

UN NUEVO ÍNDICE PARA MEDIR LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL AMBULATORIA

Fernández JR, Fernández MP

Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología; EE de Telecomunicación, Universidade de Vigo

RESUMEN

El índice Average Real Variability (ARV) ha sido diseñado para medir la variabilidad de la presión arterial. Se ha demostrado que puede predecir adecuadamente la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo en su diseño está implícito que las medidas deben ser equidistantes. Dado que esto no es así en la práctica, proponemos una variación de este índice (el ARV normalizado) que tenga en cuenta el esquema de muestreo utilizado, de forma que observaciones temporalmente distanciadas tengan menos peso en la estimación del índice. El estudio se completa con un ejemplo de aplicación.

Palabras clave: Presión Arterial, MAPA, variabilidad de la PA, ARV.

1. INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la variabilidad encontrada en los registros de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es un buen predictor de daño orgánico y de eventos cardiovasculares [Parati y Rizzoni, 2005]. Tradicionalmente, esta variabilidad ha sido medida a través de la desviación típica (SD) de las medidas de presión arterial (PA), bien para el conjunto de la MAPA, bien separando las franjas de actividad y descanso del paciente.

Mena y cols. propusieron en 2005 el Average Rate Variability (ARV), como una alternativa a la desviación típica. Estos autores y otros estudios posteriores [Pierdomenico et al, 2009] demostraron que el ARV, especialmente el calculado durante el periodo de actividad, es un predictor independiente de riesgo cardiovascular, con un valor pronóstico superior a la SD.

El ARV se calcula como el promedio de las diferencias, en valor absoluto, entre medidas consecutivas. También se ha propuesto su cálculo por separado en los periodos de actividad y descanso. Sin embargo, este índice asume, implícitamente, que los datos de PA son equidistantes en el tiempo. En la práctica, los datos de MAPA no son equidistantes, bien porque así se diseñó el esquema de muestreo, bien porque se pierden algunas medidas, fundamentalmente debido a desconexiones realizadas por el paciente. A mayores, cuando se calcula por separado para las franjas de actividad y descanso, se producen situaciones en las que puede haber un gran salto temporal entre dos medidas consecutivas (por ejemplo entre el último dato antes de acostarse y el primero obtenido después de levantarse).

Surge la idea de modificar el índice ARV. Pensamos en hacer el mismo promedio, pero ponderando cada diferencia con un peso inversamente proporcional a la diferencia de tiempos entre las dos medidas de presión arterial. De esta manera, medidas muy separadas en el tiempo, tendrían menos influencia en la estimación final del índice. Si los pesos se normalizan (por ejemplo utilizando la diferencia media de tiempos), entonces el nuevo índice coincidiría con el ARV en el caso de muestreo equidistante.

2. DESARROLLO MATEMÁTICO DEL NUEVO ÍNDICE

El índice ARV está definido como:

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

Donde BP_k es la k -ésima medida de Presión Arterial (PA, BP en inglés) y N es el número de medidas. El índice es un promedio de las diferencias, en valor absoluto, de medidas consecutivas de PA.

Una modificación del índice puede ser el **ARV normalizado (ARV_n)**, que debería ser de la forma:

$$ARV_n = \sum_{k=1}^{N-1} \delta_k |BP_{k+1} - BP_k|$$

Es decir, seguiría siendo un promedio de las diferencias en valor absoluto, pero ponderado por otros pesos δ_k , que deberían cumplir:

- 1) Su suma debe ser uno.
- 2) Si los datos son equidistantes, entonces $\delta_k = 1/(N-1)$ para todo k , lo que implica que $ARV_n = ARV$.
- 3) Si la distancia temporal entre BP_{k+1} y BP_k es grande, entonces δ_k debería ser pequeño, mientras que si la distancia es pequeña, entonces δ_k debería de ser grande. Esto significa que, cuanto más próximas estén dos medidas, mayor peso tendrán en la estimación del ARV.

Obviamente, ARV y ARV_n se deberían poder calcular para cualquier variable (PA sistólica, diastólica, frecuencia cardíaca, etc.) y para cualquier periodo del ciclo de actividad/descanso (global, actividad, descanso). Además, si hay más de una noche o día (al menos dos trozos de día es habitual en una MAPA de 24h) no usamos la diferencia entre la última medida de un periodo de actividad/descanso y la primera del siguiente periodo.

La propuesta es definir unos pesos que sean inversamente proporcionales a la distancia temporal entre dos medidas consecutivas.

Notaremos los valores de la MAPA como:

(t_1, BP_1)

(t_2, BP_2)

...

(t_N, BP_N)

donde $t_1, \dots, t_N$ son los tiempos (ya ordenados) y $BP_1, \dots, BP_N$ son las correspondientes medidas de PA (sistólica, diastólica, etc.).

Definimos d_k , la distancia temporal entre dos medidas consecutivas:

$$d_k = t_{k+1} - t_k \quad \forall k = 1, \dots, N-1$$

En el caso de muestreo equidistante:

$$d_k = d \quad \forall k = 1, \dots, N-1$$

para que se cumpla la condición 3), definimos los pesos de la forma:

$$\delta_k = C \frac{1}{d_k} \quad \forall k = 1, \dots, N-1$$

siendo C una constante que elegiremos para que se cumplan las condiciones 1) y 2).

Ahora definimos b como el promedio de las inversas de las distancias temporales:

$$b = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} \frac{1}{d_k}$$

En el caso de muestreo equidistante:

$$b = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} \frac{1}{d} = \frac{1}{d}$$

Sea ahora

$$\delta_k = \frac{1}{(N-1)b} \frac{1}{d_k} \forall k = 1, \dots, N-1, \text{ esto es, } C = \frac{1}{b(N-1)}$$

Eligiendo esos pesos vemos que:

1) Se cumple la condición 1) ya que:

$$\sum_{k=1}^{N-1} \delta_k = \frac{1}{(N-1)b} \sum_{k=1}^{N-1} \frac{1}{d_k} = \frac{1}{b} b = 1$$

2) Se cumple la condición 2) ya que, si $d_k = d \forall k = 1, \dots, N-1$, entonces:

$$\delta_k = \frac{1}{(N-1)b} \frac{1}{d_k} = \frac{1}{(N-1)b} \frac{1}{d} = \frac{1}{N-1} \frac{1}{d} \forall k = 1, \dots, N-1 \Rightarrow ARV_n = ARV$$

Conclusión:

Definimos: $ARV_n = \sum_{k=1}^{N-1} \delta_k |BP_{k+1} - BP_k|$

Siendo:

$$\delta_k = \frac{1}{(N-1)b} \frac{1}{d_k} = \frac{1}{\sum_{k=1}^{N-1} \frac{1}{d_k}} \frac{1}{d_k} \forall k = 1, \dots, N-1$$

3. EJEMPLO DE APLICACIÓN

Para estudiar el comportamiento del nuevo índice, se programó en R el cálculo del mismo y se estudió su comportamiento sobre una base de datos de ejemplo.

Para llevar a cabo nuestro estudio, hemos tomado una muestra de una base de datos que forma parte del proyecto Hygia. Ésta está formada por 239 pacientes pertenecientes al Centro de Salud de Teis (Vigo) con las siguientes características:

- 140 hombres (58.58%) y 99 mujeres (41.42%)
- Edad comprendida entre los 24 y los 92 años
- Media de la edad: 58.4 ± 12.43
- 137 tenían un diagnóstico previo de hipertensión
- 68 estaban bajo tratamiento antes de la prueba

A la hora de realizar la MAPA hemos utilizado un dispositivo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington) programado para obtener una medida de PA Sistólica (PAS) y Diastólica (PAD) cada 20 minutos durante el día (07:00 a 23:00 horas) y cada 30 minutos durante la noche. Cada uno de los pacientes fue monitorizado durante un total de 48 horas consecutivas en el brazo no dominante. En este periodo mantuvieron su rutina habitual de actividad diurna y de descanso nocturno con condiciones de vida normales y restricciones mínimas. Además, se les pidió que mantuvieran un horario de actividad diurna y descanso nocturno similar en los 2 días de monitorización. Las horas de sueño fueron recogidas en un diario cubierto por cada participante y se excluyeron del estudio aquellos sujetos que siguieron un ciclo de descanso irregular.

Debido a diversas incidencias durante la monitorización (duchas, ejercicio físico, etc.) se perdieron algunas medidas, por lo que el esquema de muestreo fue aproximado.

Una vez evaluados los registros de MAPA se calcularon las medias de PAS y PAD para cada paciente, tanto para el periodo de 24h como para el de actividad/reposo. Posteriormente, a partir de las medidas de PAS en actividad y reposo, se procedió a calcular la profundidad de cada sujeto para poder clasificarlo como dipper (profundidad PAS $\geq 10\%$) o no dipper (profundidad PAS $< 10\%$). También se

clasificó a los sujetos en función de que tuviesen valores de PA controlados o no. Se entiende por PA controlada si ninguna de las medias de PAS/PAD supera los umbrales de 135/85 para actividad y 120/70 para descanso [Hermida et al 2013]. A continuación se reportan los valores resumen de la población:

Promedios de todos los pacientes	PAS	PAD
Media Global	127.69	76.40
Media Actividad	133.29	80.95
Media Descanso	117.30	67.84
Profundidad	11.86	16.01

	Si	No
Clasificación dipper	146 (61%)	93 (39%)
PA controlada	77 (32%)	162 (68%)

Tabla 1: Características de la PA de los pacientes estudiados.

Para finalizar, se calcularon el ARV y el ARV_n para los tres periodos bajo estudio: total (t), actividad (a) y reposo (r). Los cálculos se realizaron sólo a partir de la PAS siguiendo como ejemplo el artículo de [Mena et al, 2005]. El ARV y el ARV_n en cada periodo se compararon mediante una estadística descriptiva, correlación, gráficos de Bland y Altman y un test de Wilcoxon para datos pareados. Para el cálculo de diferencias siempre se restó el ARV_n al ARV, con lo que un signo positivo de la diferencia indica que ARV es mayor que ARV_n .

Estadística descriptiva

Variable	Media	DT	Mínimo	Máximo
ARVt	9.622	2.069	5.733	25.260
ARVa	9.531	2.207	5.718	25.540
ARVr	9.664	2.748	3.842	22.069
ARV_{nt}	9.406	2.016	5.713	25.069
ARV_{na}	9.372	2.145	5.690	24.816
ARV_{nr}	9.434	2.667	3.706	21.366
ARVt_diff	0.216	0.299	-0.489	1.447
ARVa_diff	0.158	0.266	-0.493	1.658
ARVr_diff	0.231	0.658	-1.478	3.065

Correlación lineal

	corr	p
ARVt, ARV_{nt}	0.990	< 0.001
ARVa, ARV_{na}	0.993	< 0.001
ARVr, ARV_{nr}	0.971	< 0.001

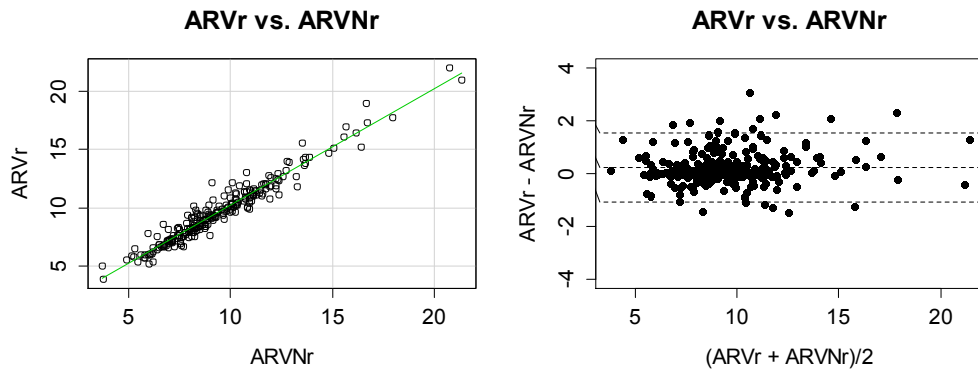


Figura 1: Gráfica de correlación (izquierda) y de Bland-Altman para ARV y ARV_n en periodo de reposo.

Como cabía esperar los dos índices presentan valores similares y muy correlados en los tres periodos estudiados. Sin embargo, se observa una tendencia a que ARV sea mayor que ARV_n . Para comparar los niveles medios se pensó en utilizar un test t pareado pero, dado el carácter no gaussiano de las diferencias, se optó por test no paramétrico, como el test de Wilcoxon para medianas.

Test de Wilcoxon para datos pareados

	Diferencia de medianas	p
ARVt vs. ARV_{nt}	0.180	<0.001
ARVa vs. ARV_{na}	0.100	<0.001
ARVr vs. ARV_{nr}	0.105	<0.001

Como podemos observar, a pesar de que las diferencias entre las medianas para nuestros tres periodos parezcan muy pequeñas (≈ 0.1), son relevantes y por lo tanto, podemos concluir que existe una diferencia estadísticamente significativa entre nuestros dos índices para los tres periodos bajo estudio.

4. CONCLUSIONES

Los valores obtenidos para el nuevo índice ARV_n no son muy diferentes de los obtenidos con el antiguo ARV y ambos presentan una correlación muy elevada. Sin embargo, encontramos diferencias significativas a nivel de la mediana del grupo y vemos que, a nivel individual, se obtienen diferencias que oscilan, en el periodo de reposo, entre -1.478 y 3.065. Vemos que las diferencias tienden a ser positivas, por lo que podemos afirmar que, en general, el valor de ARV es superior al de ARV_n . Esto nos lleva a pensar que las irregularidades en el esquema de muestreo conducen a una sobreestimación del índice.

En cualquier caso, la importancia de un índice de este tipo reside en su relación con el riesgo cardiovascular. En el artículo que inspiró este trabajo [Mena et al, 2005] se dividía a los pacientes en terciles, según el valor del ARVa, que era la variable estudiada con un mayor riesgo relativo de evento cardiovascular. De esta manera, se clasificaba a los pacientes en riesgo bajo, medio o alto. Replicando esa división en terciles vemos que los puntos de corte obtenidos, tanto en ARV como en ARV_n , son similares a los del artículo original: 8.27 y 9.83 en el artículo de Mena et al, 8.46 y 9.97 para ARV y 8.36 y 9.83 para ARV_n . Sin embargo, haciendo un estudio más fino vemos que el hecho de emplear ARV o ARV_n provoca que 18 de los 239 sujetos cambian de perfil. Diez lo hacen intercambiándose entre el perfil alto y el medio y 8 entre el medio y el bajo.

Concluimos por tanto que el hecho de tener en cuenta el esquema de muestreo irregular a la hora de analizar una MAPA puede provocar diferencias en la clasificación de los pacientes en un riesgo bajo, medio o alto.

5. AGRADECIMIENTOS

La investigación llevada a cabo en este trabajo ha sido parcialmente financiado por los siguientes organismos e instituciones: Dirección General de Investigación, Ministerio de Educación y Ciencia (SAF2006-6254-FEDER); Dirección General de Investigación y Gestión del Plan Nacional de I+D+I, Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2009-7028-FEDER); Tecnología Sectorial de Biomedicina y Ciencias de la Salud, Consellería de Economía e Industria, Xunta de Galicia (09CSA018322PR); Consellería de Presidencia, Relacións Institucionais e Administración Pública, Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento, Xunta de Galicia (PGIDIT03-PXIB-32201PR); Consellería de Economía e Industria, Dirección Xeral de Investigación e Desenvolvemento, Xunta de Galicia (INCITE07-PXI-322003ES; INCITE08-E1R-322063ES; INCITE09-E2R-322099ES; IN845B-2010/114); Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria, Xunta de Galicia (CN2012/251 & CN2012/260); y Vicerrectorado de Investigación, Universidad de Vigo.

REFERENCIAS

1. [Hermida et al 2013] Hermida, R. C; Smolensky, M. H; Ayala, D. E; Portaluppi, F; Crespo, J. J; Fabbian, F; Haus, E; Manfredini, R; Mojón, A; Moyá, A; Piñeiro, L; Ríos, M. T; Otero, A; Balan, H; and Fernández, J. R. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International*, vol. 30, no. 3, pp. 355-410, 2013.
2. [Mena et al, 2005] Mena, L; Pintos, S; Queipo, N. V; Aizpúrua, J. A; Maestre, G; Sulbarán, T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *Journal of Hypertension*. 23(3):505-511, March 2005.
3. [Parati y Rizzoni, 2005] Parati, G. and Rizzoni, D. Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices. *Journal of Hypertension*, 23:483-486, 2005.
4. [Pierdomenico et al, 2009] Pierdomenico, S. D; Di Nicola, M; Esposito, A. L; Di Mascio, R; Ballone, E; Lapenna, D. and Cuccurullo, F. Prognostic Value of Different Indices of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2009; 22:842-847, 2009.