⁻¹⁷. Diversos estudios transversales¹⁸⁻²⁰ han demostrado la correlación entre la variabilidad de la PA y la afectación de órganos diana, y estudios longitudinales²¹⁻²³ han aportado evidencias que sugieren que el aparato cardiovascular resulta más lesionado, para los mismos niveles medios de presión arterial, si la presión es oscilante que si es estable.

El objetivo del estudio fue analizar la influencia del tratamiento antihipertensivo en la variabilidad de la PA y sus diferencias entre mujeres pre y posmenopáusicas.

Metodología

Diseño

Se diseñó un estudio prospectivo en el que participaron 112 mujeres diagnosticadas de HTA leve-moderada, distribuidas en dos grupos, pre y posmenopáusicas, con una duración de 18 meses y seguimiento de 8 semanas.

Ámbito

Se desarrolló en el Centro de Salud La Orden de Huelva.

Cálculo muestral

Se realizó un cálculo muestral según la fórmula²⁴: $n = 2(Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot xs^2/d^2$, donde: $s = 1,5$, $d = 3$, $Z\alpha =$

$1,96$ y $Z\beta = 0,84$. El tamaño muestral calculado fue de 56 mujeres para cada grupo de estudio.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de sexo femenino con edades de entre 18 y 75 años; b) pacientes con HTA leve-moderada diagnosticada de *novo* o conocida y no controlada, según criterios de la ESH-2003, sin tratamiento farmacológico dos semanas antes de la MAPA; c) pacientes que para el tratamiento farmacológico de su HTA esencial esté indicado el uso de antihipertensivos en monodosis; d) pacientes que tras la realización de la MAPA presentaron cifras de PA sistólica (PAS) medias superiores a 135 mmHg y/o cifras de PA diastólica (PAD) medias superiores a 85 mmHg en el período diurno y e) pacientes que otorgaron su consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: a) pacientes que al inicio del estudio precisaran dos o más fármacos antihipertensivos; b) pacientes en seguimiento por la HTA o por repercusión visceral de ésta en otros centros especializados; c) padecer una hipertensión arterial secundaria o maligna; d) mujeres embarazadas o lactantes; e) pacientes cuya situación patológica pudiera interferir con el desarrollo del estudio; f) pacientes participantes en otros estudios de investigación y g) falta de validez de la MAPA por problemas técnicos (no tener una lectura tensional cada hora o que no completaron las 24 horas de registro).

Criterios de retirada

Fueron criterios de retirada: a) la decisión por parte de la paciente de no continuar en el estudio; b) el investigador consideró que la salud de la paciente se veía comprometida debido a la agravación de síntomas de la HTA, efectos adversos o enfermedades concomitantes que habían aparecido tras la inclusión de la misma en el estudio y c) la paciente no colaboró o incumplió los criterios de seguimiento.

Población de estudio

Las pacientes hipertensas fueron seleccionadas de forma consecutiva, tras su detección, en dos consultas de Atención Primaria. Se formaron dos grupos en función de la presencia de menopausia o no. Se consideró menopausia cuando la mujer había permanecido al menos un año sin menstruaciones o tenía realizada una histerectomía y/o ovariectomía bilateral. Por consiguiente se formaron dos grupos: grupo A: mujeres menopáusicas, y grupo B: mujeres premenopáusicas.

Plan de trabajo

Incluyó 6 visitas en el centro de salud.

Visita inicial o visita 1

Los contenidos fueron los siguientes: a) se confirmaron los criterios de inclusión y de exclusión; b) se realizó una anamnesis, con valoración de los factores de riesgo cardiovascular; c) exploración física específica, con determinación de la PA en tres ocasiones siguiendo la metodología de la ESH-2003 y determinación del peso y talla; d) se realizó un electrocardiograma (ECG), fondo de ojo y analítica según protocolo del centro de salud para el estudio de un hipertenso; e) se informó sobre las características del estudio y se firmó el consentimiento informado, y f) se citó para la realización de la MAPA y se retiraron posibles fármacos antihipertensivos que estuvieran tomando las pacientes.

Visita 2

Realizada a los 10 días. Las pacientes acudían a la consulta del programa de enfermedades crónicas a las 9:00 para la realización de la MAPA. Se les determinó la presión arterial clínica en dos ocasiones y se comprobó, como medida de control, que la diferencia de esta medición con la primera medida obtenida mediante el monitor no difería en 10 mmHg. Para la MAPA se colocó el manguito en el brazo no dominante, utilizándose manguitos para obesos cuando fue necesario. Se realizó en un día de actividad laboral y se aconsejó a las pacientes que realizaran sus actividades habituales. Recibieron una hoja explicativa de la monitorización, donde anotar incidencias, toma de medicación y horas de sueño y vigilia. Fueron citadas a las 24 horas para retirarles el monitor y se les facilitó un informe para su médico de familia. Las características de la metodología seguida en nuestro centro y la validación del monitor han sido publicadas con anterioridad (Spacelabs 90207)²⁵. El monitor se programó para realizar mediciones de la presión arterial cada 15 minutos durante las 24 horas.

Visita 3

Se retiró la MAPA. Tras su análisis y en caso de cumplir los criterios de MAPA para su inclusión, se inició el tratamiento antihipertensivo a criterio de su médico, según su práctica habitual. Se recomendó el uso en monodosis y a bajas dosis para que en caso de no alcanzar el objetivo de control de las cifras de presión arterial se pudiera duplicar la dosis del mismo fármaco al mes también en monodosis.

Visita 4

Tuvo lugar a las 4 semanas. Se midió la presión arterial en dos ocasiones y en caso de PA supe-

riores a 140 y/o 90 mmHg para la PAS y PAD, respectivamente, se les doblaba la dosis del antihipertensivo prescrito.

Visita 5

Día de inicio de la segunda MAPA, realizada a las 8 semanas y con la misma metodología que la visita 2. A la paciente se le entregó un informe para su médico de familia.

Variables analizadas

Las variables analizadas fueron las siguientes:

- 1) Edad.
- 2) Presiones arteriales clínicas (PAS y PAD) al inicio, al mes y a los dos meses (PA final).
- 3) Valores medios de PAS, PAD y PA media (PAM), la desviación estándar y sus intervalos de confianza al 95% obtenidas por MAPA en los períodos diurno, nocturno y 24 horas.
- 4) El grado de control de la HTA. Se consideró hipertensa controlada por mediciones clínicas a aquella paciente cuyas cifras de PAS y PAD medias en la última medición fueron inferiores a 140 y 90 mmHg, respectivamente, es decir, en la visita final o MAPA 2. Se consideró controlada por MAPA a aquella paciente cuyas cifras de PA por MAPA en el período diurno (segunda MAPA) fuesen inferiores a 135 y 85 mmHg para la PAS y PAD, respectivamente.
- 5) El porcentaje de pacientes respondedoras al tratamiento antihipertensivo. Se consideró respondedora a aquella paciente que disminuía en 10 mmHg sus cifras iniciales de PA.
- 6) La variabilidad de la PA se midió según dos criterios: a) el índice de variabilidad^{15, 25} (IV) (valor absoluto): este índice se calcula individualmente para cada hipertensa mediante la desviación estándar de la media de cualquiera de las presiones arteriales en cada uno de los períodos de monitorización. El informe informático de la MAPA emite para cada individuo el valor de las medias de PAS, PAD, PAM y frecuencia cardíaca de forma global, durante el período de día y noche, con sus correspondientes desviaciones estándar. La media aritmética de las desviaciones estándar de todas las hipertensas incluidas en el estudio nos dio el IV, y b) el coeficiente de variación (CV) (valor relativo)²⁶: Este coeficiente se calcula mediante el cociente entre la desviación estándar de la PA y su media y multiplicado por 100.
- 7) Se calculó la estratificación del riesgo cardiovascular absoluto de cada paciente mediante la definición y criterios de la ESH-2003 y Guía Española de HTA 2005 (probabilidad de padecer una complicación en la esfera cardiovascular a los 10 años). El riesgo absoluto se definió como bajo (probabilidad < 15%), moderado (probabilidad 15%-20%), alto (probabilidad

20%-30 %) o muy alto (probabilidad > 30 %) en función de la asociación de factores de riesgo, presencia de diabetes tipo 2, lesión de órganos diana o presencia de enfermedad cardiovascular clínica asociada.

Análisis estadístico

Se hicieron los cálculos de forma global y se compararon por grupos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11,5 para Windows y la base de datos Acces. Los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y como medidas de centralización y dispersión (media \pm desviación estándar, mediana y rango) para las variables cuantitativas. Se ha utilizado la prueba de la «t» de Student o la de Chi cuadrado para la comparación de medias entre grupos de variables cuantitativas o cualitativas, respectivamente. Se ha considerado estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$. Se calculó el intervalo de confianza (IC) del 95 %. La significación estadística se estableció para un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. Se han seguido las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Comunidad Económica Europea, de manera que se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes por escrito. Se realizaron revisiones manuales e informáticas de los datos para determinar la coherencia y calidad de éstos.

Resultados

Finalizaron el estudio 103 mujeres (91 % de la muestra total), con una edad media de 53,06 (DE: 10,3 años). Se retiraron del estudio 9 pacientes, de las cuales 2 abandonaron el estudio y en 7 no se practicó la segunda MAPA por denegación de consentimiento. Fueron 50 mujeres premenopáusicas (48,5 %) y 53 posmenopáusicas (51,5 %), con una edad media de $45,3 \pm 4,7$ años y $60,3 \pm 8,9$ años, respectivamente ($p = 0,0001$ por grupos).

El 69,9 % ($n = 72$) fueron mujeres con HTA de nuevo diagnóstico y el 30,1 % ($n = 31$) pacientes con HTA no controlada. Los grupos farmacológicos utilizados fueron los siguientes: diuréticos, el 10,8 % ($n = 11$); betabloqueantes, el 6,8 % ($n = 7$); calcioantagonistas, el 5,2 % ($n = 6$); inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el 17,5 % ($n = 18$), y antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), el 59,2 % ($n = 61$).

Presentó reacciones adversas a medicamentos el 16,5 % de las mujeres ($n = 17$), apreciándose en una mujer 2 efectos adversos y en otra 3. Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el número de enfermedades padecidas, años de evolución de la HTA, número de fármacos consumidos y forma de presentación de la HTA (de *novo* o no controlada) (tabla 1).

Las PAS y PAD clínicas iniciales y finales fueron de $154,6 \pm 13,6$ y $98,7 \pm 8,6$ mmHg y $133,4 \pm 13,9$ y $85,4 \pm 8,0$ en premenopáusicas y $161,8 \pm 15,3$ y $96,9 \pm 8,2$ y $143,6 \pm 15,7$ y $86,6 \pm 10,4$ en posmenopáusicas, observándose diferencias significativas en las PAS clínicas, con mayores cifras en el grupo de posmenopáusicas. Los des-

TABLA 1
Análisis de las distintas variables en el grupo de pre y posmenopáusicas

	PREMENOPÁUSICAS (n = 50)	POSMENOPÁUSICAS (n = 53)	p
Edad (años)	$45,3 \pm 4,7$	$60,3 \pm 8,9$	0,0001
Número de enfermedades que padecen	$0,68 \pm 0,79$	$1,47 \pm 1,39$	0,001
Tiempo de evolución de la hipertensión (años)	$0,79 \pm 2,1$	$2,2 \pm 3,7$	0,023
Número de fármacos consumidos	$1,62 \pm 0,9$	$2,1 \pm 1,1$	0,019
Grupo de riesgo cardiovascular	A: 74 % ($n = 37$) B: 24 % ($n = 12$) C: 2 % ($n = 1$)	A: 41,5 % ($n = 22$) B: 52,8 % ($n = 28$) C: 5,7 % ($n = 3$)	0,003
Efectos adversos	7 (14 %)	10 (18,9 %)	NS
HTA de <i>novo</i>	82 %	58,50 %	0,001
Fármacos antihipertensivos	ARA II: 60 % ($n = 30$) IECA: 16 % ($n = 8$) DIUR: 10 % ($n = 5$) BB: 6 % ($n = 3$) AC: 8 % ($n = 4$)	A II: 58,5 % ($n = 31$) IECA: 18,9 % ($n = 10$) DIUR: 11,3 % ($n = 6$) BB: 7,5 % ($n = 4$) AC: 3,8 % ($n = 2$)	NS

Grupo de riesgo A (ESH-2003): riesgo absoluto bajo (probabilidad < 15 %). Grupo B: riesgo moderado (probabilidad 15 %-20 %). Grupo C: riesgo alto o muy alto (probabilidad > 20 %). ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; DIUR: diuréticos; BB: betabloqueantes; AC: antagonistas del calcio.

censos medios fueron significativos en ambos grupos, aunque menores en posmenopáusicas. Las presiones arteriales ambulatorias diurnas iniciales y finales fueron de 140,5 (DE: 9,2) y 124,9 (DE: 11,4) para la PAS y 91,02 (6,6) y 80,4 (7,0) para la PAD en premenopáusicas y 146,1 (DE: 12,4) y 133,4 (DE: 13,7) para la PAS y 87,3 (DE: 8,5) y 81,4 (DE: 7,9) para la PAD en posmenopáusicas, con diferencias entre ambos grupos, aunque superiores las PAS iniciales y finales e inferiores las PAD iniciales en el grupo de posmenopáusicas y con descensos medios significativos en ambos grupos, aunque superiores en premenopáusicas. Las PA ambulatorias de 24 horas y nocturnas se observan en la tabla 2. El grado de control de la HTA por medición clínica y ambulatoria fue del 54% (IC = 41-67) y 76% (IC = 65 -87) en premenopáusicas y 32,1% (IC = 20-44) y 47,2% (IC = 34-60) en posmenopáusicas ($p < 0,02$), con mayor control en premenopáusicas (tabla 3).

De forma global el IV de la PAS y PAD diurna inicial fue de 12,2 (DE: 2,9) y 9,9 (DE: 2,08) y el IV final de 12,7 (DE: 10,2) y 8,9 (DE: 1,9), respectivamente, sin diferencias entre los IV de las PA de 24 horas diurnas o nocturnas (tabla 4).

El CV global de la PAS y PAD diurna inicial y final fue de 8,5 (DE: 1,7) y 9,8 (DE: 8,2) y 10,09 (DE: 2,3) y 11,1 (DE: 2,4), respectivamente. Al comparar el CV global inicial y final se observa cómo existe un descenso significativo en los CV de las PAD y PAM diurnas y nocturnas.

Los IV diurnos iniciales y finales fueron de 11,1 (DE: 2,2) y 10,6 (DE: 2,6) para la PAS y 8,5 (DE: 1,8) y 8,7 (DE: 2) para la PAD en el grupo de premenopáusicas y 13,8 (DE: 3) y 14,7 (DE: 13,8) para la PAS y 9,3 (DE: 2,2) y 9,1 (DE: 1,8) para la PAD en el grupo de posmenopáusicas, sin diferencias significativas entre ambos grupos en estos IV, ni entre los IV de 24 horas y nocturnos. No se observaron diferencias en los IV de 24 horas diurnos y nocturnos entre ambos gru-

TABLA 2
Presiones arteriales medias ambulatorias por períodos de monitorización (mmHg) y descenso medio (mmHg) en pre y posmenopáusicas

	PREMENOPÁUSICAS (n = 50)	POSMENOPÁUSICAS (n = 53)	p	
PAS 24 horas inicial	135,0±69,5	140,7±12,7	0,01	
PAS 24 horas final	120,3±10,5	129,2±13,2	0,0001	
PAD 24 horas inicial	86,1±6,6	82,8±8,0	0,02	
PAD 24 horas final	76,2±6,6	77,6±7,8	NS	
PAM 24 horas inicial	103,4±6,8	103,2±8,1	NS	
PAM 24 horas final	91,8±6,8	96,0±8,4	0,008	
PAS diurna inicial	140,5±9,2	146,1±12,4	0,01	
PAS diurna final	124,9±11,4	133,4±13,7	0,001	
PAD diurna inicial	91,02±6,6	87,3±8,5	0,01	
PAD diurna final	80,4±7,0	81,4±7,9	NS	
PAM diurna inicial	108,5±6,7	107,8±8,3	NS	
PAM diurna final	96,12±7,5	99,9±8,5	0,01	
PAS nocturna inicial	125,5±11,1	131,9±14,7	0,01	
PAS nocturna final	112,6±9,7	122,5±14,0	0,0001	
PAD nocturna inicial	77,7±7,5	75,4±8,7	NS	
PAD nocturna final	69,3±6,6	89,7±8,8	NS	
PAM nocturna inicial	94,6±8,2	95,1±9,4	NS	
PAM nocturna final	84,3±7,2	89,7±9,2	0,001	
	DESCENSO MEDIO	p**	DESCENSO MEDIO	p**
PAS 24 horas inicial-final	14,6±11,3	0,0001	11,4±11,8	0,0001
PAD 24 horas inicial-final	9,9±7,2	0,0001	5,2±7,6	0,0001
PAM 24 horas inicial-final	11,6±8,7	0,0001	7,2±8,07	0,0001
PAS diurna inicial-final	15,6±11,3	0,0001	12,7±8,07	0,0001
PAD diurna inicial-final	10,6±7,1	0,0001	5,8±7,8	0,0001
PAM diurna inicial-final	12,3±8,7	0,0001	7,9±8,5	0,0001
PAS nocturna inicial-final	12,8±12,3	0,0001	9,3±13,8	0,0001
PAD nocturna inicial-final	8,4±8,3	0,0001	4,1±9,8	0,0001
PAM nocturna inicial-final	10,3±9,5	0,0001	5,3±9,8	0,0001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente. *Diferencias estadísticas entre pre y posmenopáusicas. **Diferencias entre presiones iniciales y finales entre los grupos de pre y posmenopáusicas.

TABLA 3
Grado de control clínico y ambulatorio de la HTA y respondedoras por medición clínica y ambulatoria en premenopáusicas frente a posmenopáusicas

	PREMENOPÁUSICAS (n = 50)		POSMENOPÁUSICAS (n = 53)		p
	%	N	%	N	
Control clínico al mes	48	24	18,9	10	0,001
Control clínico final	54	27	32,1	17	0,02
Control ambulatorio					
Presión arterial < 135/85 mmHg	76	38	47,2	25	0,002
Respondedoras por medición clínica	94	47	79,2	42	0,028
Respondedoras por medición ambulatoria	78	39	69,8	37	NS

Resultados expresados en porcentajes y número de individuos (n); p: diferencias estadísticas entre las mediciones clínicas de presión arterial obtenidas al mes y al final del estudio.

pos, ni en sus descensos medios entre el inicio y final, excepto para el IV de la PAS de 24 horas, con un descenso medio significativo entre inicio y final en el grupo de posmenopáusicas (tabla 5). Los CV diurnos iniciales y finales obtenidos fueron, respectivamente, de 7,9 (DE: 16) y 8,5 (DE: 2) para la PAS y 9,4 (DE: 2) y 10,9 (DE: 2,7) para la PAD en el grupo de premenopáusicas y 9,1 (DE: 1,6) y 11,1 (DE: 11,2) para la PAS y 10,7 (DE: 2,4) y 11,3 (DE: 2,2) para la PAD en el grupo de posmenopáusicas. Al comparar el CV se observan diferencias significativas en el CV de la PA diurna inicial, tanto PAS, PAD como PAM, siendo siempre mayores en el grupo de posmenopáusicas. No existen diferencias significativas en los descensos medios por grupos ni entre ellos (tabla 6).

No se observaron diferencias significativas en los descensos de las medias del IV y CV global entre los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos prescritos durante el estudio.

TABLA 4
Índice de variabilidad (IV). Comparación entre los IV inicial y final de forma global en el período de 24 horas diurno y nocturno

	INICIAL	FINAL	p
IV de PAS 24 horas	14,2 ± 3,1	14,3 ± 13,6	NS
IV de PAD 24 horas	10,7 ± 2,2	11,1 ± 8,4	NS
IV de PAM 24 horas	11,8 ± 2,3	12,1 ± 10,8	NS
IV de PAS diurna	12,2 ± 2,9	12,7 ± 10,2	NS
IV de PAD diurna	8,9 ± 2,08	8,9 ± 1,9	NS
IV de PAM diurna	9,9 ± 2,1	9,7 ± 2,5	NS
IV de PAS nocturna	11,9 ± 4,2	11,2 ± 4,1	NS
IV de PAD nocturna	8,7 ± 2,3	8,9 ± 2,7	NS
IV de PAM nocturna	15,9 ± 6,1	9,4 ± 2,7	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente; resultados expresados en media ± desviación estándar.

Discusión

En el estudio se observa, al analizar las PA por medición clínica y por MAPA en toda la muestra, que las PAS y PAD iniciales son mayores por medición clínica que por medición ambulatoria, explicándose esta situación por el fenómeno de bata blanca. Al analizar las PA de todas las pacientes se observa un descenso importante de las cifras de PA entre el inicio y el final, tanto por medición clínica como por medición ambulatoria y con significación estadística para todas las diferencias de PA. Se ha observado de forma global un descenso significativo de las PAS y PAD clínicas y de todas las PA ambulatorias tras el tratamiento farmacológico antihipertensivo, que al ser realizado con fármacos comúnmente utilizados por los médicos de familia y estar suficientemente comprobados sus beneficios obtiene el resultado esperado al igual que en otros estudios de similares características²⁵⁻³⁰.

Por grupos de estudio se observan diferencias significativas en las PAS clínicas, siendo superiores en las posmenopáusicas, no así en las PAD, en las que las iniciales son superiores en las premenopáusicas, aunque con menor diferencia. El descenso medio observado tras el tratamiento antihipertensivo también es mayor significativamente en las premenopáusicas. Es decir, tras la menopausia las mujeres desarrollan PA más elevadas y además el tratamiento farmacológico disminuye en menor medida éstas. No existen estudios similares con los que poder comparar dichos resultados, aunque planteamos la hipótesis de que las alteraciones hormonales presentadas en el climaterio pudieran explicar dichos resultados, aunque se necesitan más estudios encaminados a dilucidar este hecho. Sin embargo, Steassen, et al³¹ en un estudio realizado en 462 mujeres de 35 a 59 años demuestran que la menopausia, tanto natural como quirúrgica, se asociaba con una eleva-

TABLA 5
Índice de variabilidad (IV). Comparación de los IV inicial y final entre pre y posmenopáusicas en el período de 24 horas diurno y nocturno

	PREMENOPÁUSICAS (n = 50)		POSMENOPÁUSICAS (n = 53)	
	DESCENSO MEDIO	p**	DESCENSO MEDIO	p***
IV PAS 24 horas inicial-final	-1,4 ± 19,1	NS	1,08 ± 3,6	0,034
IV PAD 24 horas inicial-final	-1,2 ± 11,6	NS	0,5 ± 2,4	NS
IV PAM 24 horas inicial-final	-1,2 ± 15,1	NS	0,6 ± 3	NS
IV PAS diurna inicial-final	0,5 ± 2,7	NS	-1,4 ± 13,8	NS
IV PAD diurna inicial-final	-0,1 ± 2,2	NS	0,13 ± 2	NS
IV PAM diurna inicial-final	0,2 ± 2,5	NS	0,07 ± 2,8	NS
IV PAS nocturna inicial-final	0,6 ± 4,5	NS	0,8 ± 5,7	NS
IV PAD nocturna inicial-final	-0,2 ± 3	NS	-0,29 ± 3,2	NS
IV PAM nocturna inicial-final	0,37 ± 3,1	NS	-0,09 ± 3,6	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente. *Diferencias estadísticas entre pre y posmenopáusicas. **Diferencias estadísticas entre los IV iniciales y finales en cada grupo.

ción de la PAS de 0,5 mmHg/año independientemente de la edad u otros factores y que había una elevación media de 2,3 mmHg en las PAD de las mujeres posmenopáusicas.

Las PAS ambulatorias en todos los períodos (diurno, nocturno y 24 h), tanto inicial como final, fueron mayores en posmenopáusicas con significación estadística. Las PAD iniciales en todos los períodos lo fueron en premenopáusicas, lo cual se relaciona con las PA obtenidas de forma clínica. De igual manera que lo mencionado en el apartado anterior, el descenso medio fue significativamente superior en el grupo de premenopáusicas respecto al de posmenopáusicas. Nuevamente se pone de manifiesto el posible factor hormonal que supuestamente afecta de manera directa las cifras tensionales de las pacientes hipertensas posmenopáusicas respecto a las premenopáusicas.

El grado de control clínico de la HTA de manera global fue del 42,7% y el control ambulatorio del 61,2%. Estos resultados son altos al compararlos con el grado de control de la población hipertensa en España, que oscila entre el 25%-30% de la población tratada y al porcentaje que dan otros estudios^{32, 33}. Según algunos autores las causas fundamentales de este bajo control son los errores en la prescripción e indicación del tratamiento antihipertensivo y el bajo cumplimiento terapéutico^{34, 35}. En estos hipertensos sería necesaria la sustitución o la combinación de fármacos³⁶ para aumentar el porcentaje de control y respuesta. Según Márquez et al³⁶ hay una actitud conservadora de los médicos de Atención Primaria en el tratamiento de la HTA. Tras observar estos datos se podría decir que el cumplimiento terapéutico óptimo y el uso correcto del tratamiento antihipertensivo con un fármaco o en combinación con el fin de alcan-

zar las cifras recomendadas como aceptables pueden ser los factores principales para obtener el mayor grado de control y respuesta de los antihipertensivos en Atención Primaria.

El grado de control clínico de la HTA fue significativamente superior en el grupo de premenopáusicas (54%) al compararlo con el de posmenopáusicas (32,1%), que se acerca más al obtenido en los estudios mencionados previamente, al igual que el control ambulatorio (76% en premenopáusicas frente al 47,2% en posmenopáusicas). De igual manera, y también con diferencia significativa, respondieron mejor clínicamente las premenopáusicas (94%) frente a las posmenopáusicas (79,2%), al igual que por medición ambulatoria, esta vez sin diferencia significativa (78% en premenopáusicas y 69,8% en posmenopáusicas), por lo cual se reitera la idea de que es más complicado el control de la HTA en posmenopáusicas respecto a premenopáusicas. Es conocido que la prevalencia de HTA es mayor en hombres que en mujeres hasta la menopausia, momento en que la proporción se invierte, existiendo un mayor número de mujeres entre los hipertensos de mayor edad^{37, 38}.

En el presente estudio no se ha observado descenso en los IV de las PA ambulatorias tras el tratamiento antihipertensivo de forma global, al igual que en otros estudios de similares características^{25, 29, 30}, aunque encontramos descensos en los CV de la PAD y PAM diurna y nocturna. En otros estudios se encuentran diferencias en los descensos para los CV de todas las PA^{29, 30}. Es importante discernir que nuestro estudio está compuesto tan sólo por mujeres, mientras que los mencionados están compuestos por pacientes de ambos sexos.

No existen diferencias en los IV entre pre y posmenopáusicas. El tratamiento antihipertensivo

TABLA 6
 Coeficiente de variación (CV). Comparación de los CV inicial y final entre pre y posmenopáusicas en el periodo de 24 horas diurno y nocturno

	PREMENOPÁUSICAS (n = 50)	POSMENOPÁUSICAS (n = 53)	P	
CV PAS 24 horas inicial	9,9 ± 2,2	10,7 ± 2	NS	
CV PAS 24 horas final	12,2 ± 15,7	10,7 ± 2,1	NS	
CV PAD 24 horas inicial	12,4 ± 2,8	13,1 ± 2,8	NS	
CV PAD 24 horas final	15,7 ± 15	13,3 ± 2,6	NS	
CV PAM 24 horas inicial	11,2 ± 2,5	11,7 ± 2,1	NS	
CV PAM 24 horas final	13,9 ± 16	11,9 ± 2,3	NS	
CV PAS diurna inicial	7,9 ± 16	9,1 ± 1,6	0,001	
CV PAS diurna final	8,5 ± 2	11,1 ± 11,2	NS	
CV PAD diurna inicial	9,4 ± 2	10,7 ± 2,4	0,007	
CV PAD diurna final	10,9 ± 2,7	11,3 ± 2,2	NS	
CV PAM diurna inicial	8,6 ± 108	9,7 ± 1,7	0,005	
CV PAM diurna final	9,5 ± 2,6	10,3 ± 2,2	NS	
CV PAS nocturna inicial	8,9 ± 3	9,7 ± 3,3	NS	
CV PAS nocturna final	9,2 ± 2,8	9,7 ± 3,4	NS	
CV PAD nocturna inicial	11,5 ± 2,8	11,4 ± 3,5	NS	
CV PAD nocturna final	13,2 ± 3,7	12,5 ± 4,2	NS	
CV PAM nocturna inicial	10,2 ± 2,7	10,2 ± 3,3	NS	
CV PAM nocturna final	10,96 ± 2,7	10,9 ± 3,2	NS	
	DESCENSO MEDIO	p**	DESCENSO MEDIO	p**
CV PAS 24 horas inicial-final	-2,2 ± 15,5	NS	-0,08 ± 2,5	NS
CV PAD 24 horas inicial-final	-3,2 ± 15,4	NS	-0,22 ± 3,3	NS
CV PAM 24 horas inicial-final	-2,7 ± 16,3	NS	-0,23 ± 2,9	NS
CV PAS diurna inicial-final	-0,5 ± 2,2	NS	-2 ± 11,1	NS
CV PAD diurna inicial-final	-1,4 ± 2,7	0,001	-0,6 ± 2,5	NS
CV PAM diurna inicial-final	-0,8 ± 2,6	0,032	-0,66 ± 2,6	NS
CV PAS nocturna inicial-final	-0,3 ± 3,7	NS	-0,009 ± 4,4	NS
CV PAD nocturna inicial-final	-1,6 ± 3,9	0,004	-1,08 ± 4,9	NS
CV PAM nocturna inicial-final	-0,7 ± 3,2	NS	-0,6 ± 3,9	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente. * Diferencias estadísticas entre pre y posmenopáusicas. ** Diferencias estadísticas entre los CV inicial y final en cada grupo. Resultados expresados en media ± desviación estándar.

produce un descenso significativo del IV de las PAS de 24 horas en las mujeres posmenopáusicas, sin modificarse en el resto de los grupos de estudio ni de cumplimiento. Dicho descenso nos parece de suma importancia, pues, según los últimos estudios, la reducción de la variabilidad de la PA debe suponer una nueva estrategia de tratamiento de la hipertensión³⁹.

Se observa un mayor CV en las PAS, PAD y PAM diurna inicial en el grupo de posmenopáusicas. Al igual que en este grupo de pacientes, existía mayor PAS como veíamos anteriormente, también existe un mayor CV en las PA diurnas iniciales. En recientes estudios podemos observar que el aumento del CV se relaciona con el riesgo de presentar eventos cardiovasculares en pacientes ancianos⁴⁰. Sin embargo, los descensos no son significativos en ninguno de los grupos de estudio ni de cumplimiento para los CV.

No se observaron diferencias en los descensos de las medias del IV y CV global entre los dife-

rentes grupos de fármacos antihipertensivos prescritos durante el estudio, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en cada grupo.

Se ha puesto de manifiesto que la variabilidad de la PA se correlaciona con el riesgo de padecer daño en órgano diana⁴¹, con la presencia de alteraciones en la sustancia blanca cerebral, estudiada mediante resonancia nuclear magnética⁴², y que el aumento de variabilidad, sobre todo en el período nocturno, aumenta el riesgo de padecer accidentes vasculocerebrales⁴³. En nuestro estudio se observan escasas diferencias, tanto entre ambos grupos como tras el tratamiento antihipertensivo, en lo referente a la variabilidad de la PA. Existen escasos estudios en los que se comparen grupos de pre y posmenopáusicas, por lo cual proponemos investigaciones con una mayor muestra y de mayor duración con el fin de esclarecer los datos aportados en el presente análisis.

Bibliografía

- Regidor E, Íñigo J, Sendra JM, Gutiérrez-Fisac JL. Evolución de la mortalidad por las principales enfermedades crónicas en España, 1975-1988. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:725-8.
- Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Frammingham study. *JAMA*. 1970;214:301-10.
- Kannel WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J*. 1987;114:918-25.
- Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404.
- Ortega González G, Molina Boix M. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Med Clin (Barc)*. 1994;103:337-8.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
- Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:844-51.
- Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993;21:510-24.
- National High Blood Pressure Program Coordinating Committee. National high blood pressure education program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Intern Med*. 1990;150:2270-80.
- Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl*. 1995;13:S27-34.
- Schneider RE, Lave CJ, Messerli FH. The variability of arterial pressure: what is the clinical importance? *Cardiovasc Rev Rep*. 1987;8:65-9.
- Mora Maciá J, Ocón Pujadas J. Variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:292-6.
- Pose Reino A, Calvo Gómez C. Aportación del registro ambulatorio continuo de presión arterial al diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:140-2.
- Palma Gámez JL. Perspectivas futuras en el tratamiento de la hipertensión arterial en función de la curva circadiana. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:61-71.
- Palatini G, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacleiro M, et al. Clinical relevance of night-time blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992;152:1855-60.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;8:93-8.
- Pessina AC, Palatini P, Sperti G, Cordone L, Libardoni M, Mos L, et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens*. 1985;A7:267-78.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11:1133-7.
- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Valor de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la predicción de daño en órganos diana e incidencia de eventos cardiovasculares. *Neurología*. 2002; Vol. XXII: 59-67.
- Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 1996;1:3-11.
- Gil Guillen VF, Orozco Beltran D, Quirce Andrés F, Merino Sánchez J. Aplicación práctica de la estadística. En: *Tratado de epidemiología clínica*. Madrid: Cyma Duphont-Pharma. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante, 1995;II:101-58.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Ramos Gómez J, Moreno García JP, Celotti Gómez B, et al. Influencia de losartán en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Hipertensión*. 1998;16:16-23.
- Del Arco C, Suárez C, García-Polo I. Presión arterial en adultos jóvenes normotensos: análisis de la variabilidad. *Hipertensión*. 1994;11:216-9.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Shortterm reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335:827-39.
- 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.
- Coca A, Sobrino J, Soler J, Múdol J, Palos MA, Mínguez A, et al. Trough/Peak ratio and blood pressure variability after treatment with diltiazem extended-release 240 mg given once-daily in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1996;9:142A.
- Márquez E, Casado JJ, Martínez M, Moreno JP, Celotti B, Fernández A. El cumplimiento terapéutico con irbesartán. Influencia en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada. *Hipertensión*. 2001;18:36-48.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Linjen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertension*. 1989;3:427-33.
- Coca A. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres en España. *Hipertensión*. 1995;12:182-8.
- Puras A, Sanchís C. El control de la hipertensión arterial en España: el objetivo más importante pero más olvidado de los últimos años. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:734-6.
- Puras A. ¿El tratamiento no funciona o el paciente no cumple la prescripción? *Med Clin (Barc)*. 1997;109:709-11.
- Puche E, Mota MC. Causas productoras de fallo del tratamiento medicamentoso. *Med Clin (Barc)*. 1985;84:72-3.
- Márquez-Contreras E, Coca A, de la Figuera M, División JA, Llisterri JL, Sobrino J, et al. Perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos no controlados en Atención Primaria. Estudio Control-Project [en prensa]. *Med Clin (Barc)*. 2007.
- Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199-208.
- James GD, Sievert LL, Flanagan E. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to hot flash experience among women of menopausal age. *Ann Hum Biol*. 2004; 31:49-58.
- Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens*. 2003;21(12):2251-7.
- Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28(1):1-7.
- Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 2005;23(1):S19-25.
- Gómez-Angelats E, de la Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:1075-6.
- Su DF, Miao CY. Reduction of blood pressure variability: a new strategy for the treatment of hypertension. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(8):388-90.