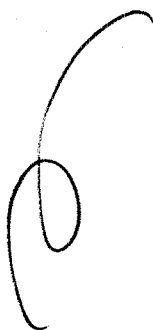


T.D.
6/161

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**MONITORIZACION AMBULATORIA NO INVASIVA:
UNA NUEVA FORMA DE VALORAR LA PRESION ARTERIAL.**



Tesis para optar al grado de Doctor

JAVIER GIMENEZ RAURELL

Julio, 1.995



Servicio Andaluz de Salud

GERENCIA PROVINCIAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"

Avenida Manuel Siurot, s/n.
41013 - SEVILLA

GOBIERNO DE ANDALUCÍA
SECRETARÍA GENERAL



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 101 número 267 del libro
correspondiente.

Sevilla, 12 III 1995

El Jefe del Negociado de Tesis,

D. JOAQUIN CARNEADO DE LA FUENTE y D. JOSE VILLAR ORTIZ Profesores
Titulares del Departamento de **MEDICINA** de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación "**MONITORIZACION AMBULATORIA NO INVASIVA: UNA NUEVA FORMA DE VALORAR LA PRESION ARTERIAL**" ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. JAVIER GIMENEZ RAURELL, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla a 11 de Julio de 1.995.

Fdo.: Prof. J. Carneado

DIRECTOR

Fdo.: Prof. J. Villar

DIRECTOR

Fdo.: Javier Gimenez Raurell

DOCTORANDO

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos que directa o indirectamente han contribuido a la realización de este trabajo y de forma especial:

Al Dr. D. Pablo Stiefel Garcia-Junco, instigador del estudio, que siempre apoyó de forma incondicional cada una de las fases de la tesis. Por su amistad y apoyo, gracias.

A los Profesores D. Joaquín Carneado de la Fuente y D. José Villar Ortiz que me brindaron la oportunidad de trabajar con ellos y han sabido ejercer una codirección tolerante y razonable sin por ello prescindir de un afinado sentido crítico. Por haberme impulsado a mejorar el trabajo en forma y contenido, gracias.

A los componentes de la Unidad de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Al Dr. D. Alfonso Leal Cerro, que facilitó el desarrollo del trabajo y colaboró en todo lo referente al grupo de hipertensos secundarios.

A los que han sido y son compañeros de trabajo del Hospital Militar, todos y cada uno de los miembros de la Unidad de Medicina Intensiva, por lo que de ellos he aprendido desde que hace ya diez años (y aún me parece que fue ayer) me incorporé al equipo.

Al equipo de doctorandos de la institución, por haberme "jaleado" en el empeño y al Dr. D. Fernando Villacorta por sus oportunos consejos.

A Eloisa, por su buena disposición, su amistad y su entrega a la labor de cada día, gracias.

A Juan Polo que me hizo pasar un mal fin de semana muy agradable, y él ya sabe por qué.

A Ana Gutierrez Camacho, nuestra Ana, que es parte inseparable de la unidad y nos abrió ese resquicio temporal que tanto necesitábamos.

Y, como no, a la Dra. Maria Luisa Miranda Guisado, por tantas cosas....

DEDICATORIA

A Marisa, Marta, Laura y Luis

INDICE

I: INTRODUCCION	1
1. ANTECEDENTES	1
2. VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL	7
2.1.- Regulación fisiológica de la Presión Arterial	7
2.2.- Estudio de la variabilidad	11
2.2. a) Variabilidad intrínseca	11
2.2. b) Ritmo nictemeral	13
2.2. c) Variación de medidas de consulta: reacción de alarma	20
3. METODOLOGIA Y EQUIPOS	24
3.1.- Tipos de Monitores	24
3.2.- Condiciones del registro	28
3.3.- Validación de monitores	30
4. EVALUACION DE LOS REGISTROS	33
4.1.- Morfología de la curva	33
4.2.- Niveles de Presión arterial	35
4.2. a) Valores medios	
4.2. b) Porcien de lecturas superiores a un límite preestablecido	
4.3.- Variabilidad	36
4.4.- Ritmo nictemeral	37

5. VALIDEZ DEL REGISTRO	38
5.1.- Reproducibilidad	38
6. VALOR PRONOSTICO	41
6.1.- Repercusiones cardiovasculares	42
6.2.- Repercusiones extracardiovasculares	44
6.3.- Correlación entre MAPA y técnicas de medida de reactividad en el laboratorio	
7. APLICACIONES	46
7.1.- Diagnóstico de hipertensión arterial	46
7.2.- Diagnóstico de situaciones especiales de hipertensión arterial	51
7.3.- Diagnóstico de hipertensión de bata blanca	52
7.4.- Reconocimiento de pacientes sin ritmo nictemeral	54
7.5.- Evaluación de necesidad de tratamiento antihipertensivo	56
7.6.- Evaluación de efectividad de tratamiento y de HTA resistente	58
7.7.- Evaluación de fármacos antihipertensivos en ensayos clínicos	61
8. VENTAJAS Y LIMITACIONES	66
9. EXPERIENCIA PERSONAL EN MAPA	67
II: HIPOTESIS DE TRABAJO	72
III: OBJETIVOS	75

IV: MATERIAL Y METODOS	77
1. Sujetos	78
2. Procedimientos de inclusión	78
3. Medida de la PA en consulta	80
4. Monitorización	80
5. Análisis de los datos	81
6. Parámetros matemáticos ensayados	82
7. Análisis estadístico	84
V: RESULTADOS	85
VI: TABLAS Y FIGURAS	89
VII: DISCUSION	110
VIII: CONCLUSIONES	122
IX: BIBLIOGRAFIA	124

ABREVIATURAS

AAMI: Association for the Advancement of Medical Instrumentation

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

ADH: Hormona antidiurética

AF: Antecedentes familiares

BHS: Asociación Británica de Hipertensión

BMI: Índice de masa corporal

CAM: Magnitud de la alteración circadiana

CDMH: Cociente de dispersión de medias horarias

CLU: Cortisol libre urinario de 24 horas

CP: Cortisol plasmático

CPH: Altura del trazado de la cosuma

CPS: Pendiente del trazado de la cosuma

DIP: Dispersión interperiodos

DM: Presión arterial diastólica media

FC: Frecuencia cardíaca

FDA: Food and Drug Administration

FCM: Frecuencia cardíaca media

FIA: Inmunofluoroensayo

HBB: Hipertensión de bata blanca

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

IRMA: Inmunoradiometria
M: Mujer
MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MH: Media horaria
NS: No significativo estadísticamente
OMS: Organización Mundial de la Salud
PA: Presión arterial
PAD: Presión arterial diastólica
PAM: Presión arterial media
PAS: Presión arterial sistólica
PGE₂: Prostaglandina E₂
PLP: Porcentaje de lecturas patológicas
REM: Rapid Eye Movement
RMN: Resonancia nuclear magnética
SBR: Sensibilidad barorefleja
SC: Síndrome de Cushing
SD: Desviación estándar.
S_e: Sensibilidad
SM: Presión arterial sistólica media
S_p: Especificidad
t: Tiempo
TAC: Tomografía axial computerizada
T:P: Índice valle-pico (Trough:Peak)
V: Varón
VPN: Valor predictivo negativo
VPP: Valor predictivo positivo.

INTRODUCCION

1. ANTECEDENTES

Desde tiempos remotos, la percepción de una onda de pulso regular y firme ha sido ligada a un buen estado de salud; es por ello que durante siglos el estudio de las peculiaridades de este parámetro ha centrado el interés de gran número de científicos.

La primera tentativa real para medir la presión sanguínea fue obra del clérigo inglés Stephen Hales¹ que en 1.733 introdujo una varilla de vidrio calibrada en la arteria carótida de una yegua y observó asombrado que la onda del pulso oscilaba acompasadamente con los latidos cardíacos del animal y que la altura alcanzada por la columna de sangre llegaba a nueve pies y seis pulgadas (cerca de 290 cms).

Cincuenta años mas tarde Poiseuille modificó el tubo de Hales haciéndolo

curvo en forma de 'U' e introdujo mercurio en su interior; de esta forma comprobó que el desplazamiento de la columna de mercurio por el empuje de la presión sanguínea permitía cuantificar la fuerza de la misma. Obviamente, todas estas tentativas efectuadas en experimentación animal no permitían extrapolar su uso al hombre por lo que hasta 1.834, gracias a Herrison, no se dispuso de un aparato que pudiera medir el pulso "sin tener que puncionar la arteria". Se trataba de un rudimentario equipo provisto de una columna rellena de mercurio cerrada en su extremo inferior por una membrana tensa que se aplicaba sobre el latido arterial para observar el desplazamiento que la onda del pulso ejercía sobre la columna de mercurio.

A este primitivo esfigmomanómetro le siguieron otros diseñados por autores de la talla de Ludwig, Marey o Dudgeon, que permitieron la inscripción gráfica en cintas ahumadas de la onda del pulso.

Todas las imprecisiones derivadas de estos sistemas rudimentarios para cuantificar la presión sanguínea, fueron finalmente resueltas gracias a la sustancial contribución del médico italiano Scipione Riva-Rocci² quien, el 10 de diciembre de 1.886, daba a conocer en la Gazzeta Medica di Torino un nuevo esfigmomanómetro radicalmente distinto a los previamente conocidos. El dispositivo consistía en un brazalete inflable desde el exterior, que rodeaba el brazo del paciente y podía deshincharse de forma paulatina, permitiendo cuantificar con precisión el momento en que la presión de la sangre hacía oscilar una columna de mercurio a que estaba conectada; de esta forma quedaba identificada la máxima

presión que ejercía la sangre en torno al brazalete.

En 1.905, Nicolai Sergievic Korotkoff describía ante la Academia Imperial de San Petersburgo, hasta cinco tonos distintos que podían ser perfectamente audibles aplicando un estetoscopio sobre la arteria braquial³. Desde su introducción, la medida indirecta de la PA mediante esfigmomanómetro de columna de mercurio y la auscultación de los ruidos descritos por Korotkoff, ha sido considerada como el método estándar de evaluación. No obstante, pronto se pone de manifiesto la gran variación de las medidas ocasionales (también denominadas casuales, clínicas o de consulta), y surge la inquietud de si podrían producir una estimación no representativa del comportamiento real de la presión arterial (PA)^{4,5}. Diversas variantes como las tomas basales o en el domicilio del paciente solo resolvían el problema de forma parcial.

Son los estudios basados en las tomas casuales los que nos han permitido llegar al conocimiento actual sobre la historia natural y el pronóstico de los diferentes niveles de PA. Sin duda, estos estudios tienen gran validez en tanto en cuanto observan gran número de pacientes. Aún hoy sus conclusiones soportan el proceso de toma de decisiones en hipertensión.

Si bien las tomas casuales han resultado ser perfectamente válidas para evaluar la presión arterial en situación de reposo, no podemos olvidar el hecho de que el hombre es un ser en movimiento y en esta situación cinética transcurren dos tercios de su vida.

Diferentes científicos de nuestro siglo han tratado de diseñar sistemas que permitan un registro de los diferentes parámetros del hombre en movimiento y así, de igual forma que Norman J. Holter⁶ desarrolló en la década de los cincuenta un dispositivo de registro continuo de la actividad eléctrica cardiaca en condiciones ambulatorias, en 1966, un grupo de científicos ingleses (Bevan, Honour y Scott de la Universidad de Oxford) presentaron un equipo para el registro continuo de la presión arterial empleando para ello un catéter intravascular que llevaba incorporado un transductor de presión y un mecanismo para el registro de las señales ⁷.

Aunque el sistema suministró una información importante y fiable, la necesidad de colocar una vía arterial limitaba enormemente su utilización.

Paralelamente, Hinman y Sokolow^{8,9,10} publican sus experiencias con el primer aparato semiautomático de medida no invasiva de la presión arterial para uso ambulatorio fabricado por la casa Remler. A finales de la década de los setenta, Del Mar Avionics presenta el primer dispositivo no invasivo, plenamente automático, para uso ambulatorio (Pressurometer-II).

A partir de entonces, y gracias a las nuevas aportaciones llevadas a cabo por Raftery, DiRenzo, Pickering, Kennedy y un largo etcétera^{11,12,13,14} se hizo posible la monitorización ambulatoria de la presión arterial utilizando métodos no invasivos que permiten el estudio detallado del comportamiento circadiano de una variable biológica tan extraordinariamente dinámica.

El desarrollo posterior y las mejoras técnicas introducidas en estos dispositivos no invasivos, permiten hoy disponer de una amplia gama de aparatos cuyo empleo está contribuyendo al conocimiento de los cambios de presión arterial a lo largo de las 24 horas, con una mejor comprensión de diversos fenómenos fisiopatológicos y evidentes consecuencias prácticas para el uso clínico¹⁵.

Tras múltiples denominaciones¹⁶ este procedimiento de determinaciones seriadas de presión arterial recibe hoy por consenso en nuestro medio el nombre de Monitorización Ambulatoria de Presión Arterial (MAPA). Para algunos autores, el término "ambulatoria" entendido como tal, debiera ser sustituido por "intermitente", toda vez que para efectuar las lecturas, los dispositivos no invasivos actuales exigen que el sujeto cese transitoriamente en su actividad¹⁷.

El control correcto de la hipertensión arterial (HTA), ha demostrado disminuir la incidencia de las complicaciones que de ella se derivan, especialmente insuficiencia cardíaca y accidentes cerebro-vasculares, habiéndose detectado una inflexión en la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares que -entre otros factores- está influida por el control de las cifras de PA.¹⁸

Frecuentemente, encontramos en la clínica hipertensos con cifras casuales elevadas durante años sin repercusiones cardiovasculares o renales significativas. La situación inversa (repercusiones viscerales evidentes con lecturas limítrofes de PA) es menos habitual pero no excepcional.

Hasta la introducción de las medidas ambulatorias intraarteriales no se pudo tener un conocimiento preciso de la variabilidad de la PA, de la presencia de ritmos circadianos y de la respuesta de la presión arterial a las influencias ambientales.

La filosofía en que se basa el uso de la MAPA es la obtención de múltiples medidas de los niveles de PA a lo largo de las 24 horas de un día en las condiciones habituales de vida. Con esto se trata de reducir la influencia de aquellos factores que pueden modificar las tomas de presión arterial en la consulta como es la reacción de alarma, y conocer mejor el comportamiento de la PA a lo largo de las 24h.

Los registros invasivos intraarteriales, indudablemente mas precisos, deben quedar restringidos para estudios de investigación clínica, aplicados a un reducido número de pacientes, y emplearse en unidades específicas de centros con gran experiencia para minimizar en lo posible su morbilidad.

2. VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL

La presión arterial es un parámetro biológico sujeto a numerosas fluctuaciones en función de los cambios hemodinámicos que sufre el sistema cardiovascular. Esta variabilidad se mide en la práctica clínica como la desviación estándar (SD) de la media aritmética de un número determinado de lecturas en un lapso de tiempo concreto. Otras aproximaciones como los coeficientes de variación para cuantificar la variabilidad relativa, quedaron vacías de contenido tras el trabajo de Jacob y colaboradores¹⁹ en ratas con denervación de baroreceptores. A continuación se analizan los factores que influyen en la regulación fisiológica de la PA y las distintas expresiones de su variabilidad.

2.1 Regulación fisiológica de la PA

Los baroreceptores del seno carotídeo y el cayado aórtico constituyen uno de los mecanismos cardiovasculares de acción inmediata de que el organismo dispone para responder a estímulos como la posición o el ejercicio. Cualquier impulso capaz de estimularlos produce una deformación o estiramiento sobre la pared arterial, que es conducido por las fibras aferentes (nervios glosofaríngeo, vago y simpático) hasta el núcleo del tracto solitario y probablemente los núcleos paramediales reticulares. Las fibras eferentes finales son los nervios adrenérgicos simpáticos sobre corazón y vasos de resistencia y capacitancia y el nervio vago

cardiaco, de manera que la respuesta al estímulo de baroreceptores repercute sobre PA, frecuencia cardiaca (FC), función contráctil, gasto cardiaco, resistencias arteriolares y capacitancia venosa. La función principal de este sistema ampliamente estudiado en salud y enfermedad²⁰⁻²⁴, consiste en oponerse a las variaciones de la PA.

Simpático y vago se comportan como los dos brazos de una balanza modulando las oscilaciones periódicas en sus dos frecuencias (rápida y lenta) de FC y PA, como se ha demostrado mediante bloqueo autonómico selectivo con atropina y propranolol^{25,26}. Al pasar del decúbito al ortostatismo, se produce un incremento en la actividad simpática de baja frecuencia y una disminución concomitante del pico vagal de alta frecuencia. La mayor actividad simpática encontrada en pacientes hipertensos frente a normotensos de igual edad y volumen corporal se acompaña de una disminución del tono vagal, que concuerda con sus frecuencias cardiacas ligeramente superiores²⁷.

Disponemos hoy de dos técnicas principales para el estudio de la sensibilidad barorefleja (SBR) que emplean estímulos depresores o presores.

La inhalación de nitrito de amilo produce vasodilatación periférica y por tanto disminución de la PA. Este estímulo depresor provoca una disminución de los impulsos tónicos inhibitorios de los baroreceptores, a lo que el organismo responde con activación simpática y disminución de la actividad parasimpática, permitiéndonos evaluar la SBR a través de la taquicardia inducida. La inyección de fenilefrina constituye otra prueba útil de evaluación, en este caso por su efecto presor. Esta sustancia produce inhibición simpática y activación parasimpática induciendo una fase breve de bradicardia vagal (1 segundo) seguida de una

taquicardia en respuesta a la activación simpática refleja (unos 10 segundos). Utilizando esta y otras pruebas se ha demostrado que la respuesta a un estímulo presor en humanos es predominantemente vagal, mientras que la respuesta a efectos depresores es característicamente simpática²⁸.

Otras muchas estructuras y sistemas intervienen en la regulación fisiológica de la PA. Así, el estímulo de los quimiorreceptores por las variaciones de presión parcial de oxígeno o CO₂ que induce la hipotensión, provoca una respuesta presora e inotrópica conducida por el sistema adrenérgico. El centro vasomotor medular induce también una respuesta presora, cronotrópica e inotrópica intensa así como vasoconstricción de arteriolas y venas.

El papel de los mecanismos reguladores renales es habitualmente más tardío en su respuesta de adaptación que el de los neurológicos pero más constante y duradero. El descenso del flujo plasmático renal como indicador de hipoperfusión, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona induciéndose una respuesta compleja que incluye la secreción de potentes vasoconstrictores y retención hidrosalina en busca de un aumento de la volemia. La secreción de aldosterona es un fenómeno complejo que incluye un ritmo circadiano propio con valores máximos en las primeras horas del día, gobernado por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y modulado por gran número de factores como la posición o actividad que afectan a la producción de angiotensina-II. Sin embargo, durante la noche, el ritmo de secreción de aldosterona parece independizarse de la tasa de renina, como lo demuestra el hecho de que el propranolol, que detiene la

síntesis de renina, no afecte a los niveles de aldosterona. Los sistemas de fuga capilar y relajación forzada de la pared, que responden a elevaciones tensionales aumentando el continente o facilitando la salida de líquido al intersticio, intervienen también de forma notable sobre la regulación de la PA.

Además, el riñón cuenta con mecanismos intrínsecos que responden a modificaciones tensionales regulando el manejo de agua y sal para, actuando sobre la volemia, normalizar la PA.

Los mecanismos neurológicos actúan en un periodo de tiempo tan breve como segundos o minutos, pero se pueden adaptar a nuevos niveles en cuestión de horas o días, dejando de amortiguar^{29,30}. El mecanismo renal-volemia, que precisa entre días y semanas para manifestar su efecto compensador^{31,32}, domina luego a todos los demás en la determinación del nivel de presión a largo plazo. Los mecanismos hormonales como renina-angiotensina, vasopresina o aldosterona, menos rápidos que los neuronales, pueden mantener su actividad reguladora durante semanas, meses e incluso toda la vida.

Estos sistemas, junto a otros neuroendocrinos o locales como los derivados del ácido araquidónico, óxido nítrico, hormona antidiurética (ADH) o péptido atrial natriurético, son responsables de los ajustes que fisiológicamente observamos como variabilidad de la PA, compensando distintas situaciones. Mediante el empleo de monitorización ambulatoria, ha podido definirse hoy la acción que sobre la PA ejercen actividades físicas (deambulación, postura, inmersión, coito, ejercicio dinámico o isométrico...), mentales (cálculo matemático, trabajo^{33,34}), patrones psicológicos de comportamiento concretos³⁵⁻³⁸, estados anímicos, tipo de

alimentación³⁹, tóxicos^{37,40,41}, etc..

2.2 Estudio de la variabilidad

Si nos ceñimos a la MAPA, entendemos por variabilidad de la presión arterial, la amplitud de la desviación de los diferentes niveles obtenidos en 24 horas, por encima o debajo de la media. De forma genérica se calcula como la desviación estándar de la media de todas las observaciones realizadas en el periodo evaluado.

Distinguimos tres apartados en el análisis de variabilidad con peculiaridades específicas. La *variabilidad intrínseca* de la PA obedece a los cambios regulatorios rápidos que se producen en minutos o segundos. Junto a ella existe un *ritmo lento o nictemeral*, con ciclos periódicos circadianos (de alrededor de 24 horas⁴²), que depende principalmente de la alternancia sueño-vigilia, aunque no pueda descartarse por completo la existencia de un ritmo biológico independiente. Para completar las variaciones observadas, ha de mencionarse la llamada *reacción de alarma*, responsable de elevaciones tensionales episódicas así como de la llamada hipertensión de bata blanca (HBB).

2.2 a) Variabilidad intrínseca

El sistema adrenérgico, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el factor natriurético auricular marcan el nivel de presión que los baroreceptores tratan

de mantener. El núcleo del tracto solitario, los baroreceptores y los receptores cardiopulmonares conforman los límites de respuesta del sistema cardiovascular y configuran tanto su nivel, componente tónico, como la variabilidad de la PA.

Los baroreceptores pueden modular los cambios de PA que inducen la actividad física o mental. A menor sensibilidad barorefleja, mayor reactividad durante el cálculo matemático⁴³ o la actividad física⁴⁴.

El sistema nervioso central parece ejercer un control sobre la sensibilidad barorefleja como indica el hecho de que la bradicardia refleja inducida por la inyección de fenilefrina se atenúe durante el cálculo matemático⁴⁵ o la actividad física⁴⁶.

La variabilidad intrínseca aumenta con la edad y la severidad de la hipertensión. Efectivamente, con el paso de los años, la esclerosis de la pared vascular y su pérdida de compliance, conducen a una menor sensibilidad de los baroreceptores que explica -al menos parcialmente- la primera observación⁴⁷.

El reajuste de los baroreceptores en pacientes hipertensos para mantener la PA a un nivel superior^{48,49}, implica un deterioro en el componente cardiodepresor⁵⁰ comprobable mediante el test de la fenilefrina. Sin embargo, el componente vasopresor se mantiene a igual nivel que en normotensos⁵¹. Este hallazgo un tanto contradictorio, puede tener su explicación en la hipertrofia de arterias periféricas que generaría un exceso de respuesta presora para un nivel dado de actividad simpática.

La actividad física^{52,53} es un determinante de primer orden para el nivel de presión arterial. En un estudio comparativo entre días de trabajo y de descanso para hiper y normotensos, Pieper, Warren y Pickering⁵⁴ encuentran diferencias tensionales mas evidentes entre los normotensos, pero no entre los valores de frecuencia cardiaca que se ven menos afectados.

En un estudio ambulatorio de 343 trabajadores en fase de reposo, Puddey demostró un aumento de la variabilidad de las cifras sistólicas (pero no de las diastólicas) relacionado con la ingesta de alcohol⁵⁵. En el mismo estudio, la personalidad tipo A o la agresividad verbal, se asoció con incremento de la variabilidad de las determinaciones diastólicas. Otros muchos factores se han analizado.

Cowley en perros y despues Parati, han demostrado dramáticos incrementos en la variabilidad de la presión arterial tras la denervación de los baroreceptores^{56,57}.

2.2 b) Ritmo nictemeral.

Tan pronto como se introduce la MAPA se hace patente un patrón de oscilación de los valores de PA, que recurre aproximadamente cada 24 horas, de forma rítmica. Toda función rítmica/ondulatoria está compuesta de una acrofase (el punto mas alto de la onda tambien llamado cresta) y un valle, o punto mas bajo. Definimos periodo como la distancia entre dos acrofases. Matemáticamente se

define como una función sinusoidal. Los ritmos biológicos se clasifican según la duración de su periodo en relación al día. Se llama ultradianos a los sistemas que -como la respiración- presentan mas de un periodo en 24 horas; son circadianos aquellos cuyo periodo se acerca a las 24 horas e infradianos cuando (como en el caso de la ovulación) su periodo ocupa mas de un día²¹.

Frente a otros biorritmos similares presentes en el hombre y en animales, y aunque en la literatura se siga denominando circadiano, se prefiere dar a éste el adjetivo de nictemeral porque no se adapta al ciclo luz-oscuridad, sino a los periodos de actividad y descanso.

Fisiológicamente, los valores de PA muestran una marcada disminución en la madrugada cuando el organismo está en reposo, con bajo consumo metabólico, para elevarse antes del despertar, situando los valores medios en los mas elevados durante el día⁵⁸.

Los biorritmos tienen cuatro características esenciales: a) son intrínsecos al organismo, b) pueden adaptarse al tiempo solar, c) están determinados genéticamente y d) su expresión puede modificarse por condiciones ambientales como la temperatura^{59,60}. Como la mayoría de los ritmos biológicos no tienen una duración exacta de 24 horas, (duración del ciclo solar) se adaptan al mismo. En el hombre, los principales componentes de esta adaptación son el ciclo sueño-actividad y las interacciones sociales, siendo de menor importancia la ingesta de alimentos⁶¹. Estudios en gemelos apoyan el sustrato genético de los ritmos de PA

y FC⁶².

La PA a lo largo del día sufre una serie de oscilaciones siguiendo estos ritmos biológicos y el patrón de actividad, de forma que existe una meseta entre las 08 y las 20h con variaciones según circunstancias ambientales, iniciándose un descenso que alcanza su nadir (valle) entre las 3 y las 4 de la madrugada, con un incremento que se hace rápido entre las cinco y las siete de la mañana, hasta alcanzar de nuevo los valores presentes durante el periodo de actividad.

Los valores alcanzados durante el descanso suelen ser inferiores a los del periodo de actividad en aproximadamente un 20%. La magnitud de este descenso puede ser variable tanto en sujetos normotensos como en hipertensos⁶³. En algunas situaciones concretas, asistimos a una abolición e incluso inversión de el patrón nictemeral descrito. De forma genérica, un 10% de los normotensos y hasta un 20-30% de los hipertensos esenciales no presentan ritmo nictemeral⁶⁴.

Los niveles mas elevados de presión arterial se presentan en las primeras horas de la mañana, coincidiendo con la menor actividad del sistema fibrinolítico, mayor agregabilidad plaquetaria y valores mas elevados de adrenalina, noradrenalina, actividad de renina plasmática y mayor tasa de secreción de cortisol⁶⁵. Todo ello unido puede justificar que las horas de mayor incidencia de accidentes cardiovasculares agudos (infarto de miocardio^{66,67} muerte súbita⁶⁸, y accidentes cerebrovasculares^{69,70}) coincidan con las primeras de la mañana. En estos procesos, la base anatomopatológica común es la rotura de las placas de

ateroma con la subsecuente trombosis y oclusión vascular, por lo que la elevación de las cifras de PA, junto con el resto de factores mencionados, contribuye a su génesis.

Los niveles mas bajos de PA se producen durante las horas de la madrugada, con valores que alcanzan límites impensables aún en pacientes hipertensos. En estas horas aumenta la incidencia de infartos de miocardio no transmurales. En su producción, la isquemia de áreas subendocárdicas es uno de los factores determinantes, y aquí la hipotensión de madrugada en un arbol coronario con oclusiones parciales en su luz puede ser determinante. Este descenso nocturno de los niveles de PA tambien se ha relacionado a trastornos isquémicos oculares⁷¹.

La caída nocturna de la PA obedece fundamentalmente a una disminución del gasto cardiaco con escasa responsabilidad para las resistencias vasculares^{72.73} tanto en sujetos normales como en hipertensos esenciales. Se ha visto que las resistencias vasculares periféricas aumentan durante el sueño en pacientes tratados con glucocorticoides, situación que suele asociarse a una ausencia de caída nocturna de la PA. Lo que puede suceder en otras circunstancias con abolición del ritmo nictemeral no se conoce con precisión, aunque cabe suponer que al igual que sucede con los pacientes con síndrome de Cushing (SC) las resistencias estarán elevadas⁷⁴.

El comportamiento circadiano de la frecuencia cardiaca discurre paralelo al de la PA, pero solo de forma parcial. Durante el día⁷⁵, ambas variables

experimentan cambios similares pero cuando en la madrugada se elevan las lecturas de PA antes del despertar, la FC permanece mas o menos constante hasta que el sujeto se despierta y levanta. Pacientes portadores de marcapasos a frecuencia fija mantienen la caída fisiológica nocturna de la PA, contrariamente a las observaciones en pacientes con Cushing o hipertiroidismo en los que se presenta disminución nocturna de la frecuencia cardiaca sin disminución de la PA ⁷⁴.

El elemento que mantiene este ritmo circadiano de la PA parece ser la actividad del sistema nervioso autónomo⁷⁶. El aumento de resistencias vasculares periféricas y PA observado durante las primeras horas de la mañana y la caída nocturna o la observada durante la siesta⁷⁷ de la PA parecen producirse por la disminución del tono simpático, ya que se correlacionan estrechamente con la variación a lo largo del día de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina⁷⁸ y se ha descrito la pérdida de este patrón en cuadros de insuficiencia autonómica⁷⁹.

El sistema nervioso autónomo no parece actuar de forma aislada, sino interactuando con los sistemas ACTH-cortisol, renina-angiotensina, vasopresina, endorfinas y los mecanismos cardiodepresores⁷⁴, sin descartar el posible papel que la hormona somatotropa pudiese jugar, dada su clara variación circadiana ⁴².

Existe evidencia indirecta de la importancia que puede jugar el eje ACTH-cortisol. Se ha descrito en los pacientes afectos de síndrome de Cushing o en tratamiento con glucocorticoides, una abolición del ritmo circadiano, apreciándose

incluso una elevación nocturna de las cifras tensionales que no se acompaña de elevación de la frecuencia cardíaca⁷⁴. A estos sujetos con abolición del descenso nocturno se les denomina 'non-dippers' en contraposición a los que 'dippers' que siguen el patrón característico con descenso fisiológico de los niveles nocturnos de PA. No está del todo claro el mecanismo por el que los niveles de glucocorticoides pueden influenciar el ritmo circadiano, pero podría ser mediante la modulación de la síntesis de neurotransmisores⁸⁰, la respuesta vascular a las catecolaminas⁸¹ y a través de una acción central que incrementaría la actividad simpática⁶⁰. Al mismo tiempo se sabe que el ACTH puede modificar la secreción de adrenalina por la médula adrenal⁸².

La denervación cardíaca que sigue al trasplante de dicho órgano induce abolición del ritmo circadiano no atribuible a la ciclosporina^{83,86}. La recuperación de éste unos seis a doce meses después de la intervención⁸⁷, nos orienta hacia la recuperación de actividad de los baroreceptores por mejora de la función contráctil cardíaca.

La mayor o menor diferencia entre las PA diurnas y nocturnas no parece estar influenciada por el sexo, pero sí por la edad. Existe una tendencia a una menor disminución en edades más avanzadas y ya se observa el patrón circadiano en niños⁸⁸ y adolescentes⁸⁹⁻⁹¹. Así mismo, se han evidenciado diferencias raciales en los perfiles de presión con una mayor incidencia de falta de descenso nocturno entre los sujetos negros norteamericanos⁹² si bien este extremo encierra algo más que diferencias de raza, como se demuestra comparando negros jamaicanos o

africanos con los americanos. Independientemente de la carga genética, hay factores alimenticios, socioculturales, conductuales (sometimiento a estrés) y de otros órdenes que influyen en este hallazgo. Los individuos americanos negros parecen tener una menor SBR que los blancos con mayor tono simpático y frecuencia cardíaca. Gretler y colaboradores⁹³ analizaron estos extremos en varios grupos de sujetos blancos y negros de Chicago, con edades comprendidas entre 20 y 80 años y diferentes niveles tensionales y encontraron, en concordancia con los hallazgos del estudio MRFIT⁹⁴, mayor prevalencia de daño en órgano diana y morbimortalidad cardiovascular entre los individuos de raza negra, así como el aplanamiento mencionado del perfil diurno tanto de PA como de FC.

Sundberg y cols⁹⁵, comprobaron que los trabajadores de turnos presentan, desde el primer día, una inversión del ritmo nictemeral, que repercute en mayores valores en la noche y menores durante el periodo de descanso diurno. Varios estudios han profundizado en las variaciones del ritmo horario de la PA durante el trabajo de turnos en distintas profesiones^{96,97} y en el trabajo continuado durante 24 horas como guardias médicas^{98,99}.

Los niveles de PA y las repercusiones cardiovasculares ya establecidas son un factor a considerar. Diversos estudios han demostrado que la variación entre las PA nocturnas y diurnas es menor en los pacientes hipertensos esenciales con niveles de HTA severa que en los que tienen valores inferiores^{100,101}. Este fenómeno que introduce el concepto de "carga", explicaría para algunos autores¹⁰² la observación de que las HTA secundarias poseen un menor ritmo circadiano e

incluso que la falta de ese ritmo sería un dato de sospecha de que nos encontramos ante una HTA secundaria ¹⁰³.

En cuanto a las repercusiones cardiovasculares ya establecidas, se ha descrito que en pacientes con edades superiores a los 65 años, la ausencia de disminución nocturna constituye un indicador de mayor severidad en la esclerosis vascular¹⁰⁴. En estos casos es difícil dilucidar si el mantenimiento durante más horas de PA elevadas motivaría un daño vascular más severo, o viceversa, el incremento de la presión actuaría para aumentar la perfusión de los órganos dañados.

2.2 c) Variación de las medidas de consulta. Reacción de alarma.

Uno de los elementos que contribuye a la variación de las cifras de PA es la llamada reacción de alarma o efecto de bata blanca, generada por el mismo hecho de la toma de PA. Cuando se mide la PA en la clínica (habitualmente por el médico) las cifras de PA obtenidas varían considerablemente en un mismo individuo a cuando la lectura se realiza en su trabajo o su domicilio o incluso en la misma consulta por una enfermera^{105,106}.

La primera descripción de que la simple visita al médico puede aumentar la PA fue hecha por Ayman y Goldshine en 1940¹⁰⁷.

En un estudio realizado en pacientes encamados sometidos a monitorización intraarterial de presión, Mancia y colaboradores^{108,109} demostraron que la visita del

médico para efectuar una toma de PA por el método tradicional, inducía aumentos de PA y frecuencia cardíaca. La respuesta de alarma fue menor si el control lo realizaba una enfermera. Repitiendo la misma operación tras inyectar atropina a los pacientes, se observó que desaparecía la respuesta taquicardizante pero no la de la PA, sugiriendo que la variabilidad tensional no puede atribuirse a variaciones de la frecuencia cardíaca o del volumen minuto.

Pickering y cols¹¹⁰ definen **hipertension de bata blanca (HBB)** como el aumento de PA producido en individuos normotensos durante los controles casuales por el médico. Debe prestarse atención para distinguir la HBB (en sujetos normotensos) de la manifestación de la misma reacción de alarma en hipertensos que mantienen cifras elevadas (aunque en menor cuantía) en las tomas fuera de la consulta.

Aún cuando existe tendencia a disminuir los niveles de PA en las sucesivas visitas y dentro de la misma visita en diferentes momentos, un 80% de los pacientes tienen cifras superiores en consulta que en sus domicilios¹¹¹ y algunos de ellos solo tienen cifras para ser considerados hipertensos durante la visita. Esta elevación, variable en intensidad para cada individuo, se reproduce cada vez que se acerca el médico y se mantiene en visitas sucesivas. La reacción de alarma posiblemente posee dos componentes, la presencia del médico en sí y la fase que la precede, de menor magnitud, con la llegada a la consulta y la espera al encuentro¹¹².

Esta HBB o reacción de alarma no representa como se sospechó la reactividad ante diferentes situaciones de estrés cotidiano. Hay varios estudios¹¹³

que lo demuestran, proponiendo una mayor capacidad de los factores exógenos (ambientales incluidos) para alterar el perfil diurno de los valores de presión¹¹⁰.

Comparaciones entre cuestionarios de ansiedad pasados a hipertensos crónicos y sujetos con HBB no solo no revelan diferencias significativas entre ambos grupos^{114,115}, sino que demuestran una mayor puntuación en la escala de hostilidad en los pacientes con cifras elevadas de PA tanto en la consulta como en domicilio frente a los HBB.

Su causa no es bien conocida, pero podría obedecer a un patrón de comportamiento adquirido¹¹⁰. Hoy se invoca para explicarla la hipótesis del reflejo condicionado, con interesantes trabajos Pavlovianos de experimentación animal¹¹⁶ y psicológica. Una experiencia con jóvenes militares normotensos divididos aleatoriamente en dos grupos, demostró que aquellos que habían recibido una carta anunciándoles que su PA era elevada, presentaron cifras patológicas en un segundo control programado¹¹⁷. Las instrucciones verbales dadas por el médico, afectaron los niveles de PA determinados en dos medidas casuales separadas por unos minutos, dependiendo de su sentido; se consiguieron incrementos o decrementos explicando a los sujetos que sus niveles deberían subir, bajar o no variar obedeciendo a supuestas leyes fisiológicas¹¹⁸. Desde el punto de vista hemodinámico, la elevación tensional obedece a un aumento en el volumen latido, ya que se incrementa la presión de pulso sin modificarse la frecuencia cardíaca¹¹² y su intensidad es variable de unos individuos a otros¹¹⁹.

La falta de un criterio unánime para el diagnóstico de la condición de HBB

ha generado amplias discrepancias en estudios que tratan de establecer su prevalencia. La definición misma de HTA empleada distorsiona los porcentajes comunicados, que oscilan del 17 al 52%.

Se estima que alrededor del 20% de los pacientes con valores diastólicos de consulta comprendidos entre 90 y 104 mmHg son hipertensos de bata blanca, porcentaje que se reduce al 5% si las medidas diastólicas son mayores de 104 mmHg¹²⁰. Si extrapolamos esta estimación a nuestro medio, podemos calcular que en España existen alrededor de 1.000.000 de sujetos con este problema.

Aunque varios autores incluyendo a Pickering^{120,121}, encuentran mayor frecuencia de HBB entre mujeres jóvenes con diagnóstico reciente de HTA y sin sobrepeso, otros¹²² han analizado el problema en sujetos añosos, encontrando hasta un 33.3% de casos. Estos hallazgos concuerdan con los ya descritos por Sokolow y colaboradores hace quince años¹²³.

Hasta la identificación y el estudio de este fenómeno, existía un grupo estimable de sujetos que estaban siendo considerados como hipertensos e incluso tratados de forma inapropiada, expuestos a veces a efectos secundarios indeseables y generando altos costos que hoy se han podido disminuir empleando la MAPA para su identificación^{124,125} fuera de la consulta, lugar en que no hubiese podido hacerse¹²⁶.

3. METODOLOGIA Y EQUIPOS

Los avances tecnológicos de los aparatos no invasivos de monitorización en cuanto a manejabilidad, ligereza, ausencia de complicaciones, tolerancia por el paciente y precisión, nos han abierto el camino a su empleo en clínica. No obstante, dado que de los datos con ellos obtenidos pueden derivarse decisiones diagnósticas o terapéuticas, deben ser empleados con un protocolo uniforme que permita su reproductibilidad y previamente ser sometidos a procedimientos de validación frente a dispositivos intraarteriales (patrón oro) o frente a tomas convencionales con esfigmomanómetro de columna de mercurio realizado en condiciones óptimas por observadores entrenados. A pesar de que aún hoy día no existe un consenso en lo referente a los protocolos de validación de aparatos, se emplean dos aproximaciones provenientes de ambos lados del Atlántico. El establecido por la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) en los Estados Unidos¹²⁷ y el de la British Hypertension Society (BHS) en el Reino Unido¹²⁸. Analizamos a continuación tanto los aspectos de validación de dispositivos como el protocolo consensuado de medida.

3.1.- Tipos de monitores:

Los registradores automáticos o semiautomáticos para uso ambulatorio

pueden ser invasivos (intraarteriales)^{7,75,129} o no invasivos. A pesar de los avances técnicos en el desarrollo de los primeros, siguen presentando una serie de inconvenientes para su uso clínico¹³⁰, por lo que se han desarrollado ampliamente los dispositivos no invasivos, que han demostrado una aceptable correlación con los registros intraarteriales^{131,132}, son fáciles de utilizar y rara vez producen efectos secundarios.

Los equipos de registro ambulatorio intermitente no invasivo pueden utilizar tres métodos diferentes: auscultatorio en un manguito oclusivo, oscilométrico por un manguito ajustado o pletismográfico. Actualmente es posible obtener medidas continuas por métodos no invasivos mediante pletismografía y evaluación fotoeléctrica en un dedal.

Los intermitentes constituyen los mas utilizados y emplean métodos auscultatorios y/u oscilométricos. Constan de un manguito y de una unidad de registro y almacenamiento de datos, pudiendo ésta analizar preliminarmente los resultados o realizarlo a partir de un ordenador satélite. El manguito (salvo en el Remler M-2000 que es semiautomático) se hincha a intervalos predeterminados por un pequeño compresor con aire o CO₂, pudiendo tambien ser activado en alguno de ellos por el sujeto de estudio. Despues se deshincha a velocidad programable y registra la PA mediante un método oscilométrico o auscultatorio, siendo ambos de similar fiabilidad¹³², si bien en ciertos grupos de edad como niños, son preferibles los primeros.

La técnica oscilométrica introducida por Marey en 1876¹³³ determina durante el deshinchado progresivo, la presión arterial media en el momento en que las oscilaciones son máximas. A partir de esta lectura, aplicando un algoritmo matemático, calcula los valores sistólico y diastólico. Las oscilaciones registradas se inician aproximadamente al mismo tiempo que la fase I de Korotkoff interpretada como presión sistólica y se prolongan después de la fase V. Aunque este método fue criticado inicialmente dada su dependencia de la presión del pulso y por el hecho de que no todos los dispositivos apliquen el mismo algoritmo matemático, la fiabilidad de los registros es al menos tan buena como la de los auscultatorios y han demostrado gran precisión al ser comparados con lecturas intravasculares. Proporcionan más comodidad que los auscultatorios para uso ambulatorio ya que pueden ser retirados y recolocados por el propio paciente (si por ejemplo fuese a ducharse), con la ventaja adicional de evitar lecturas erróneas por artefactos sonoros. La sonoridad de la bomba de hinchado con aire del manguito, bastante incómoda en gran parte de los modelos, ha sido minimizada empleando pequeños cartuchos de CO₂ en el modelo Colin, que emplea una combinación de los métodos auscultatorio y oscilométrico.

El auscultatorio utiliza un pequeño micrófono piezoeléctrico (o dos) situado(s) sobre la arteria braquial, habitualmente bajo el manguito, que detecta los sonidos de Korotkoff de la misma forma que el oído humano mediante un estetoscopio. Algunos equipos como el Accutacker II detectan la onda R del electrocardiograma para minimizar la detección de sonidos que se malinterpretan como de Korotkoff. Un inconveniente menor de este aparato es la necesidad de

electrodos cutáneos de monitorización.

Las unidades de ambos tipos incorporan un registro de las 50-100 lecturas obtenidas a lo largo del periodo programado que se archiva en memoria de estado sólido y luego a través de un ordenador personal convencional, se vuelca a un monitor y/o papel junto a un análisis estadístico.

Cualquiera de los métodos de MAPA tiende a infravalorar las cifras sistólicas y magnificar las diastólicas, pero, a igual lapso de tiempo, las medias de periodos prolongados poseen una excelente correlación con las de los registros intraarteriales.

Mención aparte merece el Finapres actualmente en fase de desarrollo para uso ambulatorio con el nombre de Portapres. Recientemente, Imholz y colaboradores¹³⁴ contrastaron sus lecturas con las intraarteriales invasivas del sistema de Oxford, encontrando como ventajas indudables de éste la continuidad sin invasividad de sus medidas, y su correcto funcionamiento aún durante el ejercicio. El modelo actual incorpora un sistema que sensa y amortigua los defectos achacables a la diferente altura de la mano respecto del torso. Este dispositivo que usa la pletismografía, permite registrar la presión de forma continua a nivel de los dedos por un mecanismo complejo que incluye medidas alternativas en dos dedos diferentes¹³⁵. Casi tan fiable como las medidas invasivas, permite estimar la variabilidad de la PA y estudiar sus mecanismos de control¹³⁶. Además altera menos el descanso nocturno, mejorando la fiabilidad de las determinaciones durante el sueño¹³⁷⁻¹⁴⁰.

Se han comunicado hasta un 10% de casos de mala tolerancia por parte del sujeto^{140,141} debidos fundamentalmente al volumen del registrador, el ruido de hinchado de su bomba impulsora o los trastornos del sueño. Los modelos actuales han demostrado no modificar la atenuación nocturna de la PA¹⁴² y son cada vez mejor tolerados. Otras complicaciones menores de los dispositivos no invasivos incluyen eritema en la zona sobre la que se coloca el manguito, urticaria, reacciones alérgicas a los materiales de los micrófonos y excepcionalmente flebitis¹⁴³.

3.2.- Condiciones del registro

Las condiciones en las que se realizan los registros ambulatorios son de gran importancia por la influencia de las mas diversas circunstancias habituales (trabajo, descanso, sueño, comidas) y no habituales (emociones, discusiones, estrés, ejercicio físico etc) en los niveles de PA, sin olvidar que el mero hecho de llevar el equipo es suficiente para introducir una variable en el comportamiento habitual¹³. Es por ello que deben estandarizarse al máximo las condiciones para poder obtener una buena reproductibilidad y ser comparables entre los diferentes pacientes.

Esta dificultad se ha tratado de obviar mediante diversos métodos. El control en un diario de las actividades y circunstancias en que están tomadas las medidas puede modificar el comportamiento habitual. La hospitalización en ambiente tranquilo, choca frontalmente con la filosofía del registro. Una solución ecléctica puede ser el establecimiento de unas recomendaciones genéricas para los pacientes

que incluyan la realización de sus actividades habituales evitando prácticas deportivas o situaciones de estrés innecesarias y señalando en un diario muy simplificado las tomas de medicación, horas de trabajo habitual, descanso y sueño.

El mantenimiento de la misma hora de inicio y finalización cuando se realiza mas de un registro en el mismo paciente es necesario para obtener parámetros reproducibles. El cambio de hora puede modificar de forma notoria el perfil de las curvas, aunque no altere los valores medios obtenidos^{144,145}. También debe tenerse en cuenta que los estudios deben hacerse en días de actividad normal del individuo.

Para homogeneizar el análisis de datos, se recomienda por consenso que los periodos a dividir las 24 horas, deben incluir: los periodos diurnos unas 15 ± 2 horas (habitualmente de 7.00am a 10.00pm), y el periodo nocturno 9 ± 2 h. El intervalo entre las medidas no debe ser superior a 15-30 minutos durante el día y 20-30 minutos durante la noche, no debiéndose realizar registros con intervalos superiores a 30 minutos que pueden proporcionar resultados imprecisos.

Se ha intentado evaluar la validez de los registros cortos restringidos a una serie de actividades, especialmente en el trabajo, o en ambientes tranquilos de relajación. Las lecturas de PA en el lugar de trabajo se correlacionan mas estrechamente que otras medidas, con algunas de las repercusiones cardiovasculares de la HTA, como la masa ventricular medida mediante ecocardiografía. Sin embargo, también es un hecho de observación la variación existente en las PA de diferentes individuos en diferentes situaciones, desde los que las tienen mas altas

durante la visita clínica, hasta los que las tienen mas elevadas en sus domicilios. Periodos de observación de cuatro horas con dos medidas mínimo por periodo, serían suficientes para obtener medidas representativas¹⁴⁶.

Registros mas cortos, de dos horas, en ambiente tranquilo, repitiendo lecturas cada 8-10 minutos, poseen una buena correlación con las medidas de los obtenidos durante el día completo¹⁴⁷, y con la masa del ventrículo izquierdo¹⁴⁸. Se ha comprobado que los niveles medios de PA sistólica y diastólica de las 24 horas y del periodo diurno, se correlacionan estrechamente con los valores obtenidos en un periodo de dos horas de actividad habitual, especialmente en pacientes con HTA borderline-ligera¹⁴⁹, disminuyendo esta correlación cuanto mas elevadas son las cifras de PA.

Estos registros abreviados, aplicables para diagnóstico de pacientes realmente hipertensos, deben reservarse a situaciones en que no se pueda monitorizar el día completo ya que no proporcionan una observación del comportamiento de los niveles de PA en las 24 horas.

3.3.- Validación de monitores

La utilización clínica de los equipos ambulatorios de registro de la PA exige una rigurosa evaluación ya que de los resultados con ellos obtenidos pueden derivarse actuaciones diagnósticas y terapéuticas. Las características que debe

reunir un equipo para su validación no están unificadas, si bien hay dos aproximaciones difundidas, la propuesta por la American Association for the Advance of Medical Instrumentation (AAMI)¹²⁷ y el protocolo de la British Hypertension Society (BHS)¹²⁸.

Las recomendaciones norteamericanas de la AAMI, publicadas en 1987, enfocan fundamentalmente al aparato y su precisión en situación de reposo obviando su empleo ambulatorio e insistiendo en incluir en la validación una comparación con técnica invasiva. Fueron redactadas por los fabricantes y no contemplaban los diferentes diámetros del brazo del sujeto.

Frente a ellas, el protocolo establecido en 1990 por la BHS incluye seis fases diferentes en que se contemplan: I) el entrenamiento del observador con un vídeo elaborado al efecto y bajo la supervisión de un monitor entrenado, seguido de la comprobación del nivel obtenido, II) la variabilidad interdispositivos (3 unidades) antes de su uso clínico, III) el uso clínico cruzado en sí mismo, sobre 85 sujetos, IV) su chequeo posterior a éste para descartar pérdidas de precisión, V) la validación en sí y VI) la emisión del informe. Se le han achacado defectos tales como no considerar la posición del sujeto durante la medida. Una vez comprobados, la BHS establece cuatro categorías de validación de aparatos que se nombran con las letras A,B,C y D, en orden descendente.

Estos dos protocolos, después de algunas críticas¹⁵⁰ fueron revisados recientemente¹⁵¹.

En su editorial, J.L. Reid¹⁷ hace notar que la revisión del protocolo de la

BHS, habiendo sido redactada por los principales impulsores de la técnica intraarterial de Oxford y a pesar de las críticas que esto suscita¹⁵², no considera necesario el empleo de la técnica invasiva para validar los aparatos. Este autor sugiere que debería terminar la larga y aburrida saga de comunicaciones médicas¹⁵³⁻¹⁵⁹ sobre validación técnica de aparatos y pasar a ser un asunto de incumbencia exclusiva de los fabricantes.

4. EVALUACION DE LOS REGISTROS

La posibilidad de disponer de gran número de medidas de la PA de un mismo sujeto, incita a aplicar múltiples análisis matemáticos que no siempre compensan por su complejidad y lo escaso de su aplicación. Debemos diferenciar los parámetros útiles para uso clínico, que mejoran la información que dan las tomas casuales, de aquellos reservados a fines de investigación.

Los de uso clínico, deben ser uniformes para ser reproducibles y fácilmente comparables, fáciles de obtener y poseer la máxima capacidad de predicción posible. Los segundos admiten una mayor complejidad de análisis.

Aunque aún no se ha alcanzado un consenso para el análisis de los datos, existen unos requerimientos mínimos para la evaluación que incluyen el número de lecturas totales, el número de lecturas erróneas, las medias aritméticas de presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), y frecuencia cardiaca (FC) en 24 horas, y una definición precisa de los periodos de día y noche.

4.1.- Morfología de la curva

La representación gráfica de las lecturas de las 24 horas nos ofrece per se una orientación inicial de la información que podremos obtener aplicando técnicas

de análisis a los datos. Podemos detectar medidas erróneas o periodos horarios poco fiables, que habrán de ser suprimidos del informe final. Los cambios tensionales bruscos en cualquier sentido (accesos hipertensivos o hipotensivos, espontáneos o inducidos) se aprecian a primera vista de igual forma que las diferencias de nivel de presión entre actividad y sueño (patrón de la curva) que nos puede orientar hacia patologías concretas con alteraciones del patrón normal.

Para seleccionar las medidas a invalidar por artefactos del aparato, el ejercicio físico o el propio paciente, aplicaremos el sentido común eliminando lecturas con valor diastólico superior al sistólico para poner un ejemplo. Se han propuesto algunos criterios¹⁶⁰, pero cada investigador debe responsabilizarse de decidir los de aceptación de lecturas de su propio registro.

Dado el irregular intervalo inter-medidas y la presencia de algunos picos o artefactos, hemos de recurrir a una suavización de las curvas, transformándolas en otras más uniformes mediante el uso de técnicas de "smoothing"¹⁶¹. Por su simplicidad, el método más empleado en clínica es el staircase smoother de "franjas" o "peldaños". Consiste en sustituir los valores por las medias de las medidas obtenidas en periodos de una o dos horas. Otros como los "spline" que sustituyen la variable tiempo por un polinomio cúbico y las transformadas de Fourier para funciones sinusoidales, entrañan una mayor complejidad matemática en su cálculo, no siendo útiles para el uso clínico diario.

4.2.- Nivel de Presión Arterial

4.2.a) Valores medios:

Es el parámetro mas simple y utilizado. Para cualquier periodo que definamos en el estudio, los dispositivos del mercado proporcionan las medias de Presión Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) y Media (PAM). Parámetros como la mediana son medidas no paramétricas para distribuciones no normales, reservadas a registros muy irregulares y tienen poca validez en caso de subdivisiones temporales. Para su mejor estudio, es frecuente que se recurra a la subdivisión del día completo en dos o tres subperiodos. En dos, se separa el día de la noche estableciendo horas de corte según usos locales, aunque en lo posible se busque la uniformidad de los datos. Los estudios que separan en tres distinguen horas de actividad (trabajo), de descanso u ocio y de descanso nocturno o sueño. En cualquier caso siempre debe especificarse las horas de corte.

La MAPA tiende a infravalorar las cifras sistólicas y magnificar las diastólicas, pero, a igual lapso de tiempo, las medias de periodos prolongados poseen una excelente correlación con las de los registros intraarteriales.

Los valores medios de PA obtenidos mediante MAPA se correlacionan positivamente con el daño en órgano diana, siendo los de 24 horas y los del periodo de actividad los de mayor significación. Por ello se prefiere emplear los valores en periodo de actividad cuando se establecen límites para el diagnóstico de HTA. La duración del periodo de sueño puede interferir en los valores cuando se considera

el día completo.

4.2.b) Porcentaje de lecturas superior a un limite preestablecido.

El concepto de carga ("load"), se introduce cuando establecemos un valor arbitrario para averiguar qué porcentaje de las lecturas del estudio lo sobrepasan. La "carga" cardiovascular se correlaciona significativamente con el índice de masa ventricular, el índice auricular izquierdo y el pico de llenado ventricular izquierdo como marcadores de sobrecarga del ventriculo izquierdo¹⁶². Para mejorar su sensibilidad en la valoración del efecto de antihipertensivos, se recurre a la estimación de áreas bajo la curva. Se han propuesto valores máximos tolerables distintos para los subperiodos diurno ($>140/90$) y nocturno ($>120/80$)¹⁶³.

4.3.- Variabilidad

El interés de la estimación de la variabilidad radica en que, a igual nivel de PA, tiene una buena correlación con la presencia de daño cardiovascular¹⁶⁴.

Su valoración se realiza por la desviación típica de las cifras de PAM, aunque puede evaluarse al mismo tiempo para PAS y PAD. Otra aproximación que pretende discriminar mejor es el Índice de Variabilidad Relativo, expresado por el cociente entre la PAM y su desviación típica. Para algunos autores, pierde su valor en MAPA si el intervalo entre medidas es superior a quince minutos¹⁶⁵.

Existen otros modelos matemáticos pendientes de validación que se basan en el análisis de series temporales o de espectro y podrían resultar mas útiles.

4.4.- Ritmo nictemeral

Se representa habitualmente por las medias de las PAS, PAD y PAM de cada periodo, de una o dos horas, en que se subdivide al día, en un gráfico con el tiempo en el eje de abscisas y las PA en el eje de ordenadas, acompañado de sus desviaciones típicas correspondientes. Se aprecia entonces la variación a lo largo del día de los valores según el patrón descrito en el ritmo circadiano. El cociente entre los periodos de actividad y sueño, es la expresión matemática mas utilizada.

Si interesa evaluar el grado de mantenimiento de este ritmo recurriremos a medidas como el cosinor o el análisis de Fourier para representar las tendencias de los diferentes parámetros. Métodos como el de sumas acumulativas, pueden demostrar o cuantificar mejor este ritmo nictemeral¹⁶⁵.

5. VALIDEZ DEL REGISTRO

Hoy día, es evidente que la MAPA proporciona una nueva visión sobre el comportamiento de la PA, que difiere en gran medida del concepto clásico obtenido de las tomas casuales. En cuanto a técnica que busca su lugar adecuado en el uso clínico, la MAPA debe demostrar ventajas frente a las tomas convencionales de PA.

5.1.- Reproducibilidad

Siendo la presión arterial un parámetro altamente variable, es imprescindible que los diferentes métodos de medida de la misma sean reproducibles. A mayor variación en los valores menor será la potencia estadística que pueda obtenerse al tratar de correlacionarlo con cualquier otro parámetro, con una inevitable tendencia a infraestimar la asociación.

La reproducibilidad de la MAPA se ha demostrado en diversos estudios y grupos de población¹⁶⁶⁻¹⁶⁹, analizándose las ventajas que esto aporta para ensayos clínicos¹⁷⁰, o la eficacia de fármacos antihipertensivos¹⁷¹. Como grupo, los valores son reproducibles cuando se practican registros en días diferentes, bien consecutivos, con varias semanas de intervalo¹⁷², o incluso dos años. No solo lo son las medias de las lecturas obtenidas, sino también la amplitud, las diferencias entre la más alta y la más baja de las medidas, el tiempo en que se producen, el patrón

circadiano y el menor valor de la diastólica del estudio^{173, 174}.

Palatini y colaboradores han publicado recientemente los resultados del estudio HARVEST sobre 508 pacientes¹⁷⁵ a los que monitorizaron mediante MAPA en 2 ocasiones separadas por un intervalo de tres meses. Encontraron que la MAPA es efectivamente mas reproducible que las PA casuales y que las tomas repetitivas previamente propuestas, si bien se demuestra una menor reproductibilidad para la PA del periodo noche frente a la de 24h.

Existen, no obstante, diferencias en un porcentaje no despreciable de pacientes. Weber y cols.¹⁶⁶, apreciaron que en un 21% de sujetos normales estudiados, la PAS difería en mas de 10 mm Hg entre dos registros obtenidos en días distintos, y en 35%, las diferencias en la PAD eran superiores a 5 mmHg, pero se apreciaba una menor diferencia en cada medida. Esto es explicable por los cambios en la actividad entre ambos días en los sujetos estudiados, ya que mantenían una actividad ambulatoria normal.

La reproductibilidad de las medidas depende de los valores absolutos de la PA, del intervalo entre medidas y de su número. A cifras mas elevadas corresponden mayores diferencias absolutas entre medidas, de igual modo que a mayor tiempo transcurrido entre ellas la diferencia tiende a aumentar. Sin duda, la correlación es mejor a mayor número de medidas aunque existe un límite superior a partir del cual es difícil incrementar la correlación por el mismo método. Coats¹⁷⁰, observa que para un intervalo de dos meses entre medidas, el coeficiente de

autocorrelación de las medidas clínicas es de 0.59, mientras que en medidas ambulatorias, este coeficiente se incrementaba desde 0.51 cuando se utilizaba una sola medida, hasta 0.83 cuando se practicaban 20 o mas. A partir de 20, no mejoraba la autocorrelación.

Como en las medidas de consulta, al hablar de reproductibilidad hay que tener presente la variación por circunstancias estacionales, registrándose valores mas elevados en los meses fríos que en los cálidos^{176, 177}. En segundo lugar, no debemos olvidar la importancia de la hora a que se inicia el registro, que debe ser la misma para mantener la similitud de morfología de los registros¹⁴⁴.

La MAPA es el método clínico con mayor reproductibilidad, siendo superior a las medidas en la consulta o a las autodeterminaciones domiciliarias¹⁷³.

6. VALOR PRONOSTICO

Mann y cols¹⁷⁸, pioneros en este campo, monitorizaron primero y siguieron despues durante 2 años a 137 pacientes. Catorce de ellos sufrieron accidentes cerebrovasculares en ese periodo. El estudio demostró el superior valor pronóstico de las cifras de PA medidas por MAPA frente las de las tomas de consulta.

La mayor parte de los estudios que analizan el valor pronóstico de la MAPA son de corte transversal. Actualmente, el interés está centrado en algunos estudios prospectivos amplios ya iniciados, de carácter longitudinal, que tratan de corroborar los hallazgos de los transversales. Entre estos hay que mencionar el Europeo OvA (Office versus Ambulatory blood pressure monitoring)¹⁷⁹. El diseño de este estudio cuenta con dos ramas principales: OvA1 seguirá prospectivamente a unos dos mil pacientes en tratamiento durante cinco años. En el futuro, OvA2 incorporará pacientes sin tratamiento que se asignarán de forma aleatoria a inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, beta-bloqueantes o calcioantagonistas, siguiéndose durante seis meses en los que se vigilará la presencia y variación de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Despues se incluirán en OvA1.

Perloff y colaboradores¹⁸⁰ en un trabajo seriamente contestado, siguieron durante una media de 5 años a 459 pacientes tratados que habían sido previamente monitorizados mediante MAPA y encontraron una mejor correlación entre la aparición de nuevos eventos cerebrovasculares fatales y no fatales y la MAPA que entre estos y la toma casual. Estos autores introducen el concepto de presión

residual como la diferencia entre la presión hallada y la esperada. Cuando esta presión residual resultó mayor de 10 mmHg para sistólica y 6 mmHg para diastólica, se presentaron mas accidentes cerebrovasculares.

Tambien en fase de desarrollo se encuentran el estudio Syst-Eur para sujetos de mas de 60 años con HTA sistólica¹⁸¹, el APTH (Ambulatory blood Pressure and Treatment of Hypertension) que durante 6 meses valorará los beneficios de tratar de acuerdo con tomas casuales o MAPA¹⁸² y el SAMPLE italiano¹⁸³ cuyo fin es medir si la MAPA es superior a las tomas casuales en determinar la regresión de HVI inducida por seis meses de tratamiento con lisinopril.

6.1.- Repercusiones cardiovasculares.

Un buen número de estudios correlaciona la MAPA con las repercusiones cardiovasculares de la HTA. En todos ellos y de forma constante aunque con mayor o menor diferencia, se aprecia que los parámetros obtenidos son muy superiores a los de las medidas clínicas en la estimación de la presencia de repercusiones cardiovasculares asociadas a la HTA¹⁸⁴.

El estudio de pacientes cuyas cifras de PA en la clínica no se correspondían con las repercusiones cardiovasculares encontradas, demostró que en aquellos con cifras de PA ocasionalmente similares, las repercusiones cardiovasculares estaban en función de las medias del registro ambulatorio^{129, 185}.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ha sido uno de los indicadores mas utilizados por su valor como marcador independiente de riesgo cardiovascular y lo precoz de su aparición. Estimándola según criterios electrocardiográficos y radiológicos, Sokolow y cols.¹⁸⁶, observaron unos coeficientes de correlación mas elevados para las PAS y PAD obtenidas por un equipo semiautomático ambulatorio, que con las tomas de consulta. Los estudios actuales determinan mediante diferentes parámetros ecocardiográficos de masa y función ventricular la HVI. Todos ellos demuestran una correlación superior con la MAPA que con las medidas casuales, especialmente durante la actividad diaria. El índice de masa ventricular calculado según la fórmula de Devereux¹⁸⁷⁻¹⁹¹, el engrosamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo¹⁹², su hipertrofia y/o adaptación concéntrica¹⁹³⁻¹⁹⁵ y parámetros de disfunción diastólica medidos por ECO-Doppler¹⁹⁶ o ventriculograma isotópico¹⁹⁷, se correlacionan claramente mejor con la MAPA que con las tomas clínicas¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Los parámetros derivados de la PAS son habitualmente los que muestran mejores coeficientes de correlación^{201, 202}.

White y colaboradores^{196, 203}, demostraron que en hipertensos esenciales, leves y moderados, la carga cardiovascular descrita por Zachariah²⁰⁴, se correlaciona mejor con el índice de masa de VI que la PAM de 24 horas y mucho mejor que las tomas casuales. Estos hallazgos han sido despues corroborados por otros autores²⁰⁵.

Varios estudios han puesto de manifiesto mediante ecocardiografía la relación existente entre el perfil circadiano de la PA y la masa ventricular izquierda, evidenciando un aumento de la misma en relación a la pérdida o disminución del

descenso nocturno^{206, 207}. Rizzoni y colaboradores confirman los hallazgos de Verdecchia y demuestran que la resistencia vascular mínima, como marcador de daño estructural cardiovascular, está aumentada de manera significativa en pacientes hipertensos non-dippers. Esta resistencia puede medirse en clínica sobre las arterias del antebrazo, empleando un pletismógrafo tras oclusión con manguito de la arteria humeral. Actualmente, se presta atención a los cambios estructurales cardiacos sin aumento de la masa ventricular, como la remodelación por adelgazamiento septal aislado²⁰⁸.

6.2.- Repercusiones extracardiovasculares.

La afectación de órgano diana en la HTA no está circunscrita al corazón. Se han descrito correlaciones interesantes entre los registros de MAPA y patología cerebrovascular o retiniana²⁰⁹ y microalbuminuria como marcador inicial de afectación glomerular. Hasta un 40% de los hipertensos esenciales presentan microalbuminuria. La correlación de los valores obtenidos por MAPA con esta condición es superior a la obtenida con las medidas clínicas en pacientes con HTA limítrofe-ligera²¹⁰ e HTA ligera-moderada²¹¹. En diabéticos insulino dependientes sin HTA, la presencia de microalbuminuria se correlaciona con valores mas elevados de presión arterial en la MAPA. Recientemente, Redón y colaboradores²¹² han observado este mismo efecto en hipertensos esenciales sin daño vascular, en que la microalbuminuria puede considerarse como marcador de un mayor nivel de PA. En este mismo estudio y otro de Bianchi y colaboradores²¹³ se demuestra una

correlación entre la presencia de microalbuminuria y disminución de la caída fisiológica nocturna de la PA (non-dipper).

6.3.- Correlación entre MAPA y técnicas de medida de reactividad en el laboratorio.

En general, si bien no está determinada por razones obvias en condiciones de laboratorio²¹⁴, parece existir una buena correlación entre los valores absolutos de PA alcanzados con los estímulos psíquicos (cálculos aritméticos, vídeo, etc...) y los obtenidos mediante MAPA, muy superior a la que se encuentra en los estímulos físicos (ejercicio, frío, etc.)²¹⁴⁻²¹⁶. Sin embargo, los cambios que experimenta la PA como indicador de su variabilidad carecen de correlación con los valores de la MAPA ni aún cuando los estudios se realizan mediante técnicas invasivas^{217, 218}.

Aunque los valores absolutos de la MAPA son útiles y reproducibles, no sucede lo mismo con las estimaciones de la variabilidad por lo espaciado en el tiempo de las lecturas, que no pueden representarla adecuadamente.

7. APLICACIONES

El empleo progresivo de la MAPA aún no ha proporcionado suficiente información consolidada sobre muchos puntos concretos y gran parte de las observaciones que conocemos siguen pendientes de validación posterior con mayor número de casos. Pese a ello y a su elevado costo, esta técnica se perfila como un método de enorme interés para uso clínico²¹⁹⁻²²¹.

7.1.- Diagnóstico de hipertensión arterial

El diagnóstico de HTA en la clínica atendiendo a los criterios de la OMS o del Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure¹⁰⁵ es sencillo. Basta medir cuidadosamente la PA en dos o tres ocasiones y comprobar si sus valores son superiores a los recomendados. Sin embargo, esta aproximación lleva a diagnosticar como hipertensos a gran número de sujetos que probablemente no lo son, como se demuestra por el hecho de que en grandes ensayos, mediante placebo o espontáneamente, existe una normalización de las cifras tensionales en porcentajes considerables²²² y que, en no pocos, pacientes con HTA ligera permanecen normotensos tras abandonar el tratamiento²²³.

Estudios de MAPA en hipertensos frente a normales, han demostrado una superposición entre los valores medios de PA en ambos grupos, así como en el

porcentaje de registros superiores a las cifras consideradas como normales²²⁴. Al mismo tiempo se aprecia que los valores medios de PA son inferiores a las lecturas clínicas en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos. Tanto la reducción nocturna de presión como la desaparición del fenómeno de bata blanca²²⁵, contribuyen a ello.

A pesar de que aún no existen unos criterios de normalidad firmemente establecidos para las lecturas obtenidas mediante MAPA, se ha demostrado que, de igual forma que con las tomas casuales, el riesgo cardiovascular se incrementa mediante una relación de tipo continuo con el aumento de las cifras obtenidas sin que sea posible establecer un punto de corte cualitativo. Inicialmente se mantenían como cifras normales las mismas consideradas en la clínica, PAD >90 mmHg; PAS >140 ó 160 mmHg según la edad.

Se ha demostrado que los valores obtenidos en sujetos normotensos según criterios clínicos, serán inferiores ya que la MAPA muestra valores inferiores a los medidos en la práctica clínica e incluso en el autocontrol a domicilio. Algunos autores proponen separar los límites de normalidad entre el periodo de actividad y el del sueño, dejando para el primero de ellos el límite de 140/90 y para el segundo 120/80 mm Hg.

Hasta el momento se han desarrollado múltiples intentos para poder establecer las cifras consideradas como límite con referencia a la MAPA, empleando sujetos hiper o normotensos²²⁶⁻²³⁴.

En 1990 Staessen y colaboradores²³⁵ analizaron los resultados de 23 estudios (invasivos, auscultatorios, oscilométricos y mixtos), incluyendo un total de 2.638 sujetos no tratados. A pesar de la gran disparidad entre los valores comunicados, se agruparon los resultados y se calculó la media \pm 2 desviaciones estándar y la media \pm 3 desviaciones estándar de los registros de presión de 24 horas, de los periodos diurno y del nocturno (tabla). Obviamente, estos límites superiores de normalidad no representan criterios definitivos para separar normotensos de hipertensos pero por el momento, pueden utilizarse como hipótesis de trabajo para definir "probable hipertensión" los siguientes valores: 139/87 mmHg para las 24 horas, 146/91 mm Hg para el periodo diurno y 127/79 mmHg para el periodo noche.

Metaanálisis de Staessen

	24 horas	día	noche
Número de estudios incluidos	21	19	18
Número de sujetos	3414	3226	2395
Límite de hipotensión en mm Hg	97/57	101/61	86/48
Hipertensión probable en mmHg	139/87	146/91	127/79
Hipertensión definida	149/94	157/99	137/87

Valores de referencia basados en media + 2DS y media + 3DS en varios estudios

O'Brien y Murphy estudiando 815 sujetos sanos de entre 17 y 80 años, trabajadores del Allied Irish Bank²³⁶, consideraron para definir los valores superiores de referencia tanto la desviación estándar como el percentil 95.

Basándose en la media \pm 2 SD, los límites superiores obtenidos fueron de 139/87, 147/94 y 127/76 mmHg para los periodos de 24 horas, día y noche respectivamente. Cuando se empleó el percentil 95, los valores fueron claramente inferiores (134/84, 143/91 y 123/75 mmHg).

Los resultados de una base de datos con 7069 sujetos²³⁷, demostraron que entre una quinta y mas de una tercera parte de los hipertensos presentaban valores ambulatorios normales atendiendo al criterio de inferioridad del percentil 95. Este solapamiento entre normo e hipertensos en lo que se refiere a datos ambulatorios, disminuía al aumentar las cifras de lecturas casuales o la repetición de valores anómalos en estas. Aún se precisan estudios amplios prospectivos en una zona geográfica concreta para establecer la normalidad en MAPA. El estudio PAMELA desarrollado en el área de Monza para comparar valores casuales, domiciliarios y ambulatorios (en 24 horas, día y noche)²³⁸ busca valores de referencia relacionados con edad y sexo.

Zachariah y cols²³⁹ realizaron un estudio estratificado por décadas, desde los 20 a los 80 años no apreciando incremento de los valores de PAS y PAD con la edad hasta la última década en lo que a la sistólica se refiere, mientras que para la diastólica existe un ligero incremento que se reduce en la década de los setenta.

Otro parámetro para definir los valores de normalidad es el porcentaje de lecturas superiores a unos límites preestablecidos, ya comentado. El porcentaje de lecturas durante todo el día superiores a los valores considerados como normales

(>140/90 mmHg) se encuentra alrededor del 15%^{13, 240}, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden presentar hasta un 25%; por tanto, un límite del 30% para definir normalidad puede utilizarse como punto de partida¹³¹. Si se consideran por separado los periodos de actividad y sueño y se les aplica distintos niveles de normalidad (>140/90 en actividad, >120/80 en sueño) se considerará normal que el porcentaje de registros superiores a estos límites no sea superior al 50% de las cifras >[>140/90 mmHg en el día y 50% de cifras >120/80 durante el sueño].

Las indicaciones del registro ambulatorio de PA en el diagnóstico de la HTA se resumen en la siguiente **tabla**:

Posibles usos diagnósticos de la MAPA

HTA límite con afectación de órgano diana
Evaluación de fracasos de tratamiento antihipertensivo
Hipotensiones inducidas por medicación
Hipertensión de bata blanca
HTA moderada o severa de larga evolución sin repercusión en órgano diana.
Pacientes con gran variación en los valores de PA
Discrepancia entre valores clínicos y ambulatorios
Sospecha de hipotensión o hipertensión episódicas
Disfunción autonómica
Evaluación de sujetos con ángor o congestión pulmonar nocturna
Hipersensibilidad del seno carotídeo o síndrome de marcapasos (con Holter)

En cualquier caso, las definiciones de normalidad no dejan de ser límites convencionales como ocurre con los de las tomas clínicas, y no podemos olvidar que en la consideración del paciente hipertenso los valores de PA son un elemento mas pero no el único para considerar los aspectos relacionados con la indicación del tratamiento a realizar y la asignación de un pronóstico.

7.2.- Diagnóstico de situaciones especiales de hipertensión arterial

La MAPA puede resultar útil en el diagnóstico de ciertas situaciones de HTA como son las asociadas al feocromocitoma, pudiéndose registrar los picos producidos por la secreción episódica de catecolaminas, o aquellas que cursan con un componente ortostático, propias de neuropatías autonómicas, primarias o secundarias.

Un aspecto debatido ha sido la posibilidad de diferenciar las HTA esenciales de las secundarias en base a la abolición del patrón nictemeral de la PA^{103, 241}. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo en este extremo, y se sugiere que el menor ritmo nictemeral observado en hipertensiones secundarias pudiera ser función de una mayor severidad de la HTA.

En cuanto a la hipertensión sistólica aislada del anciano, su significación pronóstica está siendo actualmente evaluada mediante MAPA en el estudio Syst-Eur. Recientemente²⁴² se publicaron resultados preliminares de la fase placebo

demostrando que existe una clara correlación entre el nivel de PAS y la HVI medida mediante electrocardiografía ($SV_1 + RV_5$)

7.3.- Diagnóstico de hipertensión de bata blanca

La HBB, aunque reconocida durante muchos años, ha recobrado interés tras la introducción de los registros ambulatorios.

Su frecuencia puede alcanzar hasta un 21% de los pacientes con HTA ligera (PAD 90-104 mmHg) y 5% de HTA moderada (PAD 105-114 mmHg)^{120,243, 244}. Su origen no está esclarecido, pero la persistencia en el tiempo, la ausencia de relación con diversos parámetros psicológicos de personalidad, ansiedad, etcétera..., la no relación con la reactividad puesta de manifiesto con distintos tests de laboratorio de stress físico o mental, ha llevado a considerar que se trata de una reacción de conducta adquirida²⁴⁵.

Esta variación por el distinto grado de reacción de alarma en cada individuo explica parte de la discordancia existente, en algunos pacientes, entre lo elevado de sus cifras tensionales y lo escaso de sus repercusiones orgánicas y su morbilidad cardiovascular en el tiempo. Su importancia es evidente; por ella estamos diagnosticando y tratando como hipertensos un elevado número de pacientes que no lo son, o que no se benefician de un tratamiento antihipertensivo a largo plazo. Sin embargo, existen datos que aportan complejidad al problema. Hipertensos con mayor reacción de alarma, parecen representar un subgrupo de mayor riesgo de

sufrir infarto de miocardio y enfermedades cardiovasculares en general (Alderman, 1989). En este mismo sentido, en el estudio Tecumseh los pacientes con HBB tienen mayor riesgo en desarrollar hipertensión mantenida, presentan antecedentes personales de hipertensión, sobrepeso y niveles de triglicéridos, colesterol-HDL e insulina basal mas elevados que la población normal y cercanos al perfil encontrado en los hipertensos del mismo estudio^{246, 247}.

Aunque estas observaciones son provocadoras, necesitan una comprobación posterior en amplios estudios de seguimiento, dada su trascendencia²⁴⁸. Mientras tanto, estos pacientes deberían recibir unas recomendaciones higiénico-dietéticas y ser seguidos de forma regular.

A pesar del establecimiento de estas recomendaciones, la controversia sobre la significación pronóstica de la reacción de alarma continúa hoy día. En un estudio de 204 pacientes hipertensos con efecto de bata blanca, Gosse et al²⁴⁹ encuentran que la elevación tensional en consulta no se correlaciona (a igual nivel de PA de 24h) con la masa ventricular izquierda estimada mediante ecocardiografía modo M y concluyen que la HBB es una condición benigna. En contraposición a ellos, Weber y cols²⁵⁰. pareando pacientes HBB con normo e hipertensos según su nivel de PA casual o de 24 horas, encuentran diferencias metabólicas, neuroendocrinas y cardiacas entre los HBB que les llevan a concluir que estos pacientes deben ser considerados como verdaderos hipertensos. Profundizando en el estudio de los cambios cardiacos en pacientes con HBB, Kuwajima¹²² identifica en estos pacientes disfunción diastólica de ventrículo izquierdo con función sistólica

conservada.

Probablemente estos diferentes puntos de vista obedezcan a la suma de falta de criterios homogéneos tanto en la definición de HBB como en la de HTA misma.

7.4.- Reconocimiento de pacientes sin ritmo nictemeral

La MAPA ha puesto de manifiesto desde sus inicios la existencia entre los hipertensos de un grupo en que el descenso fisiológico nocturno de la PA no se produce o es muy escaso "non dippers" en contraposición con el resto de hipertensos que sí lo poseen ("dippers"). Esta peculiaridad podría encerrar cierta relevancia clínica.

La PA desciende durante el periodo de descanso y sueño alrededor de un 20% en el 90% de los sujetos normotensos y en el 70% de los hipertensos. Entre hipertensos, la ausencia de ritmo nictemeral se ha descrito en diversas situaciones como: raza negra²⁵¹, edad avanzada¹⁰⁴, insuficiencia renal crónica²⁵², síndrome de apnea del sueño, preeclampsia²⁵³, hipertensión arterial maligna⁷³ o secundaria a la hiperfunción adrenal o toma de corticosteroides^{74,254}. Algunas de estas observaciones podrían explicarse por la influencia de los niveles de PA mas que por una alteración intrínseca de su regulación. Las cifras de PA y la variación nictemeral están correlacionadas de forma que a mayores niveles tensionales,

menor variación. En el mismo sentido podrían interpretarse los datos de Satoh y colaboradores²⁵⁵ que observan la reaparición de ritmo circadiano en pacientes con hiperaldosteronismo primario tras la extirpación del adenoma, pero en ese momento las cifras de PA son significativamente inferiores a las previas.

En sujetos normotensos con insuficiencia cardíaca congestiva²⁵⁶, síndrome de Guillain-Barre²⁵⁷, disfunción autonómica primaria⁷⁹ o secundaria a diabetes o uremia, el ritmo nictemeral está igualmente ausente. De interés resulta una observación²⁵⁸ en la que en pacientes normotensos con diabetes tipo I, la pérdida del ritmo nictemeral estaba asociada a la presencia persistente de microalbuminuria. Este hallazgo podría indicar que el trastorno del ritmo nictemeral de la presión sanguínea podría anteceder a la aparición de HTA, nefropatía o ambos.

Imai y colaboradores⁷³, agrupan las posibles circunstancias capaces de alterar el ritmo nictemeral en dos grandes grupos: a) situaciones con trastornos de los mecanismos que median el ritmo como son la actividad del sistema nervioso autónomo, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la actividad tiroidea, sistema renina-angiotensina y la capacidad excretora renal; b) situaciones en que la elevación tensional debe mantenerse para perfundir adecuadamente los órganos diana mal vascularizados por la patología vascular. Como aproximación a su sistematización puede resultar útil, pero es mucho más necesario conocer más sobre la patogenia de esta situación.

La importancia de estos cambios periódicos de la PA en la génesis de las

repercusiones cardiovasculares que acompañan a la HTA es un aspecto que traspasa los límites de la teoría. La no reducción de los niveles de PA durante el descanso y el sueño puede someter al sistema cardiovascular a una mayor sobrecarga y observaciones preliminares en este sentido parecen confirmar que aquellos pacientes con abolición del ritmo nictemeral presentan mayor HVI que los que la presentan a iguales niveles de PA en actividad¹⁹⁵.

El conocimiento del ritmo nictemeral es una de las aportaciones esenciales de la MAPA en el manejo del enfermo hipertenso.

7.5.- Evaluación de la necesidad de tratamiento antihipertensivo.

De la mano de poder perfilar mejor las cifras habituales de PA y su mejor correlación con las repercusiones cardiovasculares, viene la consecuencia de poder elegir con mayor precisión aquellos pacientes que verdaderamente precisan de un tratamiento farmacológico de la HTA, balanceando la relación costo/beneficio, separándose entre los pacientes con HTA ligera aquellos con cifras de PA esporádicamente elevadas de los que las presentan de forma mantenida²⁵⁹. Sin embargo, hasta que den a conocer sus resultados los estudios multicéntricos en curso, carecemos de una comprobación inequívoca de estas posibles implicaciones.

Mientras tanto, la aplicación del MAPA puede ser útil en dos circunstancias

para decidir la intervención farmacológica. En primer lugar, en hipertensos ligeros sin repercusiones orgánicas, cuando exista discordancia repetitiva entre las cifras de consulta y las de la MAPA²⁶⁰. En segundo lugar, para la hipertensión moderada de larga evolución sin signos de daño en órgano diana. En ambos casos podremos encontrar grupos de pacientes con "hipertensión de bata blanca", en los que el inicio de tratamiento antihipertensivo puede provocar mas riesgos que beneficios.

En su documento de consenso, el Comité Científico de la reunión de 1990 sobre MAPA de la Sociedad Internacional de Hipertensión propuso²⁶¹ emplear el dintel de 135/85 (PAM diurna) para iniciar o intensificar tratamiento antihipertensivo. Si bien no goza de una aceptación unánime, el nivel es aceptado por algunos autores de forma interina hasta que se establezca uno mas fiable en base a los estudios de normalidad actualmente en fase de desarrollo.

Se han propuesto diversas alternativas para emplear MAPA como herramienta de ampliación diagnóstica en HTA. Apple y Stason²⁶² proponen que sujetos con valores de PAD casual entre 90 y 99 mmHg según lectura realizada por una enfermera, se estratifiquen de acuerdo a sus signos de afectación visceral y factores de riesgo cardiovascular. Aquellos con signos de daño en órgano diana deberían iniciar tratamiento antihipertensivo -farmacológico o no- relegando en los restantes la decisión de tratar a los resultados de tomas fuera de la consulta (MAPA o tomas de domicilio)

7.6.- Evaluación de efectividad del tratamiento y de la HTA resistente.

Los periodos de máxima actividad y duración de un antihipertensivo son variables y su repercusión sobre las lecturas clínicas de PA es obvia. Como ejemplo, podemos citar las diferencias observadas por la capacidad antihipertensiva de dos fármacos tan difundidos como el verapamil²⁶³ y el lisinopril²⁶⁴. Mientras que el primero reduce la PA durante el día con escaso efecto sobre los valores nocturnos, el segundo induce una disminución mantenida durante las 24 horas.

Aunque la MAPA se ha utilizado ampliamente en la evaluación de la actividad de los fármacos, son pocos los estudios centrados en su utilidad clínica en el control de la efectividad del tratamiento.

La presencia de HBB en pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo de forma prolongada es mayor de la esperada. Myers encontró que las PA en MAPA inferiores en 20/10 mmHg respectivamente para la sistólica y la diastólica estaban presentes en 52 de 71 hipertensos bajo tratamiento antihipertensivo y, de ellos, en 22 las diferencias eran superiores a 40/20 mmHg. Aunque todas estas diferencias probablemente reflejen no solo la presencia de una reacción de alarma ante la toma de PA, es evidente su trascendencia práctica.

En este mismo sentido cabe señalar las experiencias de Waeber y colaboradores, que realizaron MAPA antes de iniciar un tratamiento antihipertensivo en un grupo de enfermos. Tras un periodo de tratamiento con

cambios de dosificación basados en valores clínicos de PA, volvió a practicarse MAPA. En los pacientes en los que la MAPA inicial obtuvo valores de PAD inferiores a 90 mmHg, la reducción de la PA obtenida fue escasa, mientras que ésta fué evidente en los que presentaban PAD superior a 90 mmHg en la MAPA inicial.

En el 40% de 108 pacientes con insuficiente control clínico de su PA (PAD>95 mmHg durante dos meses con tratamiento farmacológico estable), Redón y cols. encontraron PAD media en MAPA inferior a 90 mmHg y una carga inferior al 30%, valores que pueden ser considerados como buen control. De 25 pacientes que cumplían los criterios de HTA resistente establecidos por Gifford²⁶⁵, 28% se encontraban dentro de la normalidad atendiendo a la MAPA¹⁴⁹. Las características diferenciales que existían entre los pacientes bien controlados y los que realmente tenían cifras de PA elevadas en presencia de tratamiento, se cifraban en la presencia o no de repercusiones orgánicas de su HTA.

Todo ello evidencia que la MAPA puede ser útil en la evaluación del tratamiento antihipertensivo al detectar pacientes que no se beneficiarían de un incremento en el número o dosis de los fármacos, que incluso podría resultar peligroso. Pero otros aspectos que pueden también ser de enorme interés en la evaluación del tratamiento merecen ser resaltados.

Uno de ellos es estimar si la reducción de los niveles de PA se mantiene de forma adecuada a lo largo de 24 horas. Distintos fármacos utilizados poseen cinéticas más o menos definidas, pero en un paciente individual diversos aspectos

de absorción, mecanismos de contraregulación, etc., pueden hacer variar la duración e intensidad de la acción además de si el paciente tiene conservado el descenso nocturno de la PA o no.

Los posibles descensos excesivos de PA por acción de la medicación, son detectados con la MAPA. En enfermos coronarios en que una reducción de la perfusión coronaria puede desencadenar fenómenos isquémicos, este hecho puede ser trascendental.

Es por todo ello que en la evaluación de la efectividad de un tratamiento antihipertensivo la MAPA puede ser de ayuda. Actualmente, sería recomendable la realización de MAPA en pacientes en tratamiento en las siguientes circunstancias:

- * Pacientes con HTA resistente
- * Pacientes con PAD clínica persistentemente superior a 95 mmHg pese a un tratamiento adecuado en los que no se identifiquen repercusiones viscerales de su HTA
- * Pacientes con riesgo severo ante descensos nocturnos excesivos de PA como son los portadores de cardiopatía isquémica y/o hipertrofia ventricular izquierda severa.
- * Pacientes con efectos secundarios no claramente explicados a diversos fármacos antihipertensivos.

En este contexto, es fundamental que el paciente no modifique las horas en

que habitualmente toma la medicación y que las señale en el momento de retirar el monitor. La simple visualización del trazado nos revelará si existe uniformidad en las lecturas o si, por el contrario, existen descensos bruscos excesivos o periodos del día sin control de las cifras tensionales. La estimación cuantitativa de las PA medias y la carga para estimar la eficacia del control, choca con la dificultad de que no existe un consenso actual sobre buen o mal control. Ante la falta de criterios aceptados, cada grupo de trabajo emplea los propios. Puede, por ejemplo, evaluarse un control como aceptable si las PAS y PAD medias de 24 horas bajan de 140/85, con valores de "carga" menores del 30%. Para alcanzar estos objetivos, es imprescindible reducir los valores de PA de manera equilibrada durante las 24 horas.

7.7.- Evaluación de fármacos en ensayos clínicos.

Múltiples estudios transversales han demostrado la mejor correlación entre los valores obtenidos mediante MAPA y el daño en órgano diana, que entre este y las tomas casuales.

En la valoración de fármacos hipotensores existen múltiples factores contundentes que tienen que obviarse para que los resultados obtenidos sean válidos. La MAPA ofrece peculiaridades que permiten realizarlos con menos margen de error, necesitando menos número de pacientes y permitiendo estudiar diversos aspectos relacionados con la duración de acción de los fármacos. Sin

embargo, aunque ya existe experiencia en la aplicación de la MAPA en este aspecto, hay facetas sobre las que no existe coincidencia absoluta.

La alta reproductibilidad en el tiempo demostrada por la MAPA es una cualidad providencial para su uso en ensayos terapéuticos. La práctica ausencia de efecto placebo es un aspecto positivo. Diversos estudios han comprobado que la administración de un placebo no modifica los valores obtenidos salvo en las primeras horas de la monitorización en que el paciente está menos familiarizado con el equipo. La posibilidad de que ocurra lo contrario en algunos pacientes, niveles mas elevados, por un fenómeno de reacción ante la exploración es un aspecto posible y que no debe descartarse a priori.

7.7.a) Selección de pacientes

La inclusión en un ensayo de pacientes con hipertensión "no confirmada", puede hacer disminuir la respuesta hipotensora que se valora, y deberá considerarse que los pacientes en un ensayo clínico deberán tener cifras medias del día completo superiores a 140/90 mmHg, valor arbitrario que se mantiene por el momento como límite, o bien, como proponen otros autores, al menos un 50% de lecturas superiores a 140/90 mmHg en actividad y mas del 50% de lecturas durante el sueño superiores a 120/80 mmHg¹⁶³. Estos valores son los que se consideran límite al considerar dos desviaciones típicas de los porcentajes obtenidos en normales. En un estudio realizado con diltiacem²⁶⁶ los pacientes que iniciaron tratamiento según medidas clínicas, pero que no cumplían criterios de HTA en la MAPA, no presentaban respuesta al tratamiento al compararlos con el resto.

7.7. b) Tamaño de la muestra

Dada la ausencia de efecto placebo y la escasa variación entre las desviaciones típicas de las medidas de todo el día antes y después del tratamiento, es suficiente con un tercio de los pacientes necesarios para demostrar significación estadística en estudios convencionales²⁶⁷. Coats y colaboradores²⁶⁸ demuestran que para comprobar una diferencia de 5 mmHg en la PAD, utilizando un mínimo de 20 lecturas diarias, se necesitan una cuarta parte de los pacientes necesarios para demostrar esa misma diferencia mediante medidas clínicas.

7.7. c) Evaluación de la respuesta

Puede hacerse comparando las medias de la PAS, PAD y PAM del día completo o por periodos predeterminados, o la disminución del por cien de lecturas superiores a los límites preestablecidos.

La comparación de medias tropieza con la dificultad de que al ser la desviación típica excesivamente grande por el gran número de lecturas que la componen, necesita un mayor número de pacientes para ser significativa, por lo que aunque se utiliza en la descripción de resultados, no es la mejor forma de evaluarlos.

White propone unos criterios basados en la reducción de la carga (porcien de lecturas elevadas). Define como respuesta excelente, la reducción de más del 90% de ellas, respuesta parcial con reducciones de entre el 50 y el 90% y finalmente, respuesta inefectiva si solo se produce una reducción en el 50% de las lecturas elevadas.

La comparación de los perfiles permite valorar la reducción hora a hora y evaluar la duración de la respuesta hipotensora, aunque posee el inconveniente de tener que realizar análisis de varianza horariamente. Esto puede corregirse de alguna manera agrupando los valores en periodos de dos horas, doce periodos en total, cada uno de los cuales tiene entre 4 y 8 lecturas, calculándose el decremento para cada periodo o utilizando análisis de varianza de dos vías que permite estudiar las diferencias entre las curvas obtenidas en los registros. Si las curvas son paralelas tras una "suavización" de las mismas, cabe pensar que el tratamiento es efectivo durante las 24 horas.

La carga introducida como el porcentaje de lecturas superiores a 140/90 durante la actividad y 120/80 durante el sueño, oscila entre el 0 y el 100%. Para poder evaluar la respuesta hipotensora en pacientes que tienen un 100% de carga, se recurre a medir reducciones en el área bajo la curva de presión inducidas por el fármaco en cuestión. Esta aproximación, contrariamente a la de carga de la que deriva, carece de valor límite superior y permite una cuantificación mas precisa del efecto antihipertensivo de cualquier sustancia, disfrutando de las propiedades pronósticas de la carga.

Diversos estudios han demostrado cómo el número de dosis a lo largo del día puede ser determinante en la respuesta hipotensora e indicarnos un buen grado de respuesta clínica sin que exista una eficacia durante las 24 horas²⁶⁹⁻²⁷¹. La falta de paralelismo en las gráficas es un buen indicador de éste fenómeno. Algunos autores proponen que para analizar la duración de la acción debe considerarse solo a los pacientes con buena respuesta, con el fin de evaluar la presencia o no de

efecto prolongado²⁷².

Los ensayos actuales evalúan el cociente valle-pico 'trough:peak' (T:P) para determinar las características farmacodinámicas y el efecto hemodinámico real de la sustancia²⁷³. Aplicado a agentes antihipertensivos, este cociente informa sobre el mantenimiento del efecto durante el intervalo entre tomas. Normalmente se expresa como un porcentaje relacionado a la reducción relativa de PA obtenida por el fármaco en el momento de su mayor efecto. La Food and Drug Administration (FDA) recomienda que el cociente T:P sea de al menos un 50%, si bien aún faltan criterios uniformes para definir los momentos pico y valle en MAPA. Asumiendo que se mida de forma adecuada, el cociente T:P constituye un índice útil para determinar la solidez de la respuesta antihipertensiva a un fármaco concreto y también para establecer el mejor intervalo entre tomas. Su empleo se difunde actualmente, utilizándose tanto en estudios farmacológicos simples como en comparativos²⁷⁴⁻²⁷⁶.

Para obtener el máximo rendimiento de la MAPA, es preciso observar diversos detalles ya comentados como son la uniformidad en las horas de inicio y finalización del registro¹⁴⁴, en la toma de fármacos y en obviar grandes diferencias en el tiempo para evitar el efecto de los cambios en la temperatura ambiente.

8. VENTAJAS Y LIMITACIONES

La tendencia descendente de morbimortalidad cardiovascular y los resultados de gran número de ensayos clínicos, despejan cualquier duda sobre la eficacia y rentabilidad del diagnóstico y tratamiento de la HTA. Estos procesos, sin embargo, producen costos que se han ido incrementando tanto por la inclusión de personas con niveles cada vez mas bajos de PA como por el elevado precio de los nuevos fármacos antihipertensivos.

La MAPA permite apreciar con mayor certeza los niveles de la PA, facilitando al médico la elección de los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento antihipertensivo y elegir de entre éstos fármacos el que pueda ser mas adecuado. Además, es un instrumento útil en investigación clínica y en evaluación de nuevos agentes hipotensores.

Su costo en tiempo y dinero, así como la interferencia en la vida cotidiana del paciente sometido a MAPA limitan actualmente la difusión de su uso, pero sin duda resulta de gran utilidad en aquellos centros con dedicación al estudio de pacientes hipertensos. Los constantes avances técnicos que proporcionen equipos cada vez mas precisos y de mayor comodidad para los pacientes, facilitarán la difusión de la técnica que contribuirá al mejor conocimiento y esclarecimiento de gran parte de las dudas que hoy se tienen planteadas.

La MAPA constituye un procedimiento diagnóstico potencialmente rentable en circunstancias apropiadas, fundamentalmente cuando se extrema el cuidado en la precisión del dispositivo y el análisis de los datos de él obtenidos.

9. EXPERIENCIA PERSONAL EN MAPA

Con motivo de la realización de esta Tesis Doctoral, he colaborado durante los últimos cuatro años con la Unidad de HTA y Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío en diferentes trabajos sobre monitorización no invasiva. Fruto de esta colaboración, se han comunicado y publicado varios estudios^{277,278,279} que analizan diferentes aspectos de la MAPA y mas concretamente, aquellos que se refieren a valoración de la eficacia del tratamiento hipotensor y el estudio de los perfiles horarios en diferentes situaciones.

Fruto de este interés en el analisis del ritmo circadiano de la PA, se ha publicado recientemente en el International Journal of Cardiology un trabajo²⁷⁷ que valora mediante MAPA los diferentes niveles de PA durante los periodos de actividad laboral, descanso y sueño, en un colectivo de profesionales que realiza una actividad sedentaria pero sometida a estrés. Su finalidad fue identificar diferencias entre cada uno de estos periodos y analizar las variables que intervieran en ellas.

Este estudio se realizó en sesenta y dos médicos pertenecientes a diferentes servicios del Hospital, que se declararon normotensos y aceptaron voluntariamente su participación. Los sujetos incluidos no recibían fármacos capaces de alterar los niveles e PA o su ritmo circadiano. Todos ellos respondieron a un cuestionario que incluía datos de filiación, edad, hábito tabáquico y antecedentes en familiares de

primer grado de HTA, así como una encuesta de personalidad²⁸⁰. Tras pesar y medir a los sujetos, se calculó su índice de masa corporal (BMI) en base a la fórmula $BMI = \text{peso en Kgrs}/(\text{talla en mts})^2$.

Los registros se tomaron siempre en días laborables pero evitando jornadas en que se suponía un grado de estrés superior al habitual (guardias, intervenciones de gran envergadura o mayor sobrecarga asistencial). El registro comenzaba a las 09.00h y terminaba 24 horas más tarde utilizando un equipo SpaceLabs 90202 que se programó para realizar lecturas cada 20 minutos durante el día (09.00-20.00) y una vez/hora por la noche (sueño) (20.00-09.00). El periodo día se subdividió en mañana (09.00-15.00) y tarde (15.00-20.00) incluyéndose de esta forma toda la actividad laboral de los sujetos en el periodo definido como mañana.

Las características de la población estudiada se resumen en la tabla anexa

Características de la población

	Total	Varones (n=46)	Mujeres (n=16)
Edad (años)	41.0 ± 10.6	41.1 ± 11.2	40.0 ± 9.2
BMI (Kg/m ²)	24.4 ± 3.4	25.3 ± 3.0	22.0 ± 3.4 ^a
Fumadores %	30.6	30.4	31.3
A.F. (%)	21.0	26.1	6.3

Los valores se expresan como media ± desviación estándar
BMI: Índice de masa corporal (Kg/m²).

A.F.: Antecedentes familiares en 1er grado de HTA

a: Varones frente a mujeres: p<0.001.

Se analizaron la presión arterial sistólica y diastólica media de las 24 horas, así como las de cada uno de los tres subperiodos definidos (mañana, tarde y noche),

y tambien el porcentaje de lecturas patológicas tanto para la PAS (>140) como para la PAD (>90). Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

**Presiones ambulatorias medias
en los distintos periodos del estudio y en las 24 horas.**

	Varones (n=46)	Mujeres (n=16)
PAS media (mmHg)	124.3 ± 9.2	114.1 ± 8.7 ^d
PAD media (mmHg)	77.1 ± 6.8	71.2 ± 6.3 ^b
PLP-PAS (%)	15.3 ± 16.5	5.3 ± 9.1 ^b
PLP-PAD (%)	13.9 ± 13.9	6.5 ± 7.8 ^a
PAS m (mmHg)	129.8 ± 10.6	117.1 ± 9.7 ^e
PAD m (mmHg)	83.4 ± 8.0	74.9 ± 7.3 ^c
PAS t (mmHg)	125.7 ± 10.7	116.1 ± 11.5 ^b
PAD t (mmHg)	77.4 ± 8.4	72.3 ± 9.1 ^a
PAS n (mmHg)	116.5 ± 9.9	109.4 ± 7.6 ^a
PAD n (mmHg)	69.9 ± 6.9	67.0 ± 6.1

Los valores se expresan como media±desviación estándar. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PLP: Porcentaje de lecturas patológicas. m: mañana; t: tarde; n: noche.

^ap<0.05 ^bp<0.005 ^cp<0.001 ^dp<0.0005 ^ep<0.0001

Comparando los grupos en función de la variable sexo, encontramos que tanto para la PAS como para la PAD media de las 24 horas así como para cada uno de los subperiodos, los valores hallados fueron significativamente superiores en varones frente a mujeres, salvo la PAD media durante la noche. Estas diferencias fueron muy marcadas y consiguieron una alta significación estadística durante el periodo mañana (de actividad laboral), y tendían a amortiguarse en las lecturas efectuadas durante el sueño. En general, las diferencias de presión arterial entre hombres y mujeres fueron más acusadas para las cifras sistólicas que para las diastólicas. También el porcentaje de lecturas patológicas fue superior en los varones con idéntico predominio de la sistólica.

Tres varones presentaron una PAS media durante las 24h mayor de 140 mmHg, no identificándose PAD de 24h >90 mmHg en ningún caso. Sin embargo, durante el periodo de mañana, seis de los varones presentaron una sistólica media (PASm) superior a 140 mmHg y 9 (todos varones) una diastólica media (PADm) de 90 o mas mmHg. El porcentaje de lecturas patológicas fue superior al 40% para la PAS en 5 y para la PAD en 3 sujetos, todos ellos varones.

En el grupo de varones, los valores de PAS y PAD de mañana eran muy significativamente superiores a la media de valores de PAS y PAD de 24h. ($p < 0.0001$ y $p < 0.001$ respectivamente), en tanto que en el grupo de mujeres no habia diferencias significativas entre los valores de ambos periodos. En ambos grupos las diferencias entre las cifras de PA durante la actividad laboral y el sueño fueron significativas, pero en el grupo de mujeres no había diferencia significativa entre los periodos de mañana y tarde, mientras que los varones presentaban cifras de PADm significativamente superiores a los de PADt ($p < 0.001$).

Estos datos indican que este colectivo de médicos presenta cifras de PA significativamente superiores durante la actividad laboral que durante el resto del día e identifica a un grupo de sujetos aparentemente normotensoso, generalmente varones, que mantienen cifras elevadas de PA durante el periodo de trabajo y cifras normales o límites durante el resto del día.

A pesar de que aún no existe un límite universalmente aceptado para el diagnóstico de HTA basado en registros de MAPA, opinamos que el subgrupo de

médicos identificado con un 40 por ciento o mas de lecturas patológicas, debería ser vigilado de forma estrecha. Esta sugerencia se apoya en el hallazgos de White y cols¹⁹⁶ de que la probabilidad de desarrollar miocardiopatía hipertensiva según criterios ecocardiográficos es muy elevada en estas circunstancias.

HIPOTESIS DE TRABAJO

La toma de la PA casual permite el diagnóstico de la HTA e incluso establecer la severidad de la misma. Sin embargo aporta poca información sobre la variabilidad y el perfil horario de la PA, circunstancia que influye notablemente sobre la presencia y el grado de afectación visceral.

El reconocimiento del ritmo nictemeral ha sido una de las principales aportaciones de la MAPA al estudio del paciente hipertenso. Con ella se ha podido definir la presencia de un patrón característico, que recurre aproximadamente cada 24 horas y que parece estar ligado al ciclo vigilia-sueño.

Las cifras de presión arterial descienden durante el periodo de descanso nocturno alrededor de un 20%, en noventa de cada cien sujetos normales y en el setenta por ciento de los hipertensos. Sin embargo, gracias a la MAPA se ha podido

conocer que existe un grupo de hipertensos en los que este descenso fisiológico nocturno es menor o está ausente "non dippers"⁶⁴.

Aunque todavía no se conoce bien qué mecanismos influyen en la pérdida del descenso nocturno, existen evidencias de que este fenómeno puede tener relevancia clínica, ya que diversos estudios han mostrado que tanto las complicaciones cardiovasculares como renales (microalbuminuria) son más prevalentes en hipertensos non-dippers, probablemente como consecuencia de su exposición durante un tiempo más prolongado a los niveles elevados de PA

Tras comprobar en nuestra experiencia previa el comportamiento día/noche de la PA aplicando la MAPA a un grupo de sujetos normotensos (médicos de un Hospital) y analizar las diferencias entre los diferentes periodos del día, nos sentimos impulsados a realizar un nuevo estudio con el fin de investigar las características del perfil circadiano de la PA en dos situaciones patológicas: la hipertensión esencial y la secundaria, eligiendo como modelo de ésta la que acompaña al Síndrome de Cushing (SC).

El presente trabajo, destinado a optar al grado de Doctor, reúne los objetivos, metodología y resultados del estudio tratando con ello de profundizar en el esclarecimiento de estos conceptos así como aportar nuevos datos que ayuden a dilucidar las controversias actuales en este campo.

OBJETIVOS

1.- Analizar detalladamente el perfil horario de la presión arterial en hipertensos esenciales e hipertensos por síndrome de Cushing (SC).

2.- Comparar las características del perfil nictemeral (dia/noche) en ambas situaciones tanto en el registro de 24 horas como en el de cada uno de los subperiodos analizados.

3.- Ensayar distintos parámetros matemáticos que permitan cuantificar las posibles diferencias de comportamiento.

4.- Evaluar cual de estos parámetros ofrece una mejor sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para HTA por síndrome de Cushing.

MATERIAL Y METODOS

1. Sujetos:

Se seleccionaron para el presente estudio 20 pacientes hipertensos esenciales grados I-II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y 17 pacientes con hipertensión secundaria a síndrome de Cushing .

2. Procedimientos de inclusión:

2.a): Grupo de hipertensión esencial.

Se incluyó en este grupo a los 20 primeros pacientes diagnosticados durante 1994 en la consulta de Hipertensión y Lípidos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, con niveles de hipertensión leve-moderada, sin repercusión visceral.

Se excluyó la presencia de HTA secundaria y de repercusión en órgano diana mediante bioquímica plasmática y urinaria, electrocardiograma, examen de fondo de ojo, radiografía de tórax, ecografía abdominal con especial atención a

siluetas renales, excreción urinaria de catecolaminas y, cuando fue necesario, determinación de actividad de renina plasmática y aldosterona.

2.b): Grupo de hipertensión secundaria:

Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de síndrome de Cushing en la consulta externa del Servicio de Endocrinología entre enero de 1991 y junio de 1994. El diagnóstico de síndrome de Cushing se basó en la presencia de síntomas y signos clínicos característicos y niveles de cortisol libre en orina de 24 horas (CLU) elevados (media de dos determinaciones $>150 \mu\text{grs}/24\text{h}$). El CLU y el cortisol plasmático (CP) se determinaron mediante inmunofluoroensayo (FIA) con kits comerciales (TBX, Abbott, España).

El diagnóstico etiológico se realizó por determinación de niveles de ACTH mediante inmunoradiometría (IRMA) con kits comerciales (Nichols Institute Diagnostics, USA) y pruebas morfológicas (TAC o RMN de silla turca o glándulas suprarrenales) dependiendo de los niveles de ACTH. Las características de este grupo de pacientes, así como sus niveles de CP y CLU se muestran en la **tabla 3**

Ambos grupos estaban compuestos por sujetos de raza blanca, hipertensos de diagnóstico reciente que no recibían ningún fármaco capaz de alterar las medidas de PA o su ritmo circadiano. No había diferencias significativas en cuanto a edad, masa corporal calculada en base al índice de masa corporal calculado según la fórmula $(\text{peso}(\text{Kg})/\text{altura}(\text{m})^2)$ ni en las cifras de PA y frecuencia cardiaca entre

ambos grupos. Todos los sujetos se encontraban en ritmo sinusal estable y no presentaban extrasístolia ventricular frecuente o rachas de taquicardia supraventricular paroxística que pudiesen artefactar las lecturas ambulatorias. En cuanto al sexo, hubo una mayor proporción de mujeres en el grupo de HTA secundaria (14/3 vs 12/8) que alcanzó significación estadística. (tabla 1).

3. Medida de la PA en consulta:

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Británica de Hipertensión, con el paciente en decúbito supino tras un periodo de reposo de 5 minutos en ambiente tranquilo, un observador entrenado determinó el nivel de PA, empleando para ello un esfigmomanómetro calibrado de columna de mercurio. Se emplearon las fases I y V de Korotkoff para identificar valor sistólico y diastólico respectivamente, promediándose los valores de éstos en tres tomas separadas a intervalos de 3 minutos.

Para el diagnóstico del grado de hipertensión arterial se aplicaron los criterios de la OMS de 1978.

4. Monitorización:

A todos los sujetos se les practicó un registro ambulatorio de presión arterial de 24 horas, empleando un monitor no invasivo modelo SpaceLabs-90202 (SpaceLabs Inc. Redmond, Washington) que utiliza el método oscilométrico para sus determinaciones y ha sido previamente validado^{281, 282}. El dispositivo se

programó para realizar lecturas cada 20 minutos durante el día (de 08.00 a 22.00h) y cada 30 minutos durante la noche (de 22.00 a 08.00h).

El brazalete hinchable del dispositivo se colocó en el brazo no dominante, conectándose a la unidad de bombeo y registro mediante un conducto de goma que, recorriendo la espalda, se ocultaba bajo la ropa. La unidad de registro de estado sólido, bomba y batería se alojan conjuntamente en una carcasa cuyo peso aproximado es de 500 grs y que se colgó del cinturón del sujeto.

Antes de comenzar cada estudio, se comprobó la fiabilidad del dispositivo mediante toma simultánea con esfigmomanómetro de columna de mercurio por un observador entrenado, considerando aceptables las discordancias de 5 o menos mmHg entre ambas tomas. Esta comprobación se realizó tres veces consecutivas separadas por un intervalo de tres minutos.

Todos los registros comenzaron entre las 09.00 y las 09.30h y tuvieron una duración de 24 horas, practicándose en un día de actividad normal. Ninguno de los pacientes estuvo hospitalizado durante el periodo de monitorización.

5. Análisis de los datos:

5.a) Selección de lecturas y registros: Se rechazaron por erróneas todas aquellas lecturas que cumplían los siguientes criterios: PAS superior a 270 mmHg o inferior a 70 mmHg; PAD superior a 160 mmHg o inferior a 40 mmHg; PAD mayor que PAS, presión de pulso inferior a 20 mmHg; y lecturas desproporcionadamente distintas a la inmediata anterior o posterior sin incremento

concomitante de la frecuencia cardiaca. Se despreció y repitió de nuevo cualquier registro que tuviese un 20 por ciento o mas de lecturas erróneas. Dado que el dispositivo permite realizar lecturas extraordinarias a voluntad, y con el fin de homogeneizar el número de medidas por registro, se eliminaron antes del análisis todas aquellas iniciadas por el propio sujeto. Se previno a los participantes para que evitasen ejercicios intensos capaces de alterar la PA o su comportamiento circadiano.

5.b) Valores calculados: A partir de los datos del registro, se calcularon: La media de 24 horas y de cada hora de la frecuencia cardiaca (FC) y presiones sistólica y diastólica (PAS y PAD) así como la de los tres periodos de mañana tarde y noche en que se subdividió el día (PASm, PAsT, PASn, PADm, PADt, PADn) definidos como:

mañana: entre las 08.00 y las 15.59h

tarde: entre las 16.00 y las 23.59h

noche: entre las 00.00 y las 07.59h..

6. Parámetros matemáticos ensayados:

Ensayamos nuevos cocientes para estimar la dispersión entre las medias de cada una de las horas y la media de todas las lecturas aceptadas en el periodo de 24 horas. Este cociente de dispersión (CDMH) se definió como la raíz cuadrada del

sumatorio de los cuadrados de las diferencias entre cada media horaria y la media de las 24 horas en relación al número de horas (24 si nos referimos al periodo total)

$$\text{CDMH} = \sqrt{\sum(\text{MH} - \text{M24h})^2/t(\text{horas})}.$$

Donde MH es la media de las medidas de cada hora; M24h, la media de todas las lecturas realizadas durante las 24 horas y t el tiempo expresado en horas. Este cociente de dispersión de medias horarias (CDMH) puede aplicarse tanto a las presiones sistólicas (CDMH-PAS) como a las diastólicas (CDMH-PAD) y a los subperiodos de mañana, tarde o noche.

La **tabla 7** muestra la relación y descripción de los distintos CDMH mencionados para cada uno de los subperiodos.

Ademas, se calcularon las diferencias de dispersión inter-periodos (DIP), restando el CDMH de la noche y la media de los CDMH de mañana y tarde. Este cociente tambien puede calcularse para los valores medios de sistólicas (DIP-PAS) o diastólicas (DIP-PAD).

Para contrastar la capacidad de estos cocientes frente a otros métodos previamente descritos para la cuantificación del ritmo horario, construimos el trazado modificado de las sumas acumulativas de los mismos siguiendo la pauta propuesta por Stanton y colaboradores. Estos trazados modificados se muestran en las figuras 9 y 10. El valor de sumas acumulativas se obtuvo restando de la PA media de 24 horas la de cada una de las medias horarias, sumando el producto de

la diferencia por el tiempo del intervalo a cada uno de los valores precedentes.

7. Análisis estadístico:

Los datos se han evaluado comparando las medias para muestras independientes (t de Student) y el análisis de regresión lineal simple. Para estimar la normalidad de las poblaciones se utilizó el test de Kolmogorow. Los cálculos estadísticos se apoyaron en el empleo del paquete informático RSIGMA.

RESULTADOS

Las medias de presión ambulatoria de 24 horas, tanto sistólicas como diastólicas, fueron similares en ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre ellos en lo referente a las medias de presiones en los periodos de mañana, tarde o noche.

En cuanto al porcentaje de lecturas patológicas definidas como PAS>140 mmHg y PAD>90 mmHg, tampoco entre ambos grupos hubo diferencia significativa ni en el periodo global (24 horas) ni en ninguno de los subperiodos (mañana, tarde o noche) definidos (tabla 5). Sin embargo, en el grupo de SC los niveles de presión eran comparativamente menores durante el día y mayores durante la noche, identificando una abolición del ritmo nictemeral normal que se encontraba conservado en el grupo de hipertensos esenciales (Tablas 4 y 5 figuras 1 y 2).

Las tablas 4, 5 y 6 muestran el comportamiento de las presiones durante el registro ambulatorio, el porcentaje de lecturas patológicas y las esperadas diferencias en las desviaciones estándar durante los distintos periodos.

En la HTA secundaria a SC frente a la HTA esencial, observamos las siguientes diferencias:

1.- Los cocientes de dispersión de presiones sistólicas y diastólicas del periodo global (CDMH-PAS y CDMH-PAD) fueron muy significativamente inferiores en HTA por SC que en HTA esencial (9.84 ± 2.65 vs 15.61 ± 4.16 [$p < 0.00005$] y 10.45 ± 2.73 vs 13.69 ± 3.75 [$p < 0.01$]).

2.- Los CDMH del periodo nocturno, tanto para las presiones sistólicas como para las diastólicas (CDMH-PASn y CDMH-PADn) fueron también muy significativamente inferiores en el grupo de SC frente al de hipertensos esenciales. (11.84 ± 5.15 vs 20.46 ± 6.46 [$p < 0.0001$] y 11.14 ± 4.57 vs 17.82 ± 5.6 [$p < 0.001$] respectivamente)

3.- En el grupo de SC, la dispersión interperiodos fue también menor tanto para valores sistólicos (DIP-PAS) como diastólicos (DIP-PAD) que en el de hipertensos esenciales, (3.61 ± 5.24 vs 8.74 ± 6.21 [$p < 0.05$] y 1.61 ± 5.77 vs 7.38 ± 5.4 [$p < 0.005$], si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística debido al aumento de la desviación estándar de las medias.

De acuerdo con estos datos, calculamos el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la sensibilidad (S_e) y la especificidad (S_p) para pertenecer al grupo de SC según el perfil de la curva de presiones sanguíneas. En este sentido, estableciendo como condiciones $CD-PAS < 12.5$ mmHg; $CD-PASn < 14$ mmHg; o $CD-PADn < 14$ mmHg, los VPP, VPN, S_e y S_p fueron siempre superiores a 0.75. La presencia de una reducción absoluta de la PAS o PAD del día a la noche de 9 o menos mmHg ($RA-PAS$, $RA-PAD < 9$ mmHg) el VPN y la S_e para pertenecer al grupo de HTA por SC era de 0.8, pero el VPP y la S_p no eran aceptables.

Un CDMH para PAS del periodo global de 13 mmHg indicó HTA por SC con una sensibilidad del 93.7% y una especificidad del 75%, y un valor durante la noche inferior a 14.36 ofrecía una sensibilidad de 81.2% y una especificidad del 90% para HTA por SC

Finalmente, la reducción absoluta de porcentaje de lecturas patológicas para sistólicas o diastólicas ($RA-PLPPAS$, $RA-PLPPAD$) no demostró ser un método útil para evaluar las variaciones día/noche del perfil de presión arterial (tabla 9).

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1
Datos generales de las poblaciones

	Hipertensos esenciales(n=20)	Hipertensos por S. Cushing (n=17)
Edad (años)	40.6 ± 12.6	39.5 ±13.4
BMI (Kg/m ²)	26.9 ± 4.4	25.6 ± 3.2
Sexo (V/M)	8/12	3/14 *

BMI: Índice de masa corporal.

Los valores se expresan como media±desviación estándar.

*: p<0.05

Tabla 2
Frecuencia cardiaca

	Hipertensos esenciales (n=20)	Hipertensos por S. Cushing (n=17)
FCM en las 24h	80.75 ± 9.36	88.47 ± 13.37 *
FCM día	84.4 ± 9.59	91.62 ± 13.36
FCM noche	71.90 ± 10.4	80.06 ± 15.93

Datos expresados como medias ± desviación estándar.

FCM = Frecuencia cardiaca media

* = p<0.05.

Tabla 3
Muestra de pacientes con SC

CASO	EDAD	SEXO	DIAG	B.M.I.	CP	ACTH	CLU
1	34	M	AS	24.2	32	Inapr.	1.976
2	58	M	M Hip	26.5	29.1	72.1	862
3	22	M	M Hip	21.3	34.9	54	2.463
4	30	V	M Hip	27.7	24.6	27	718
5	63	M	M Hip	24.6	34.3	27.4	1.761
6	58	M	M Hip	25.3	28	107.6	488
7	28	M	M Hip	30.9	35.6	50	1.180
8	34	M	AS	27.2	33.5	Inapr.	860
9	45	M	HSM	23.3	27	Inapr	396
10	58	M	AS	26.8	40.3	Inapr.	3.000
11	57	M	M Hip	28.6	36	97	294
12	14	V	M Hip	24.1	27	43	1.120
13	51	M	M Hip	27.1	29.1	108.7	244
14	12	V	M Hip	29.2	28.5	42	365
15	32	M	AS	24.2	34	Inapr.	1.762
16	58	M	M Hip	25.3	28	105.2	865
17	18	M	M Hip	26	23	49	651

BMI: Índice de masa corporal (Kg/m²) CP: Cortisol plasmático (µg/ml). CLU: Cortisol en orina de 24h (µg/ml) M Hip: Microadenoma hipofisario
AS: Adenoma suprarrenal. HSM: Hiperplasia suprarrenal macronodular

Tabla 4.

Medias de las presiones ambulatorias en ambas poblaciones

	Hipertensos esenciales (n=20)	HTA por S. de Cushing (n=17)
PAS media de 24h	142.4 ± 8.1	140.1 ± 13.3
PAD media de 24h	90.7 ± 5.2	89.1 ± 12.0
PAS media diurna	145.1 ± 8.1	140.8 ± 14.2
PAD media diurna	93.9 ± 5.6	90.3 ± 12.3
PAS media nocturna	133.3 ± 11.1	137.9 ± 14.9
PAD media nocturna	82.5 ± 8.1	86.3 ± 12.6

Los valores de presión se expresan en mm Hg

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica

Los valores se expresan como media ± dos desviaciones estándar

NO EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE AMBOS GRUPOS

Tabla 5.

CARGA de PA (porcentaje de lecturas patológicas) en ambos grupos

Porcentaje de lecturas patológicas	Hipertensos esenciales(n=20)	HTA por S. de Cushing (n=17)
PAS 24h (%)	53.8 ± 18.5	53.1 ± 30.3
PAD 24h (%)	52.8 ± 14.5	46.5 ± 29.5
PAS diurna (%)	62.4 ± 19.7	56.1 ± 29.8
PAD diurna (%)	61.6 ± 16.7	50.7 ± 29.7
PAS nocturna (%)	31.4 ± 23.9	46.5 ± 36.3
PAD nocturna (%)	29.8 ± 17.9	39.2 ± 34.0

PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Los valores se expresan como media±desviación estándar

p= NS para ninguna de las comparaciones

Tabla 6

Comparación de medias entre las desviaciones estándar obtenidas durante las 24 horas y en cada subperiodo: ('Variabilidad').

	HTA (n=20)	HTA Cushing (n=17)
	DS media	DS media
PAS media 24h	16.25 ± 3.93	12.26 ± 3.19 **
PAS media día	14.22 ± 4.93	11.96 ± 3.39
PAS media noche	15.89 ± 5.39	10.81 ± 2.99 **
PAD media 24h	14.10 ± 3.52	11.72 ± 2.37 *
PAD media día	12.11 ± 4.12	11.61 ± 2.91
PAD media noche	14.40 ± 4.29	9.92 ± 3.09 **

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DS)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

*: p<0.05

** : p< 0.005

Tabla 7**Relacion y descripción de parámetros estudiados**

I) COCIENTES DE DISPERSION DE MEDIAS HORARIAS (CDMH) RESPECTO A LA MEDIA GLOBAL DEL REGISTRO DE 24 O DE CADA SUBPERIODO.

a) CDMH de PAS en el registro de 24 h

$$\text{CDMH-PAS-24 h.} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{SM})^2/t}$$

b) CDMH de PAD en el registro de 24 h.

$$\text{CDMH-PAD-24 h.} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{DM})^2/t}$$

c) CDMH de PAS en el periodo de la mañana (08.00-15.59 h.)

$$\text{CDMH-PASm} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{SM})^2/t}$$

d) CDMH de PAS en el periodo de tarde (16.00-23.59 h.)

$$\text{CDMH -PASt} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{SM})^2/t}$$

e) CDMH de PAS en el periodo de noche (00.00-07.59)

$$\text{CDMH -PASn} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{SM})^2/t}$$

f) CDMH de PAD en el periodo de mañana (08.00-15.59 h.)

$$\text{CDMH -PADm} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{DM})^2/t}$$

g) CDMH de PAD en el periodo de tarde (16.00-23.59 h.)

$$\text{CDMH -PADt} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{DM})^2/t}$$

h) CDMH de PAD en el periodo de noche (00.00-07.59 h.)

$$\text{CDMH -PADn} = \sqrt{\Sigma (\text{MH} - \text{DM})^2/t}$$

donde: MH: media horaria

SM: PAS media del registro de 24 h.

DM: PAD media del registro de 24 h.

t: tiempo en horas (24 en el caso de CDMH-PAS ó PAD-24h y 8 en el caso de los subperiodos mañana, tarde ó noche.)

II) DISPERSION INTERPERIODOS (DIP).

a) DIP para PAS:

$$\text{DIP-PAS} = \text{CDMH-PASn} - (\text{CDMH-PASt} + \text{CDMH-PASn})/2$$

b) DIP para PAD:

$$\text{DIP-PAD} = \text{CDMH-PADn} - (\text{CDMH-PADt} + \text{CDMH-PADn})/2$$

Tabla 8
Resultados obtenidos con los cocientes de dispersión

Cocientes estudiados	HTA esencial (n=20)	HTA por Cushing (n=17)
CDMH-PAS	15.6 ± 4.2	10.2 ± 2.9 ^e
CDMH-PAD	13.7 ± 3.7	10.3 ± 2.7 ^e
CDMH-PAS m	12.3 ± 6.1	8.8 ± 3.5 ^a
CDMH-PAD m	10.8 ± 5.6	9.2 ± 2.9
CDMH-PAS t	11.2 ± 3.8	8.6 ± 2.9 ^a
CDMH-PAD t	10.1 ± 2.4	9.6 ± 4.0
CDMH-PAS n	20.5 ± 6.3	11.8 ± 5.0 ^e
CDMH-PAD n	17.8 ± 5.6	10.9 ± 4.5 ^d
DIP-PAS	8.7 ± 6.2	3.6 ± 5.2 ^b
DIP-PAD	7.4 ± 5.4	1.6 ± 5.6 ^e

Los valores se expresan como media ± desviación estándar

CDMH: Cociente de dispersión de medias horarias. PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica. DP: Dispersión interperiodos. ^ap<0.05; ^bp<0.01; ^cp<0.005; ^dp<0.0005; ^ep<0.0001.

Tabla 9 (1)

Valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad para pertenecer al grupo de HTA por S Cushing mediante distintos métodos valorando las variaciones día/noche de la PA.

(mmHg ó %)	VPP	VPN	S _e	S _p
CDMH-PAS < 12.5	0.75	0.88	0.88	0.75
CDMH-PASn < 14	0.86	0.82	0.77	0.90
CDMH-PADn < 14	0.78	0.84	0.82	0.80
RA-PAS < 9	0.66	0.81	0.82	0.65
RA-PAD < 9	0.63	0.80	0.82	0.60
RA-PLPPAS < 15 %	0.59	0.73	0.76	0.55
RA-PLPPAD < 12 %	0.52	0.64	0.71	0.45

CDMH: Cociente de dispersión de las medias horarias; PASn: presión arterial sistólica de la noche. PADn: presión arterial diastólica de la noche. RA Reducción absoluta. PLPPAD porcentaje de lecturas diastólicas patológicas (>90 mm Hg) PLPPAS porcentaje de lecturas sistólicas patológicas (>140 mmHg)

Tabla 9 (y2)

Valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad para pertenecer al grupo de HTA por S Cushing mediante distintos métodos valorando las variaciones día/noche de la PA.

UN CDMH-PAS-24H. INFERIOR A 12.5 mms Hg.

Predijo HTA secundaria (E. de Cushing) con una

- Sensibilidad del 93.75 %
- Especificidad del 75%.
- Valor predictivo positivo: 0.75
- Valor predictivo negativo: 0.88

UN CDMH-PASn INFERIOR A 14 mms Hg:

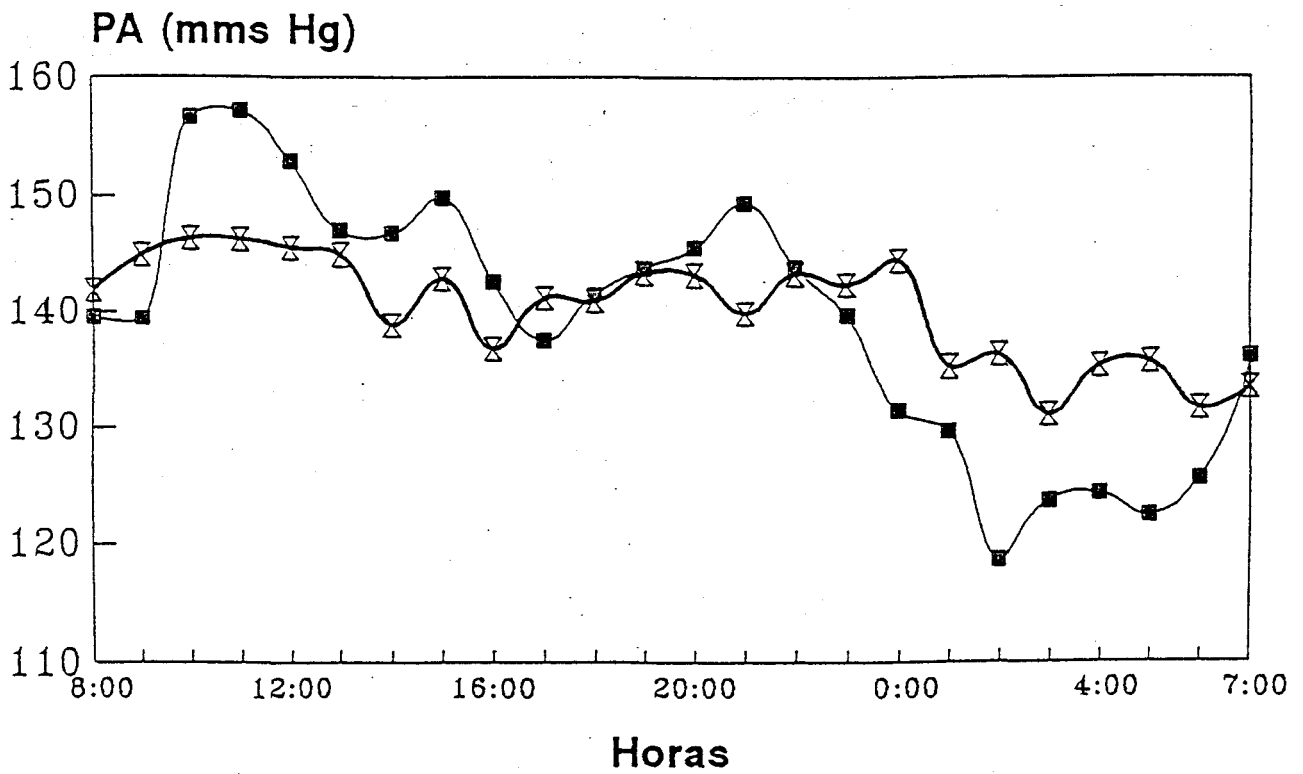
Predijo HTA secundaria (E. de Cushing) con una :

- Sensibilidad de 81.25 %
- Especificidad del 90%
- Valor predictivo positivo: 0.86
- Valor predictivo negativo: 0.82

Figura I

ITMO HORARIO DE LA PRESION ARTERIAL

Presion arterial sistólica

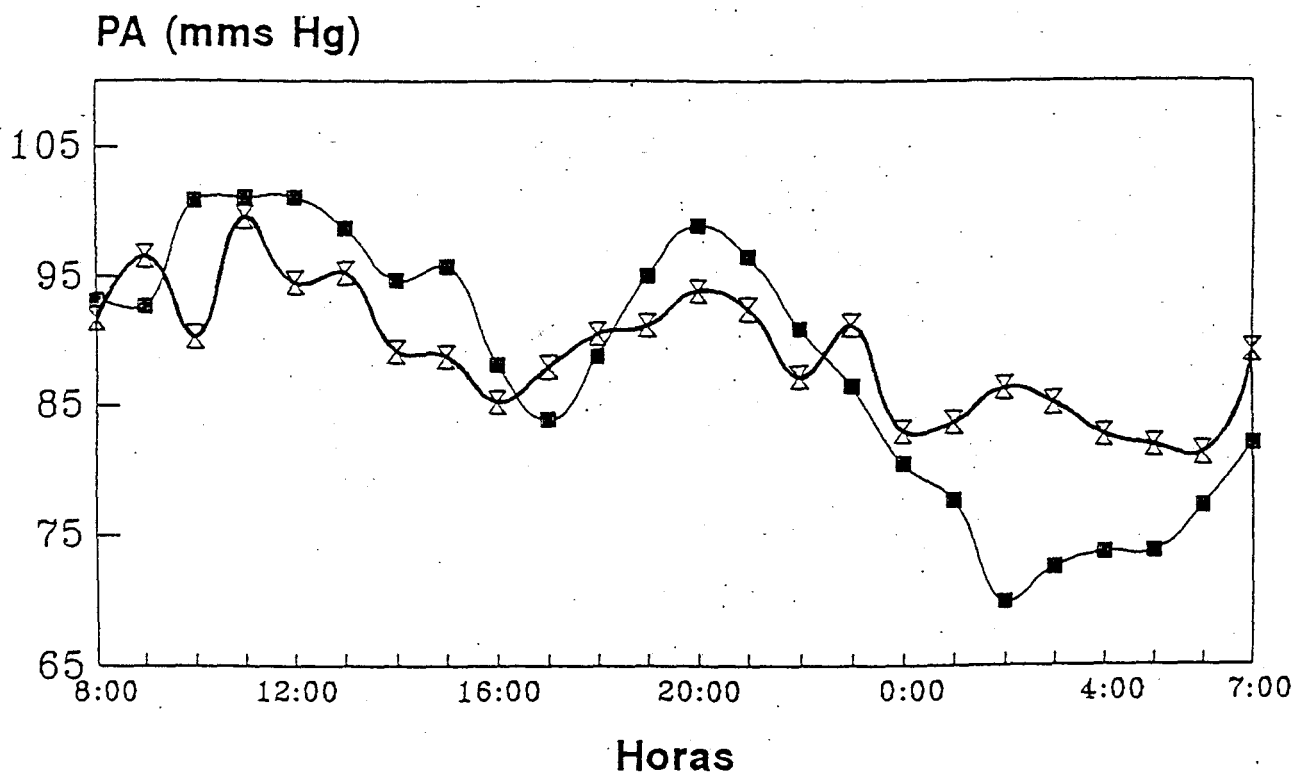


△ E. de Cushing ■ HTA esencial

Figura 2

TMO HORARIO DE LA PRESION ARTERIAL

Presion arterial diastólica

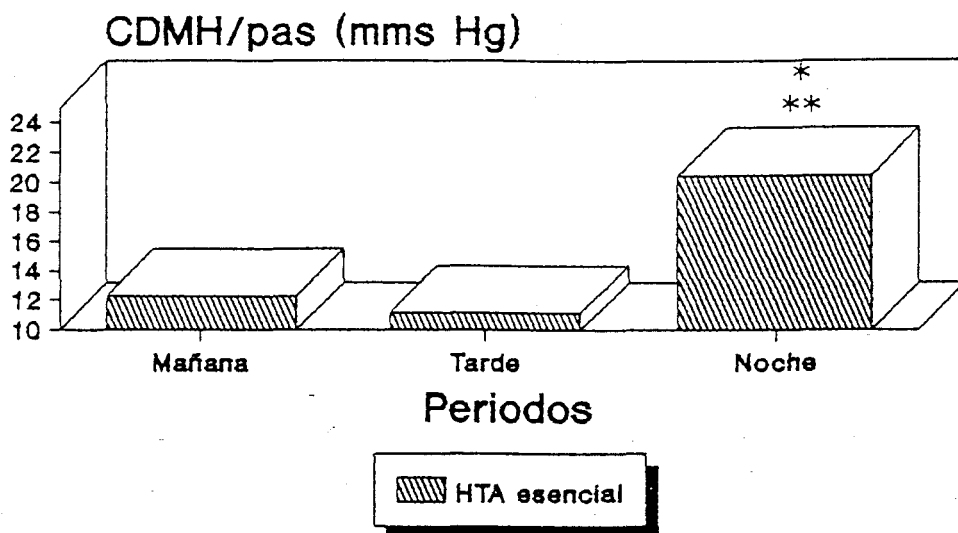


△ E. de Cushing ■ HTA esencial

Figura 3

DIFERENCIAS ENTRE CDMH EN LOS DIFERENTES PERIODOS

Presion arterial sistolica



* : Manana vs Noche $p < 0.0005$

** : Tarde vs Noche $p < 0.00001$

Presion arterial sistolica

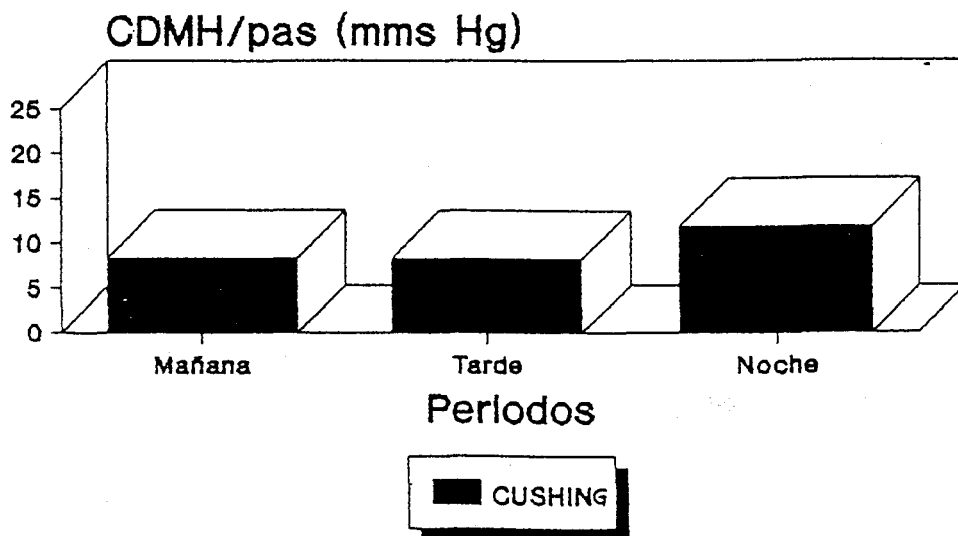
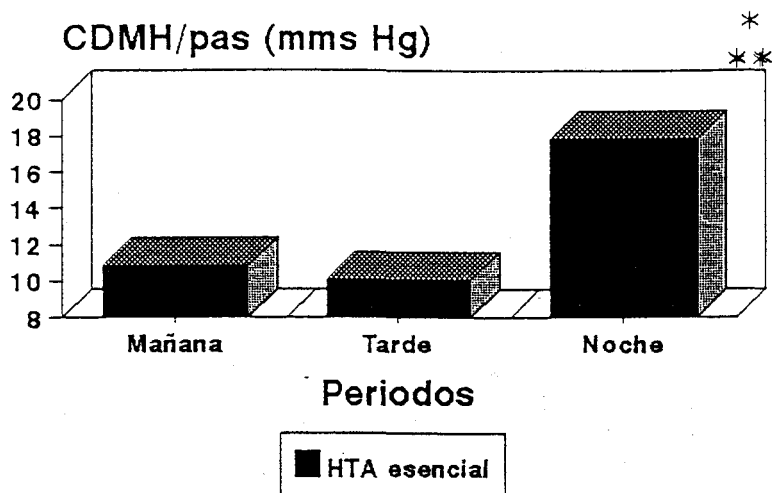


Figura 4

DIFERENCIAS ENTRE CDMH EN LOS DIFERENTES PERIODOS

Presion arterial diastólica



* : Mañana vs Noche $p < 0.0005$

** : Tarde Vs Noche $p < 0.00001$

Presion arterial diastólica

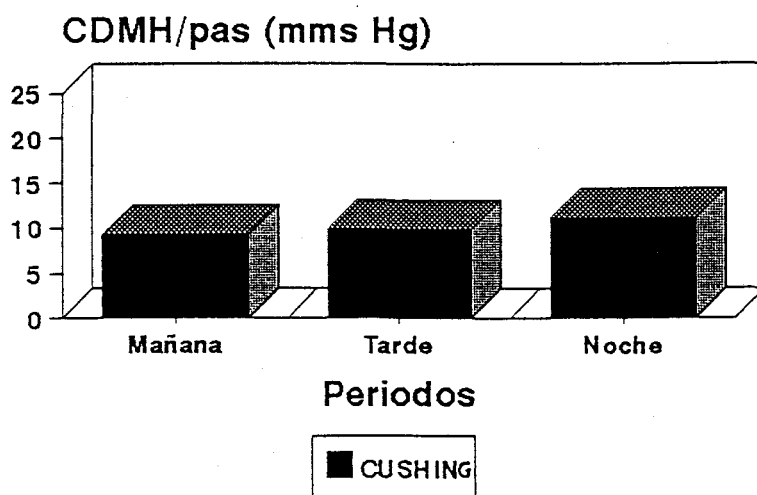
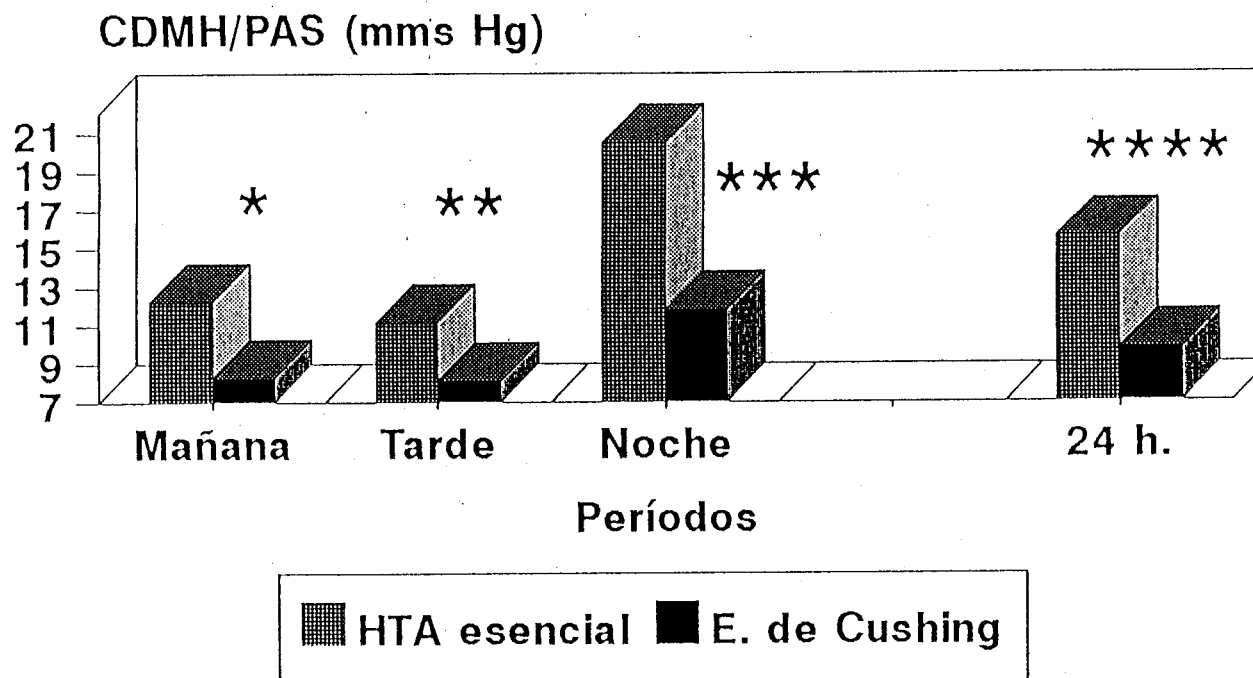


Figura 5

DIFERENCIAS ENTRE CDMH EN LOS DIFERENTES PERIODOS

Presión Arterial Sistólica

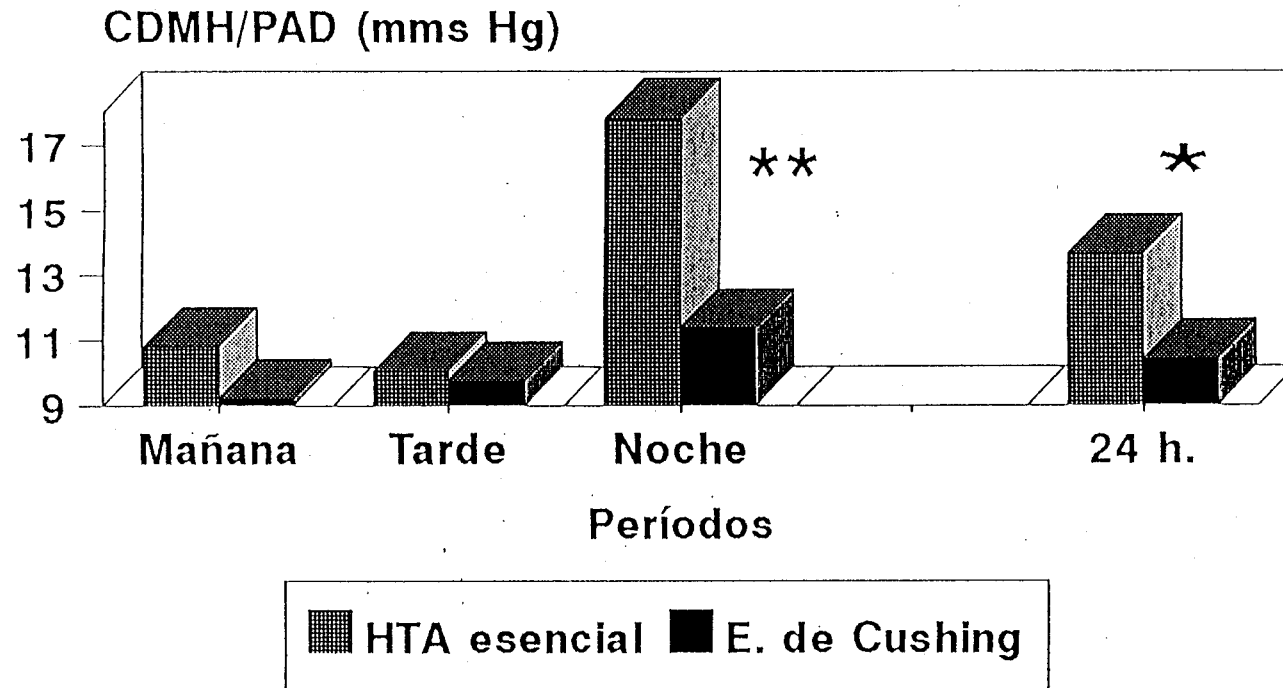


HTA esencial vs E. Cushing: * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.0001$ **** $p < 0.00005$
Comparación entre períodos: HTA esencial (Noche vs Mañana $p < 0.0005$
Noche versus Tarde $p < 0.00001$) E. de Cushing (No diferencias significativas)

Figura 6

DIFERENCIAS ENTRE CDMH EN LOS DIFERENTES PERIODOS

Presión arterial diastólica

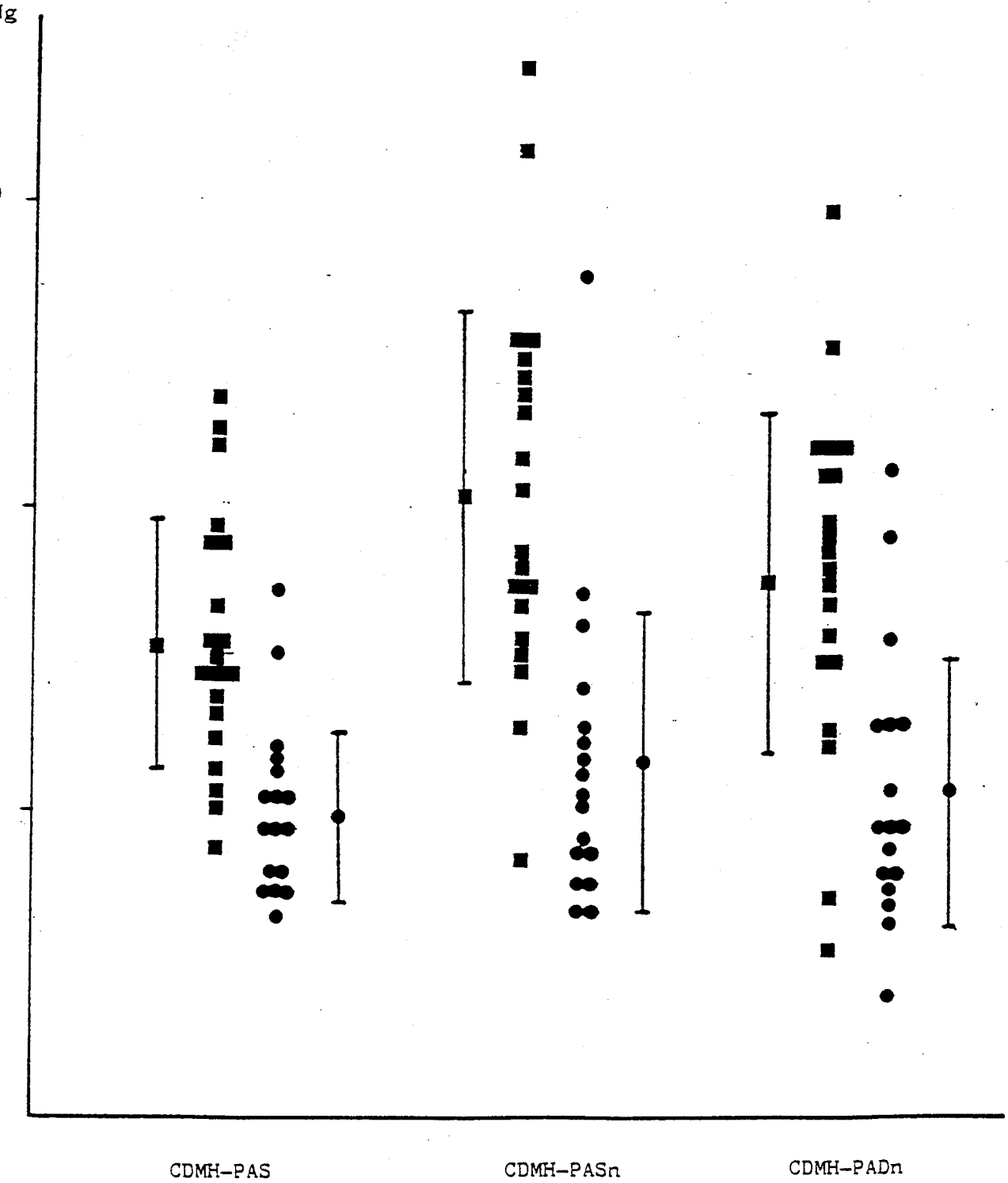


HTA esencial vs E. de Cushing: * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$

Comparación entre períodos: HTA esencial (Noche vs Mañana $p < 0.0005$

Noche vs tarde $p < 0.00001$). E. de Cushing (No diferencias significativas)

Figura 7



Comparación de cocientes de dispersión de PAS de 24h y PAS y PAD del periodo noche entre ambos grupos

- : S. CUSHING
- : HTA ESENCIAL

Figura 8

Dispersión inter-períodos (DIP)

CDMH de la noche menos la media de mañana y tarde)

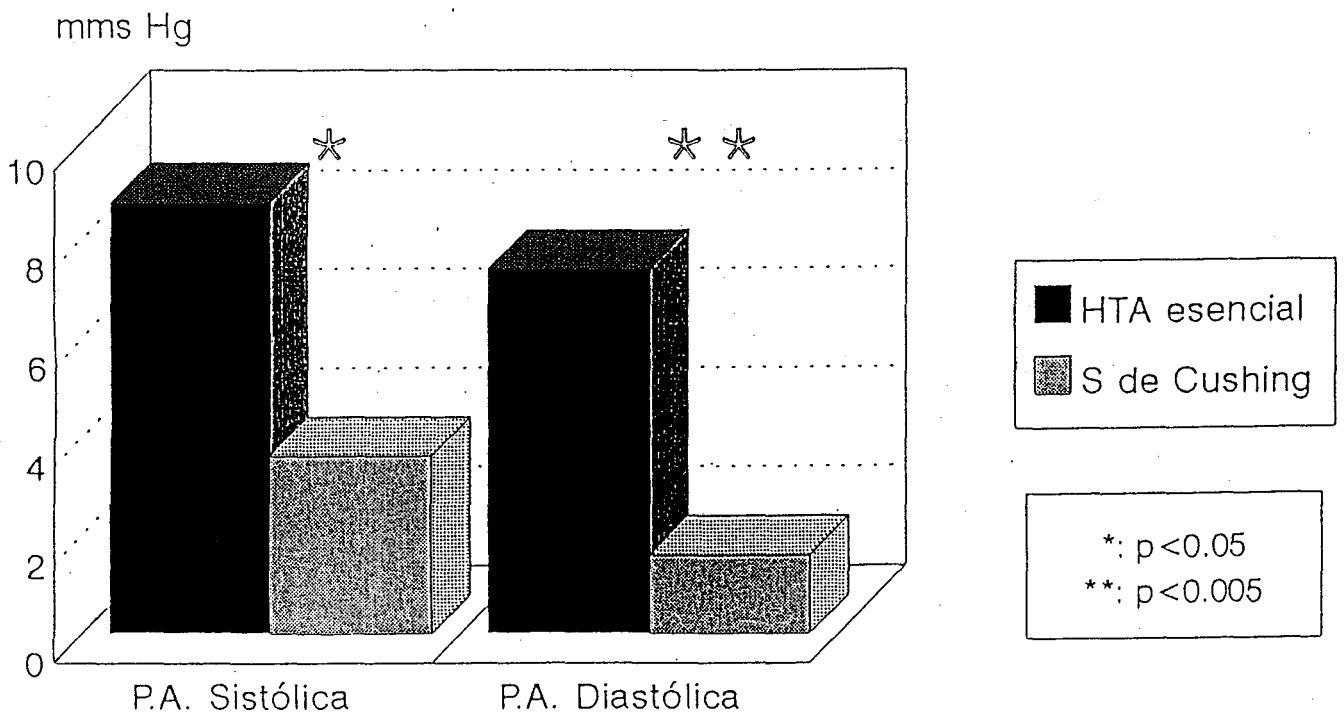
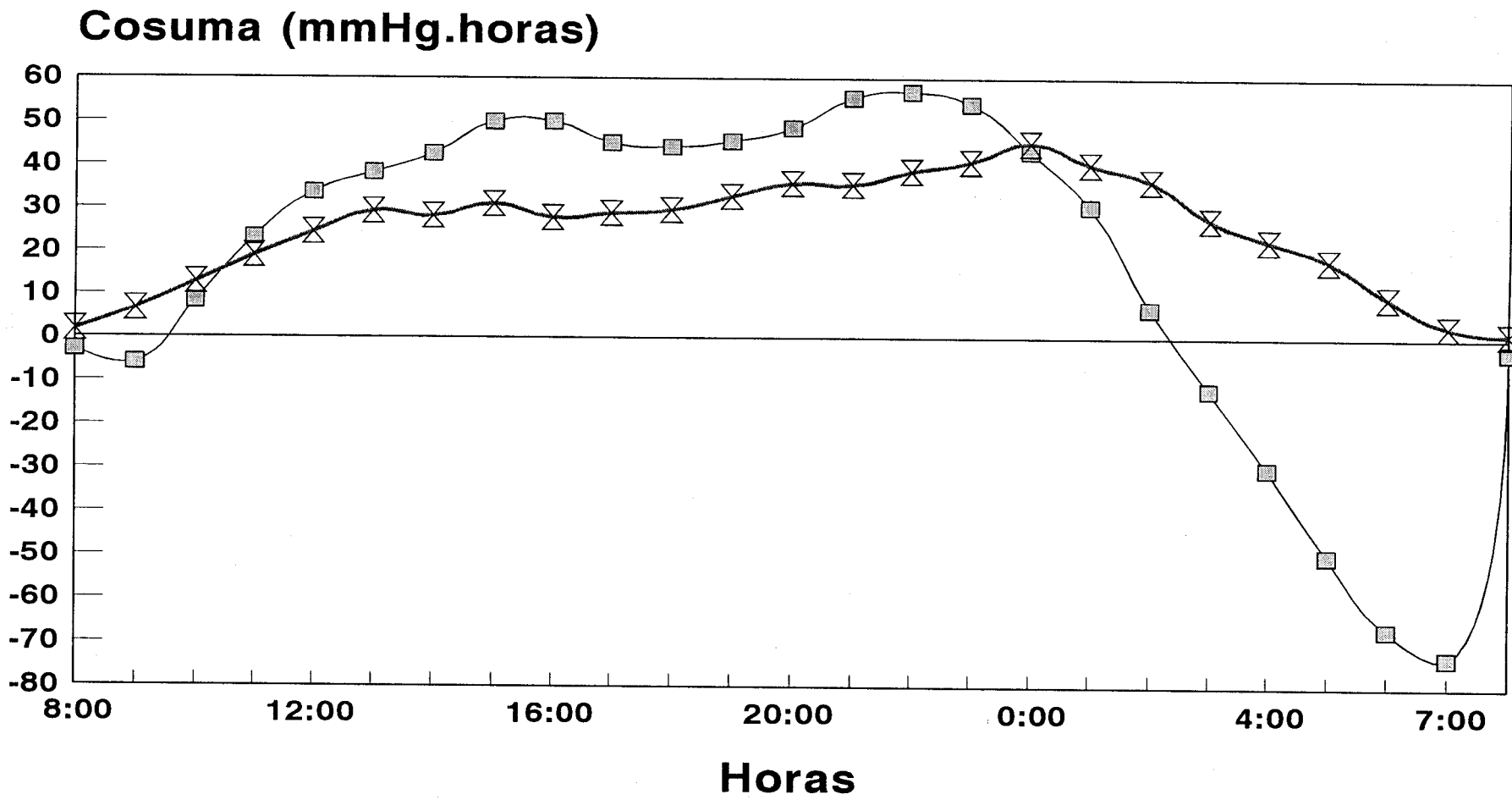


Figura 9

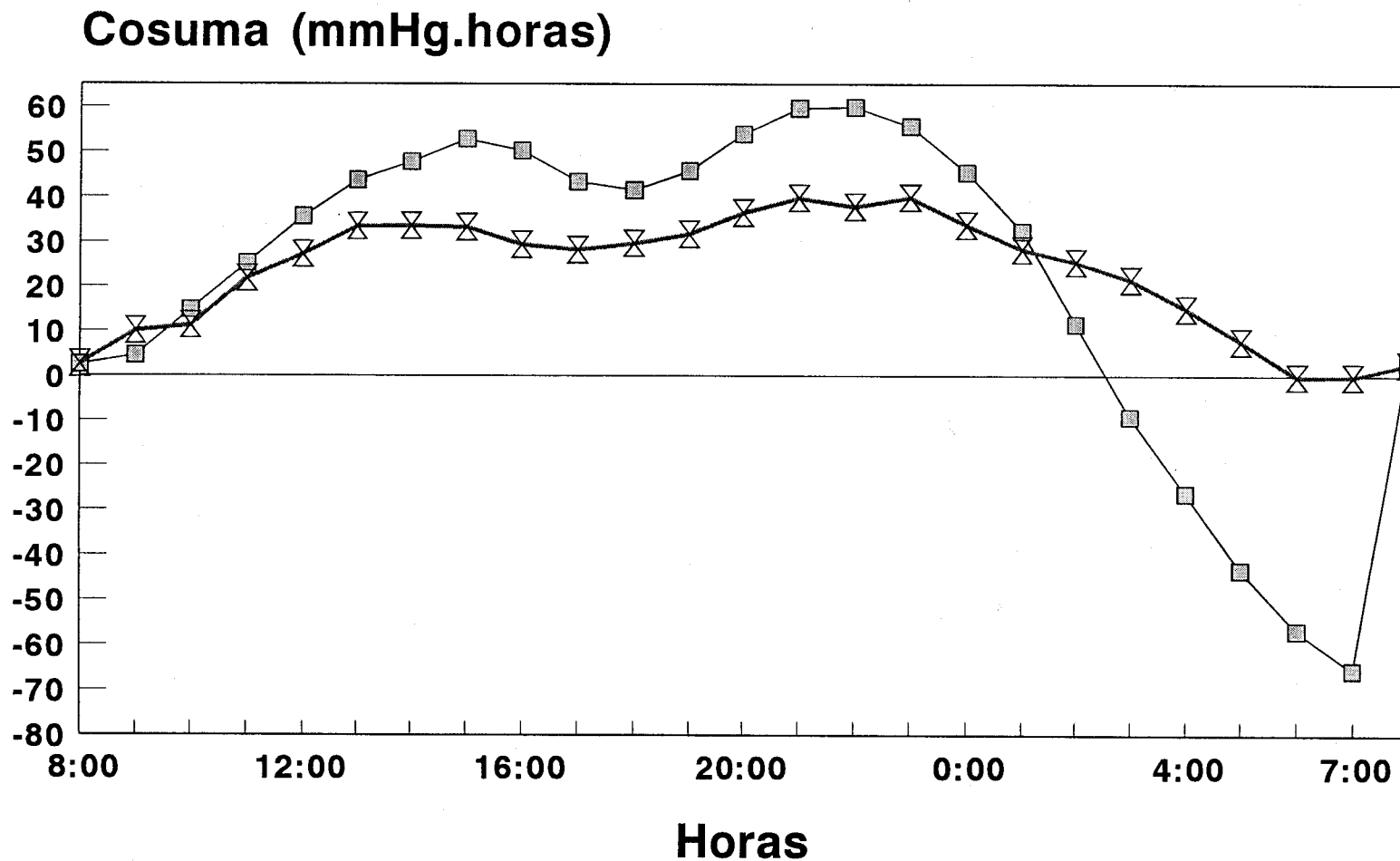
TRAZADO MODIFICADO DE COSUMA PARA PAS



⊗ S. Cushing □ HTA Esencial

Fig 10

TRAZADO MODIFICADO DE COSUMA PARA PAD



—△— S. Cushing —■— HTA Esencial

DISCUSION

Nuestros resultados ponen de manifiesto que los hipertensos esenciales muestran fluctuaciones de la PA a lo largo del día siguiendo un ritmo nictemeral característico ligado al binomio actividad/reposo y que consiste en una mayor elevación de los niveles de presión arterial durante el día y un descenso de los mismos en el periodo nocturno. Este patrón, sin embargo, no se ha evidenciado en el grupo de hipertensos por síndrome de Cushing.

Entre un 70 y un 80 por ciento de los pacientes con síndrome de Cushing presentan HTA que puede revertir si desaparece su causa²⁸³. Los mecanismos fisiopatológicos responsables de su aparición, así como los de la ausencia o disminución de la caída nocturna de PA observada en estos pacientes, permanecen oscuros. Se ha sugerido la participación de varios mecanismos y existen evidencias de que el exceso de cortisol 'per se' podría ser el único responsable^{284, 285}. Además, existe un aumento de la respuesta presora a noradrenalina y angiotensina II^{286, 287}. Ritchie y colaboradores²⁸⁸ encontraron una mayor sensibilidad cardíaca a la isoprenalina sin aumento concomitante de la densidad de receptores β a ese nivel.

Axelrod²⁸⁹ postula que la inhibición de la fosfolipasa por los glucocorticoides y la disminución concomitante de la síntesis de prostaciclina podría incrementar el tono vascular. De hecho, en pacientes con adenoma suprarrenal²⁸⁷ se ha observado una disminución en los niveles urinarios de caliceína y prostaglandina E₂ (PGE₂). Se sabe por otra parte que los glucocorticoides ejercen efectos notables sobre el sistema renina-angiotensina aumentando el sustrato de renina²⁹⁰ y disminuyendo la concentración de renina plasmática y angiotensina II²⁹¹, si bien a pesar de ello, el funcionamiento del sistema renina-angiotensina suele ser normal^{287, 288, 292}. Los glucocorticoides modulan la síntesis de neurotransmisores simpáticos, la respuesta vascular a las catecolaminas y, pasando la barrera hematoencefálica, actúan a nivel central incrementando la actividad nerviosa simpática. Incluso la secreción adrenal de catecolaminas estaría de alguna manera influida por la actividad del eje ACTH-cortisol.

En algunos pacientes con SC se han observado alteraciones durante la fase de ondas lentas del sueño que podrían desestructurar éste y contribuir a la amortiguación de la caída nocturna de PA. Si bien la elevación de la PA durante el sueño REM ha sido establecida firmemente, es difícil concluir que estas alteraciones constituyan el origen de los cambios en el ritmo de la PA nocturna²⁹³⁻²⁹⁵.

Aunque los mecanismos responsables de la caída nocturna de la PA no se conocen bien, hay cada vez mayor evidencia de que la ausencia de actividad simpática nocturna tiene relación con ello. En el caso del SC el exceso permanente de glucocorticoides alteraría el ritmo de actividad del sistema nervioso simpático, modificándose por tanto el ritmo de la PA²⁹⁶⁻²⁹⁸.

La frecuencia cardiaca durante el día dibuja una curva paralela a la de la PA,

con alguna diferencia en el momento del despertar. La caída de la FC durante el sueño estaría mas en relación con la actividad parasimpática mantenida que con el descenso de la actividad simpática. El hecho de que en pacientes con HTA secundaria a SC el perfil nocturno de FC se mantenga indemne, sugiere que el sistema nervioso parasimpático permanece intacto. Es muy improbable que el parasimpático contribuya al descenso nocturno de la PA²⁹⁹. Nuestros resultados corroboran estos cambios descritos en la frecuencia cardiaca evidenciando la disminución nocturna de sus valores tanto en hipertensos esenciales como en los secundarios a Síndrome de Cushing, en los que se produce una disociación entre el perfil de las dos variables durante el periodo de descanso nocturno.

En 1987, Hany y colaboradores¹⁰³ publicaron sus observaciones sobre los diferentes ritmos circadianos de pacientes hipertensos esenciales frente a secundarios, estableciendo para estos últimos un cambio en el perfil nictemeral consistente en una atenuación o ausencia del descenso nocturno (non-dippers). Trataron de establecer patrones característicos en los perfiles de las curvas de PA pero fracasaron en base a lo heterogéneo de su grupo de hipertensos secundarios (HTA vasculorenal, feocromocitoma, Cushing, poliquistosis renal, aldosteronismo primario e insuficiencia renal) y a la escasez de la muestra para las diferentes condiciones.

Estudiando el perfil de PA en 15 hipertensos secundarios por SC (11 hipofisarios y 4 suprarrenales) Munakata³⁰⁰ encontró un patrón caracterizado por un incremento paulatino de los valores entre la medianoche y las primeras horas de la mañana, alcanzando un pico cuando el paciente se levantaba. Estas peculiaridades del patrón nictemeral parecen estar ligadas a los niveles de glucocorticoides como demuestra el hecho de que se presenten también en el

lupus eritematoso sistémico o la glomerulonefritis en tratamiento con prednisona, y así mismo que desaparezcan al suspender la medicación²⁹³. Gosse y cols¹⁰² sugirieron que los cambios de perfil circadiano de la PA en hipertensos obedecen más a la severidad de la HTA que a su causa. Esta hipótesis podría explicar la ausencia de descenso nocturno en el perfil de pacientes con hipertensión maligna, pero además de contradecirse con los hallazgos de Hany, no ha sido corroborada por estudios posteriores³⁰¹.

Un estudio de Imai y colaboradores⁷⁴, incluyendo hipertensos esenciales y secundarios entre los que hay un grupo de SC, demuestra que a igual nivel de PA los pacientes con SC son mayoritariamente non-dippers en contraposición con los esenciales, y que esta ausencia de descenso nocturno no es atribuible a los trastornos del sueño descritos en pacientes con SC.

Los cambios del patrón nictemeral observados en el grupo de hipertensos secundarios por SC en nuestro estudio, confirman los hallazgos de Imai y Munakata en contraposición con los de el trabajo de Gosse, habiendo identificado diferencias evidentes entre los perfiles de ambos grupos a igual grado de severidad. Entre el grupo de pacientes con SC de nuestro estudio y el de Imai existen varias diferencias. Frente a sus pacientes, que constituían un grupo heterogéneo en cuanto a los niveles de PA y exigían en algún caso tratamiento antihipertensivo, nuestro grupo estaba formado por sujetos que no recibían fármacos ya que constituían una población de reciente diagnóstico y bajo grado de severidad (I o II de la OMS). Otra diferencia a reseñar es que el registro de su estudio se realizó mientras los pacientes permanecían ingresados. Esta circunstancia homogeneiza en cierta forma las actividades de los pacientes por sometimiento a los horarios de la institución, pero vulnera la libertad de movimientos y limita la exposición del individuo a

circunstancias cotidianas que modulando la variabilidad de la PA podrían modificar el patrón de la curva. Nuestros pacientes, por el contrario, fueron monitorizados un día de actividad normal evitando mas limitaciones que las impuestas por el dispositivo de medida en sí. Ninguno de los pacientes incluidos reconoció haber tenido alteraciones en el sueño nocturno.

El análisis de la variabilidad de la presión arterial en sus distintas manifestaciones ha constituido una de las principales aportaciones de la MAPA. Tanto con ella como con los registros invasivos se ha demostrado un ritmo de presión arterial característico a lo largo de las 24h en el que el elemento mas destacable es la caída nocturna de la PA como consecuencia del reposo³⁰². Si este patrón obedece o no a un oscilador interno sigue siendo materia de controversia^{302, 303} ya que el patrón diario se ve fuertemente influido por factores externos como la actividad física y mental⁴⁹, las reacciones emocionales³⁰⁴ y el hecho de levantarse de la cama por la mañana mas que el despertar³⁰⁵. Las oscilaciones que se producen durante el día distribuyen la carga de PA sobre el árbol vascular y tienen por lo tanto cierto valor pronóstico.

Frattola y colaboradores³⁰⁶ en un estudio retrospectivo longitudinal usando técnica invasiva de monitorización sobre setenta y tres hipertensos revisados aproximadamente 7 años despues de la monitorización, encontraron que el nivel de PA de la revisión, el daño visceral previo y la variabilidad de PA per se, eran los tres parámetros que, por ese mismo orden, mejor se correlacionaron con el daño en órgano diana.

Diversos estudios clínicos con MAPA han mostrado que algunas complicaciones cardiovasculares y renales (hipertrofia ventricular izquierda,

microalbuminuria) tienden a ser mas prevalentes en hipertensos que no presentan descenso fisiológico nocturno³⁰⁷ en sus valores de PA, y que por tanto, están expuestos durante mas tiempo a los efectos de unos niveles superiores de la misma. Kobrin y cols¹⁰⁴ clasificando a hipertensos ancianos según presentasen o no descenso nocturno, demostraron que los non-dippers tenían mas hipertrofia ventricular izquierda y complicaciones ateroscleróticas. Rizzoni³⁰⁸, analizando el índice de masa de ventriculo izquierdo medido por ecocardiografía y la resistencia vascular mínima en el antebrazo como índice de afectación estructural vascular, demostró el valor pronóstico de la condición non-dipper sobre estos órganos. De la misma forma, se ha establecido una relación directa entre esta condición y la presencia de microalbuminuria interpretándose ésta como marcador precoz de daño glomerular y afectación renal. Los individuos afroamericanos, normotensos o hipertensos, presentan asi mismo mayor reactividad de su PA a tests de laboratorio³⁰⁹ y un patrón circadiano de PA mas aplanado con merma del descenso de valores nocturnos y junto a este perfil una mayor incidencia de eventos cardiacos, cerebrovasculares y renales. Algunos de los mecanismos que expliquen estos hallazgos en la población de raza negra permanecen oscuros, ya que ha habido comunicaciones contradictorias y se han descubierto perfiles normales en sujetos de raza negra en diferentes latitudes. Otras condiciones en las que se observa disminución o pérdida del perfil normal son las nefropatías, dialisis o postransplante renal²⁵², y tambien el trasplante hepático. Si el mayor daño en órgano diana observado en los pacientes non dippers obedece a la mayor carga cardiovascular que soportan sus vasos o a la alteración del perfil en sí, es un matiz que sigue sin esclarecer.

Igualmente, se ha podido ver³¹⁰, que el perfil de la curva de PA en 24 horas es un patrón reproducible para un mismo sujeto permitiendo que un solo registro

sea suficiente para diferenciar dippers de non-dippers. Algunos autores^{64, 308}, consideran "non-dippers" a aquellos pacientes cuya reducción nocturna de PAS y PAD en relación a la PAS y PAD diurnas es de menos de un 10%, mientras que otros³¹¹ definen esta cualidad en casos en que la diferencia entre las medias diurna y nocturna de PAS y PAD es menor o igual a 10/5 mmHg. Dado que no existe por el momento un criterio universalmente aceptado para la cuantificar la magnitud del descenso nocturno en los perfiles día/noche de PA, se están considerando diferentes aproximaciones.

Las lecturas de PA en la MAPA son intermitentes y están espaciadas en el tiempo sin constituir una función continua. Por este motivo se recomienda aplicar procedimientos de suavización ("smoothers") a los perfiles individuales. Con el método de staircase o peldaños (empleado en la mayor parte de las publicaciones) los resúmenes de los datos de una o dos horas se disponen en intervalos por lo que la función tiene discontinuidades en los límites de éstos. Los "spline smoothers" también dependen de intervalos temporales si bien en ellos, la función pasa de ser una constante para cada intervalo a un polinomio cúbico¹⁶¹.

Existen diferentes técnicas para describir el patrón diario de la PA, si bien hoy por hoy no existe ningún método universalmente aceptado. El más simple y extendido de ellos es el cálculo de la media aritmética de las lecturas de PA registradas en los periodos diurno y nocturno.

El análisis de cosinor es el equivalente a una serie de Fourier con un solo armónico y un solo periodo de 24h. Su principal inconveniente radica en que presupone que los periodos mayor y menor de PA tienen una longitud y amplitud similares y están situados en 12 horas, lo que no concuerda con la realidad clínica. Para minimizar este inconveniente se ha sugerido la incorporación de nuevos armónicos que abarquen periodos menores, de 12, 8, 6 y 4 horas, construyéndose

unos periodogramas que logran mejorar el análisis de cosinor simple^{312, 313}.

Machnig y cols³¹⁴ construyeron un perfil de referencia común en base a un grupo de 50 sujetos normotensos aplicando una transformación de Fourier con 6 armónicos y luego compararon con él el perfil individual de 103 hipertensos y observaron una pobre correlación entre la desviación estándar y la variabilidad de la PA medida por este método.

Stanton y cols³¹⁵ proponen el análisis aplicando sumas acumulativas. En este método se toma como valor de referencia la PA media de 24h, restándosele a cada valor concreto de los intervalos definidos. El producto de los valores excedentes en mmHg y el intervalo temporal en horas a que se refieren (mmHg x horas) se suma al valor previo de forma secuencial (acumulativa) para formar un trazado modificado que se representa en función del tiempo junto a los valores. Cuando la presión media del intervalo es superior a la PA media de 24 horas, su producto (diferencia en mmHg x tiempo) es positivo, la suma acumulativa aumenta, y el trazado tiene por tanto una pendiente positiva, que se invierte ante disminuciones de la suma acumulativa. La pendiente del trazado de la suma acumulada (CPS) para un periodo dado, se define como el cociente entre el cambio de la suma y el cambio de tiempo en ese periodo (cada periodo debe estar formado por un número entero de intervalos). En este método, la magnitud de la alteración circadiana (CAM) de la PA se define como la diferencia entre la PA pico y valle, que se calcula a partir de la diferencia entre pico y valle de las pendientes sostenidas por periodos de 6 horas del trazado. Por último, proponen calcular la altura del trazado (CPH) como reflejo de la extensión y duración de los cambios de PA, que también puede emplearse como medida del patrón nictemeral. Estos mismos autores³¹⁶ observaron una correlación positiva entre la magnitud de la alteración circadiana medida por

este método y la concentración plasmática de N-acetil- β -glucosaminidasa:creatinina, pero fracasaron a la hora de correlacionar este parámetro con el índice de masa de ventriculo izquierdo o el cociente arterio/vénula retiniano. Mas recientemente han revisado de forma retrospectiva los trazados de 1686 pacientes no tratados o en monoterapia, empleando el mismo parámetro que en el estudio previo (magnitud de la alteración circadiana)³¹⁷.

En este trabajo se describe un cociente basado en las medias horarias de un registro ambulatorio de PA, que estima la dispersión entre la media de cada una de las horas y la media de todas las lecturas de las 24 horas, pudiéndose referir a todo el periodo evaluado o a los subperiodos mañana, tarde o noche. No se trata de un modelo matemático para convertir tomas discretas en una función continua, por lo que no puede compararse a los "spline smoothers" o el análisis de Fourier. El método es mas parecido, aunque mas sencillo, al de las sumas acumulativas de Stanton³¹⁵. A diferencia de aquel, el descrito ahora puede obtenerse directamente de los valores de la curva de PA mediante la simple introducción de las medias horarias del registro en cualquier base de datos o programa estadístico. Aportamos tambien el trazado modificado de la suma acumulativa de nuestros valores según el método propuesto por Stanton y O'Brien que a nuestro juicio es tambien demostrativo de las diferencias de perfil, si bien mas complejo en su obtención.

En el trabajo se ponen a prueba este cociente de dispersión y otros derivados en dos grupos no seleccionados de hipertensos esenciales e hipertensos secundarios por síndrome de Cushing. A pesar de que tanto los valores medios de PA como el porcentaje de lecturas anormales fueron muy parecidos en ambos grupos, se descubren importantes diferencias al aplicar los cocientes estudiados en ambos grupos. En particular, los parámetros CDMH-PAS, CDMH-PASn y CDMH-PADn

tuvieron un alto valor predictivo positivo y negativo, sensibilidad y especificidad para distinguir la HTA por SC frente a la esencial. (figura 3).

Se concluye que los cocientes de dispersión de medias horarias constituyen un método alternativo útil para evaluar el patrón nictemeral de la PA en pacientes hipertensos. En la población de este estudio, demostraron su rapidez y facilidad en diferenciar el patrón circadiano de hipertensos secundarios por síndrome de Cushing del de los hipertensos esenciales. Debería investigarse su utilidad en la predicción de hipertensión secundaria o riesgo de desarrollar en el futuro daño en órgano diana en casos de HTA esencial. Entre los planes para el futuro próximo de este grupo de trabajo se contempla la aplicación de estos cocientes a distintas condiciones como nefropatía o hipertrofia ventricular izquierda, tratando de identificar de entre ellos el que presenta una mejor correlación con cualquiera de estas condiciones patológicas. Sería además de gran interés la realización de un estudio prospectivo cuyo objetivo fuese evaluar la capacidad predictiva de futuro daño en órgano diana y averiguar la rentabilidad que podrían tener los índices a la hora de identificar grupos de alto riesgo o sugerir tratamientos más específicos.

Además, en la actualidad nuestro grupo de trabajo está empleando estos cocientes para valorar el perfil horario de la PA sobre una hipótesis atractiva que pretende arrojar luz sobre el tema de la HTA con características mineralocorticoides y normalidad de las cifras plasmáticas de aldosterona. En concreto se postula que una menor actividad del enzima 11- β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa condicione una mayor expresión renal del receptor glucocorticoide tipo I y por tanto una mayor acción mineralocorticoide del cortisol²⁸³ en pacientes con síndrome de Cushing, y que este fenómeno pudiese contribuir al aumento de PA y la modificación de su ritmo horario. Igualmente, en pacientes hipertensos esenciales sin descenso

nocturno de los valores de PA, una menor actividad de este enzima podría condicionar una mayor actividad mineralocorticoide del cortisol, con niveles plasmáticos normales de cortisol y aldosterona, que sería sin embargo capaz de modificar el perfil horario de la presión arterial. Para ello determinaremos la actividad de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y valoraremos el perfil horario de la PA, antes y despues de modificar las cifras plasmáticas de cortisol con un adrenolítico como el ketoconazol en un grupo de pacientes con SC, otro de hipertensos esenciales clasificados según tengan o no descenso nocturno de la PA y otro de controles sanos.

CONCLUSIONES

1ª.- La MAPA se ha mostrado eficaz para estudiar el comportamiento de la presión arterial a lo largo del día.

2ª.- Los pacientes con hipertensión arterial por Síndrome de Cushing muestran una alteración del perfil circadiano normal, que viene determinada por un aplanamiento de la curva secundaria a un menor descenso nocturno de la PA.

3ª.- Se describe un cociente de dispersión muy sensible y específico para diferenciar el perfil horario de la PA en hipertensos esenciales e hipertensos secundarios por Síndrome de Cushing.

4ª.- Este cociente podría ser de utilidad para identificar en un registro de MAPA la probabilidad de HTA secundaria e indicar con ello la necesidad de ampliar el estudio del paciente.

5ª.- Sugerimos la necesidad de realizar nuevos estudios mas amplios, prospectivos y a largo plazo para valorar el posible poder de predicción de estos cocientes en relación al desarrollo de daño en órgano diana.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hales, S: **Statistical assays containing Haemastatistics on an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals.** London, 1.733. Citado por J. Corbella en las etapas de la hipertensión Barcelona Servicio de bibliografía Lácer, S.A. 1974; 111:35-44
- 2.- Riva-Rocci S: **Un nuovo sfigmomanómetro.** Gazzeta Medica di Torino 1886; 50:981-986
- 3.- Korotkoff NS: **On methods of studying blood pressure.** Bull Imperial Mil Med Avad. St.Petersburg, 1905
- 4.- Brown G.E: **Daily and monthly rhythm in the blood pressure of a man with hypertension: a three year study.** Ann. Intern. Med 1.930; 1177-1189
- 5.- Pickering TG: **Ambulatory monitoring and blood pressure variability.** London: Science Press, 1991
- 6.- Holter NJ: **New method for heart studies** Science 1962; 134:1214-1221
- 7.- Bevan AT, Honour AJ, Scott FH: **Portable recorder for continous arterial pressure measurements in man.** J Physiol 1966; 38:186-190
- 8.- Hinman AT, Engle BT, Bickford AF: **Portable blood pressure recorder: Accuracy and preliminary intradaily variations in pressure.** Am Heart J 1962; 63:663-668.
- 9.- Kain HK, Hinman AT, Sokolow M: **Arterial blood pressure measurements with a portable recorder in hypertensive patients. I. Variability and correlation with casual blood pressure.** Circulation 1964; 30:882-892.

- 10.- Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT: **Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension.**
Circulation 1966; 34:279-298.
- 11.- Raftery EB: **The methodology of blood pressure recording**
Brit J Clin Pharm 1978; 6:193-199.
- 12.- Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G: **Continuous vs intermitent blood pressure measurements in estimating 24 hours average blood pressure.**
Hypertension 1983; 5:264-266.
- 13.- Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH: **Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise.**
JAMA 1982; 247:992-996.
- 14.- Kennedy HL, Horan MJ, Sprague MK, Padget NE, Shriver KK: **Ambulatory blood pressure in healthy and normotensive males.**
Am Heart Journal 1983; 106:717-722.
- 15.- Pose A, Calvo C: **Aportación del registro ambulatorio continuo de presión arterial al diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.**
Med Clín (Barc) 1992; 99:140-142.
- 16.- Mora J, Ocón J: **Registro de presión arterial ambulatoria: hacia una terminología unificada.**
Med Clin (Barc) 1992; 99:41.
- 17.- Reid JL: **Validation of blood pressure measuring systems**
J Hypertens 1993; 11:i-ii.
- 18.- Ferrario M, Segna R, Cesana G: **Lessons from the MONICA study in northern Italy.**
J Hypertens 1991; 9 (suppl 3):S7-S14.

- 19.- Jacob HJ, Alper RJ, Brody MJ: **Lability of blood pressure after baroreceptor denervation is not pressure dependent.**
Hypertension 1989; **14**: 501-507.
- 20.- Pickering TG: **Blood pressure variability and ambulatory monitoring.**
Curr Op Nephrol Hypertens 1993; **3**:380-385.
- 21.- Azevedo J, Arroja I, Jacques A, Amado P, Marques JC, Araujo V: **Índices de variabilidade tensional por monitorização ambulatoria não invasiva da pressão arterial. Estudo em duas populações de normotensos e hipertensos.**
Rev Port Cardiol 1993; **12**: 625-633, 600.
- 22.- Ocón J, Mora J: **Variabilidad y reactividad de la presión arterial.** (editorial)
Cardiov Rev & Rep 1990; **11**:380-390.
- 23.- Mora J, Ocón J: **Variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión esencial.**
Med Clin (Barc) 1991; **97**:292-296.
- 24.- Parati G, Casadei R, Zanchetti A, Mancia G: **La variabilità della pressione arteriosa: entità, meccanismi e significato clinico.**
G Ital Cardiol 1988; **18**:868-878.
- 25.- Pomeranz B, Macaulay JB, Caudill MA et al: **Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis.**
Am J Physiol 1985; **248**:H151-H153.
- 26.- Pagani M, Brovelli M, Guzzetti S, et al: **Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction.**
Eur J Clin Invest 1984; **14**:19.
- 27.- Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, et al: **Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability.**
J Hypertens 1988; **6**:711-717.

- 28.- Parati G, DiRenzo M, Bertineri G, Pomidossi G, Casadei R, Groppelli A, et al: **Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans.**
Hypertension 1988; **12**:214-222.
- 29.- Kezdy P, Spickler W: **The evidence for resetting of the baroreceptors in hypertension,** en *Baroreceptors and Hypertension*, Ed. por P. Kezdy
Pergamon Press, Oxford, 1967
- 30.- McCubbin JW: **Carotid sinus participation in experimental renal hypertension.**
Circulation 1958; **17**:191
- 31.- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW et al: **A systems analysis approach to understanding long range arterial blood pressure control and hypertension.**
Circ Res 1974; **35**:119
- 32.- Guyton AC, Coleman TG: **Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension**
Circ Res 1969; **24** (suppl 1):I-1.
- 33.- Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG: **Relation between job strain, alcohol and ambulatory blood pressure.**
Hypertension 1992; **19**:488-494.
- 34.- Fredrikson M, Blumenthal JA, Evans DD, Sherwood A, Light KC: **Cardiovascular responses in the laboratory and in the natural environment: is blood pressure reactivity to laboratory-induced mental stress related to ambulatory blood pressure during everyday life?.**
J Psychosomatic Res 1989; **33**:753-762.
- 35.- Schneider RH, Julius S, Karunas R: **Ambulatory blood pressure monitoring and laboratory reactivity in type A behavior and components.**
Psychosomatic Med 1989; **51**:290-305.
- 36.- Pickering TG: **Does psychological stress contribute to the development of hypertension and coronary heart disease?**
Eur J Clin Pharmacol 1990; **39**(suppl1):S1-S7.

- 37.- Armario P, Hernandez del Rey R, Pont F, Alonso A, Treserras R, Pardell H: **Respuesta de la presión arterial al estrés mental en jóvenes con hipertensión arterial límite o ligera. ¿Refleja los cambios de la presión arterial observados durante su monitorización ambulatoria?**
Med Clin Barc 1994; 102;647-651.
- 38.- Pickering TG, Schnall PL, Schwartz JE, Pieper CF: **Can behavioural factors produce a sustained elevation of blood pressure?. Some observations and a hypothesis.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S66-S68.
- 39.- Sciarrone SEG, Strahan MT, Beilin LJ, Burke V, Rogers P, Rouse IR: **Ambulatory blood pressure and heart rate responses to vegetarian meals.**
J Hypertens 1993; 11:277-285.
- 40.- Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG: **Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study**
JAMA 1991; 265:2226-2228.
- 41.- Myers MG: **Effect of caffeine on ambulatory blood pressure (carta)**
Am J Cardiol 1995; 4:318-319.
- 42.- McFadden ER Jr: **Circadian rhythms.**
Am J Med. 1988; 85 (suppl IB):2-5.
- 43.- Conway J, Boon N, Vann Jones J, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P: **Mechanisms concerned with blood pressure variability throughout the day.**
Clin Exp Hypertens [A] 1985; 7:153-157.
- 44.- Floras JS, Hassan MO, Jones JV, et al: **Baroreceptor reflexes and the control of blood pressure and plasma noradrenaline in hypertension. En Arterial Baroreceptors and Hypertension.** Ed por Sleight P. Oxford: Oxford University Press, 1980, 470-475.
- 45.- Sleight P, Fox P, Lopez R, Brooks DE: **The effect of mental arithmetic on blood pressure variability and baroreflex sensitivity in man.**
Clin Sci Mol Med 1978, 55 (suppl):381S-382S

- 46.- Cunningham DJC, Petersen ES, Peto R, Sleight P: **Comparison of the effect of different types of exercise on the baroreflex regulation of heart rate.**
Acta Physiol Scand 1972, **86**:444-455.
- 47.- Mancia G, Ferrari A, Gregorini I, et al: **Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity.**
Clin Sci 1980, **59** (suppl):401S-404S
- 48.- Brown GE: **Daily and monthly rhythm in the blood pressure of a man with hypertension: a three year study.**
Ann Intern Med 1930; 1177-1179
- 49.- Floras J, Hassan MO, Van Jones J, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P: **Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans.**
Hypertension 1988:273-281
- 50.- Gribbin B, Pickering TG, Sleight P, Peto R: **Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man.**
Clin Res 1971, **29**:424-431
- 51.- Mancia G, Ferrari A, Ludbrook J, Zanchetti A: **Carotid baroreceptor influences on blood-pressures in normotensive and hypertensive subjects.** En *Arterial Baroreceptors and Hypertension*. Ed por Sleight P. Oxford:
Oxford University Press 1980, 484-491
- 52.- Pickering TG: **The influence of daily activity on ambulatory blood pressure.**
Am Heart J 1988; **116**:1141-1145.
- 53.- Eiskjaer H, Pedersen EB: **The relationship between casual and ambulatory blood pressure in essential hypertension: the influence of work, duration of hypertension and antihypertensive treatment.**
J Intern Med 1989; **225**:165-172.
- 54.- Pieper C, Warren C, Pickering T.G. **A comparison of ambulatory blood pressure and heart rate at home and work on work and non-work days.**
J Hypertens 1993, **11**:177-183

- 55.- Puddey IB, Jenner DA, Beilin LJ, Vandingen R: **Alcohol consumption, age and personality characteristics as important determinants of within-subject variability in blood pressure.**
J Hypertens 1988, 6 (suppl. 4): S617-S619
- 56.- Cowley AW, Liard JF, Guyton AC: **Role of the baroreceptors reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs.**
Circ Res 1973; 32:564-576.
- 57.- Mancia G, Bertineri G, Cavallazzi A, et al: **Mechanisms of blood pressure variability in man.**
Clin Exp Hypertens [A] 1985; 7:167-178.
- 58.- Mancia G, Parati F, Albini F, Villani A: **Circadian blood pressure variations and their impact on disease.**
J Cardio Pharmacol 1988; 12(suppl 7): S11-S17.
- 59.- Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. **Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program II. Mortality by race, sex and age.**
JAMA 1979; 242:2572-2577
- 60.- Takahashi JS, Zatz M: **Regulation of circadian rhythmicity.**
Science. 1982; 217: 1104-1111.
- 61.- Minors DS, Waterhouse JM: **Circadian rhythms and their mechanisms.**
Experientia. 1986; 42: 1-13.
- 62.- Degaute JP, VanCauter E, Van de Borne P, Linkowski P: **Twenty-four-hour blood pressure and heart rate profiles in humans. A twin study.**
Hypertension 1994; 23:244-253.
- 63.- Munakata M, Imai Y, Abe K et al: **Assessment of age-dependence changes in circadian blood pressure rhythm in patients with essential hypertension.**
J Hypertens. 1991; 9:407-416.

- 64.- Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C: **Dippers versus non-dippers.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S42-S44.
- 65.- Mutter JE, Tofler GH: **Circadian variation and cardiovascular disease.**
N Engl J Med. 1991; 325:1038-1039.
- 66.- Mutter JE Stone PH, Turi ZG, et al: **Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction.**
N Engl J Med 1985; 313:1315-1322.
- 67.- Mutter JE, Ludmer PL, Willich SN et al: **Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.**
Circulation 1987; 75:131-138.
- 68.- Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Mutter JE: **Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population.**
Am J Cardiol 1987; 60:801-806.
- 69.- Tsementis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG: **Diurnal variation of and activity during the onset of stroke.**
Neurosurgery 1985; 17:901-904.
- 70.- Marler JR, Price TR, Clark GL, et al: **Morning increase in onset of ischemic stroke.**
Stroke 1989; 20:473-476.
- 71.- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL: **Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve and ocular ischemic disorders.**
Am J Ophthalmol 1994; 117:603-624.
- 72.- Panza J, Epstein SE, Quyyumi AA: **Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity.**
N Engl J Med. 1991; 325:986-990.
- 73.- Imai Y, Abe K, Munakata M, et al. **Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions.**
J Hypertens. 1990, 8 (Suppl 7):S125-S132.

- 74.- Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Nihel M, Munakata M, Murakami O, Matsue K, et al: **Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome.** *Hypertension*, 1988; **12**:11-19
- 75.- Raftery EB. **Understanding hypertension: the contribution of direct ambulatory blood pressure monitoring.** en: Weber MA, Drayer JIM, eta. *Ambulatory blood pressure monitoring*. New York. SpringerVerlag. 1984. pp: 105-116.
- 76.- Yamamoto Y, Takabatake T, Ohta H, et al. **Diurnal pattern of hemodynamic parameters analyzed by continuous ambulatory hemodynamic-monitoring.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension. Kyoto, 1988; Abstract 761.
- 77.- Bursztyrn M, Mekler J, Wachtel N, BenIshay D: **Siesta and ambulatory blood pressure monitoring. Comparability of the afternoon nap and night sleep.** *Am J Hypertens* 1994; **7**:217-221.
- 78.- Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. **Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; **60**:1210-1215.
- 79.- Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R: **Circadian variation of blood pressure in autonomic failure.** *Circulation.* 1983; 477-483.
- 80.- Hamet P: **Endocrine hypertension: Cushing's syndrome acromegaly, hyperparathyroidism, thyrotoxicosis and hypothyroidism.** En: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Catin M, eta. *Hypertension: physiopathology and treatment.* 2nd ed. New York. McGraw-Hill. 1983. pp: 964-976.
- 81.- Krakoff L, Nicolis G, Amsel B: **Pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome.** *Am J Med.* 1975; **58**:216-220

- 82.- Spark RF, Connolly PB, Gluckin DS, White R, Sacks B Landsberg L: **ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma.**
N Engl J Med. 1979; **301**:416-418.
- 83.- Degaute JP, Goldstein JP, Melot C, Leeman M, Le Clerc JL Primo G: **Reappearance of circadian variation of blood pressure in heart transplanted patients.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension.
Kyoto 1988. Abstract 126.
- 84.- Meyer-Sabellek W, Sehested J, Hetzer R, Distler A, Schulte KL, Gotzen R. **Lack of biphasic circadian blood pressure profile after cardiac or renal transplantation.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension
Kyoto, 1988. Abstract 1222.
- 85.- Idema RN, van den Meiracker AH, Balk AH, Bos E, Schalekamp MA, Man in't Veldt AJ: **Abnormal diurnal variation of blood pressure, cardiac output and vascular resistance in cardiac transplant recipients.**
Circulation 1994; **6**: 2797-2803
- 86.- Lanuza DM, Grady K, Hettfleisch M, Johnson MR: **Circadian rhythm changes in blood pressure and heart rate during the first year after heart transplantation.**
J Heart Lung Transplant 1994; **13**(suppl 4): 614-623.
- 87.- Khot UN, Binkley PF, Haas GJ, Starling RC: **Restoration of diurnal blood pressure variability after cardiac transplantation**
Transplant Proc 1994; **5**:2736-2737.
- 88.- Lurbe A, Simon J, Alvarez V: **Monitorización ambulatoria de la PA en niños.**
Nefrologia 1991; **11**:31-35.
- 89.- Wilson PD, Ferencz Ch, Dischinger PC, Brenner JI, Zeger SL.: **Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in normotensive adolescent children of hypertensive and normotensive parents.**
Am J Epidemiol. 1988; **127**:946-954.

- 90.- Harshfield GA, Pulliam DA, Somes GW, Alpert BS: **Ambulatory blood pressure patterns in youth.**
Am J Hypertens 1993; 6:968-973.
- 91.- Modesti PA, Pela I, Cecioni I, Gensini GF, Sernerri GG, Bartolozzi G: **Changes in blood pressure reactivity and 24-hour blood pressure profile occurring in puberty.**
Angiology 1994; 45:443-450.
- 92.- Murphy MB, Fumo MT, Gretler DD, Nelson KS, Lang RM: **Diurnal blood pressure variation: differences among disparate ethnic groups.**
J Hypertens 1991, 9(suppl 8):S45-S47.
- 93.- Gretler DD, Fumo MT, Nelson KS, Murphy MB: **Ethnic differences in circadian hemodynamic profile.**
Am J Hypertens 1994; 7:7-14.
- 94.- Neaton JD, Kuller LH, Wentworth D, Borhani NO: **Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration, and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years.**
Am Heart J 1984; 108:759-769.
- 95.- Sundberg S, Kohrakka A, Gordin A. **Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers.**
J Hypert. 1988; 6:393-396.
- 96.- De Gaudemaris R, Chau NP, Ruche E, Pelen O, Mathern G, Siché JP, Perdrix A, Mallion JM: **Approche des perturbations physiologiques du travail posté par mesure de la pression arterielle en ambulatoire.**
Arch Mal Coeur 1989; 82:1033-1037.
- 97.- Chau NP, Mallion JM, De Gaudemaris R, Ruche E, Siché JP, Pelen O, Mathern G: **Twenty-four hour ambulatory blood pressure in shift workers.**
Circulation 1989; 80:341-347.
- 98.- Del Arco C, Suarez C, Gabriel R: **What happens to blood pressure when on-call?**
Am J Hypertens 1994; 7:396-401.

-
- 99.- Yetman RJ, West MS, Portman RJ: **Changes in circadian rhythm of blood pressure in on-call pediatric residents.**
Chronobiol Int 1994; **11**:54-61.
- 100.- Drayer JIM, Weber MA, Nakamura DK: **Automated ambulatory blood pressure monitoring: A study in age-matched normotensive and hypertensive men.**
Am Heart J. 1985;**109**:1334-1338.
- 101.- Messerli FH, Glade LB, Ventura HO, et al: **Diurnal variations of cardiac rhythms arterial pressure and urinary catecholamines in borderline and established essential hypertension.**
Am Heart J. 1982; **104**:109- 115.
- 102.- Gosse P, Jullien E, Reynaud P, Dallochio M: **Variations circadiennes de la tension artérielle. Importance de la sévérité et non de la cause de l'hypertension artérielle.**
Arch Mal Coeur 1988; **81**(suppl HTA): 247-250.
- 103.- Hany S, Baumgart P, Frielingsdorf J, Vetter H, Vetter W: **Circadian blood pressure variability in secondary and essential hypertension.**
J Hypertens 1987; **5**(suppl 5):487-489.
- 104.- Kobrin I, Oigman W, Kuman A, et al: **Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension.**
J Am Geriatr Soc 1984; **312**:896-899.
- 105.- Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **The 1988 Report.**
Arch Intern Med. 1988; **148**:1023-1038.
- 106.- Veerman DP, van Montfrans GA: **Nurse-measured or ambulatory blood pressure in routine hypertension care.**
J Hypertens 1993; **11**:287-292
- 107.- Ayman D. Goldshine AD.: **Blood pressure determinations by patients with essential hypertension I. The difference between clinic and home readings before treatment.**
Am J Med Sc.1940, **200**:465-474
-

- 108.- Mancia G, Grassi G, Pomidosi V, Gregorini L, et al: **Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient' s blood pressure and heart rate.**
Lancet 1983; ii:695-697.
- 109.- Mancia G: **Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications.**
J Hypertens; 1990 8(suppl 7): S1-S13.
- 110.- Pickering TG, Devereux RB, Gerin W, James GD, Pieper C. et al: **The role of behavioral factors in white coat and sustained hypertension.**
J Hypertens 1990, 8(suppl 7): S141-S147
- 111.- White WB: **Assessment of patients with office hypertension by 24-hour non invasive ambulatory blood pressure monitoring.**
Arch Intern Med. 1986; 146:2196-2199.
- 112.- Latter C, Elijevich F: **Ambulatory monitoring reveals two components in the press or response to the medical visits.** Fourth Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, May 1989.
Am J Hypertens. 1989; 2 (part 2): Abst. number 1291.
- 113.- Pickering TG. **Blood pressure monitoring outside the office for the evaluation of patients with resistant hypertension.**
Hypertension. 1988; 11 (Suppl II):96-100.
- 114.- Schneider RH, Egan BM, Johnson EH. et al: **Anger and anxiety in borderline hypertension.**
Psychosom Med 1986, 48:242-248
- 115.- Amigo I, Herrera J: **La hipertension de bata blanca.**
Med Clin (Barc) 1994, 102:64-66
- 116.- Napalkov AV: **Information process of the brain.** En: *Progress in brain research*, Ed. Wiener N, Schade P, (2). Elsevier Amsterdam 1963; pp 231-259.

- 117.- Rostrup M, Kjeldsen SE, Eide IK: **Awareness of hypertension increases blood pressure and sympathetic responses to cold pressor test.**
Am J Hypertens 1990; 3:912-917.
- 118.- Amigo I, Cuesta V, Fernandez A, González A: **The effect of verbal instructions on blood pressure measurement.**
J Hypertens 1993; 11:293-296.
- 119.- Nielssen PE, Myschetzky P, Andersen AR, Steen AG: **Home readings of blood pressure in assesment of hypertensive patients.**
Acta Med Scand. 1987; (suppl 714): 147-151.
- 120.- Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. **How common is white coat hypertension?**
JAMA 1988, 259:225-228
- 121.- Lerman CE, Brody DS, Hui T, Lazaro C, Smith DG, Blum MJ: **The white coat hypertension responses: prevalence and predictors.**
J Gen Intern Med 1989, 4:225-231
- 122.- Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K: **Is white coat hypertension innocent?. Structure and function of the heart in the elderly.**
Hyoertension 1993; 22:826-831.
- 123.- Sokolow M, Perloff D, Cowan R: **Contribution of ambulatory blood pressure to the assessment of patients with mild to moderate elevations of office blood pressure.**
Card Rev Rep 1980; 1:295-303.
- 124.- Mora J, Ocón J: **Indicaciones actuales del registro ambulatorio de la presion arterial**
Nefrología 1992, 12:189
- 125.- Cuesta V.: **Medición de la presión arterial por medio de aparatos automáticos.**
Hipertensión 1991, 8:153-163

- 126.- Parati G, Pomidosi G, Casadei R, et al: **Limitations of laboratory stress testing in the assessment of subjects' cardiovascular reactivity stress.**
J Hypertens 1986, 4 (suppl. 6):51-53
- 127.- Association for the Advancement of Medical Instrumentation: **American National Standard for Electronic or Automated Sphyngmomanometers.**
Arlington. Virginia.AAMI, 1987.
- 128.- O'Brien E, Petrie J, Litter W, et al. **The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems.**
J Hypertens. 1990; 8:607-619.
- 129.- Littler Wam, Honour AH, Pusgley DJ, Sieght P: **Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients: its role in the diagnosis and management of high blood pressure.**
Circulation. 1975; 51:1101-1106.
- 130.- Raftery EB: **Direct versus indirect measurement of blood pressure**
J Hypertens 1991; 9(suppl8):S10-S12.
- 131.- Weber MA: **Whole-day blood pressure.**
Hypertension. 1988; 1:288-298.
- 132.. Ise T, Takabatate, Ohta H, Yamamoto Y, Hattori N: **Non-invasive ambulatory blood pressure monitoring using both Korotkoff-sound and oscillometric methods: comparison with direct methods.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension.
Kyoto, 1988. Abstract 766.
- 133.- Marey EJ: **Pression et vitesse du sang.** en *Physiologie expérimentale. Travaux de laboratoire de M. Marey.* Paris Masson, 1875; 388: 340-344.
- 134.- Imholz BP, Langewouters GJ, vanMontfrans GA, Parati G: **Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording.**
Hypertension 1993; 21:65-73.

- 135.- Kurki T, TySmith N, Head N, Dec Silver H, Quinn A: **Non invasive continuous blood pressure measurement from the finger: optional measurements conditions and factors affecting reliability.**
J Clin Monit. 1987; 3:6-13.
- 136.- Omboni S, Parati G, Frattola A, Mutti E, DiRenzo M, Castiglioni P, Mancia G: **Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability: Comparison with analysis of intra-arterial recording.**
Hypertension 1993, 22: 26-33
- 137.- Imholz B, van Montfrans G, Settels J, van der Hoeven G, Karemaker J, Wieling W: **Continuous non-invasive blood pressure; reliability of finapres during the Valsalva maneuver.** 789.
- 138.- Imai Y, Abe K, Sasaki S, Munakata M, Minami M, Sekino H, Yoshinaga K: **Difference of nocturnal behaviour of blood pressure between monitoring with arm-cuff method and with finger-volume oscillometric method.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension.
Kyoto, 1988. Abstract 313.
- 139.- Weber MA: **Automated blood pressure monitoring for the assesment of anti hypertensive treatment.**
Am J Cardiol. 1988; 62:976-1026.
- 140.- Meyer-Sabellek W, Schulte KL, Gotzen R. **Non-invasive ambulatory blood pressure monitoring: technical possibilities and problems.**
J Hypertens. 1990; 8 (suppl 6):S3-S10.
- 141.- Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villani A Mancia G: **Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring.**
J Hypertens 1990; 8(suppl 6):S33-S38.
- 142.- Villani A, Parati G, Gropelli A, Omboni S, Di Renzo M, Mancia G: **Noninvasive Automatic blood pressure monitoring does not attenuate nighttime hypotension. Evidence from 24 h intraarterial blood pressure monitoring.**
Am J Hypertens 1992; 5:744-747.

- 143.- Creevy PC, Burris JF, Mroczec WJ: **Phlebitis associated with noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: case report.**
JAMA 1985; 254:2411.
- 144.- Antivalle M, Lattuada S, Salvaggio A, Grillo A, Rindi M, Libretti A. **Influence of monitoring procedure on 24-h ambulatory blood pressure tracings: a non-invasive study.** Proceedings of the Fourth European Meeting on Hypertension.
J Hyperten. 1989; 7 (suppl 6):S352 S353.
- 145.- Pickering TG, O'Brien E: **Second international consensus meeting on twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement: consensus and conclusions.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S2-S6.
- 146.- Zachariah PK, Sheps SG, Smith RL. **Clinical use of home and ambulatory blood pressure monitoring.**
Mayo Clin Pro. 1989; 64:1436-1446.
- 147.- Clement DL, Colardyn F, Packet L, Van Maele GO: **Can short-term recording of blood pressure in supine patients replace ambulatory blood pressure monitoring?** En: Weber MA, Drayer JIM, eta. *Ambulatory blood pressure monitoring.*
New York. Springer-Verlag. 1984. pp: 21-25.
- 148.- Drayer JIM, Weber MA, De Young JL: **BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass.**
Arch Intern Med. 1983; 143:90-92.
- 149.- Estellés C, Redón J, Sanz C, Baldo E, Gutiérrez, Gómez L Michavila J: **Utilidad de los registros ambulatorios no invasivos de presión arterial de corta duración en el diagnóstico de la hipertensión arterial.** XII Reunión Nacional de la Liga Española en la lucha contra la Hipertensión Arterial, abril 1990.
Hipertensión. 1990; Abst número 122.
- 150.- Mancia G, Parati G: **Commentary on the revised British Hypertension Society protocol for evaluation of blood pressure measuring devices: a critique of aspects related to 24-hour ambulatory blood pressure measurement.**
J Hypertens 1993, 11:595-597

- 151.- O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swiet M, Padfield PL, Altman DG, et al: **An outline of the revised British Hypertension protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices** [short report]
J Hypertens 1993, **11**: 677-679
- 152.- Parati G, Groppelli A, Omboni S, Trazzi S, Frattola A, Mancia G: **Testing the accuracy of blood pressure monitoring devices in ambulatory conditions.**
J Hypertens 1991, **9**(suppl 8):S7-S9
- 153.- Mora J, Ocón JM, Doñate T, del Rio G: **Validación de un monitor no invasivo de presión arterial ambulatoria: El Diasys 200 Novacor**
Med Clín (Barc.) 1993, **101**:450-454
- 154.- Taylor R, Chidley K, Goodwin J, Broeders M, Kirby B: **Accutracker II (version 30/23) ambulatory blood pressure monitor: clinical validation using the British Hypertension Society and Association for the Advancement of Medical Instrumentation standards.**
J Hypertens 1993, **11**:1275-1282
- 155.- O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K: Short report: **Accuracy of the Dinamap portable monitor, model 8100 determined by the British Hypertension Society protocol.**
J Hypertens 1993, **11**:761-763
- 156.- O'Brien E, Atkins N, Mee F, O'Malley K: **Comparative accuracy of six ambulatory devices according to blood pressure levels.**
J Hypertens 1993, **11**:673-675
- 157.- O'Brien E, O'Malley K: **Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: a review of validation data.**
J Hypertens 1990, **8**(suppl 6):S11-S16
- 158.- O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K: **Validation requirements for ambulatory blood pressure measuring systems.**
J Hypertens 1991, **9**(suppl 8):S13-S15

- 159.- Mora J, Ocón J: **Validación de un modelo de aparato automático de registro de la presión arterial ambulatoria: El Spacelabs 5200.**
Med Clin (Barc) 1992, **98**:321-324
- 160.- Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoof R, Amery A: **Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials.**
J Hypertens 1991; **9** (suppl 1): S13-S19.
- 161.- Streithberg B, Meyer-Sabellek W: **Smoothing twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles: a comparison of alternative methods.**
J Hypertens 1990 **8**(suppl 6):S21-S27.
- 162.- White WB, Dey HM, Schulmen P: **Assesment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension.**
Am Heart J. 1989; **118**:782-795.
- 163.- White WB, Morganroth J: **Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assesing anti hypertensive therapy.**
Am J Cardiol. 1989; **63**:94-98.
- 164.- Parati G, Pomidosi G, Albin F, Malaspina D, Mancia G: **Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension.**
J Hypertens. 1987; **5**:93-98.
- 165.- Staessen J, Celis H, Se Cort P, Fagard R, Thijs L, Amery A: **Methods for describing the diurnal blood pressure curve.**
J Hypertens 1991; **9**(suppl8):S16-S18.
- 166.- Weber MA, Drayer JIM, Nakamura DK, Wyle FA: **The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects.**
Am J Cardiol. 1984, **54**:115-119.
- 167.- Weber MA, Drayer JIM, Chard ER: **Blood pressure fluctuation and amplitude in normal human subjects.** En: Weber MA, Drayer JIM, eta. *Ambulatory blood pressure monitoring.*
Darmstad: Steinkopff Verlag. 1984. pp 43-50.

- 168.- Mansoor GA, McCabe EJ, White WB: **Long term reproducibility of ambulatory blood pressure.**
J Hypertens 1994; 12:703-708.
- 169.- Fotherby MD, Potter JF: **Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurements in elderly hypertensive subjects.**
J Hypertens 1993; 11:573-579.
- 170.- Coats AJS: **Reproducibility or variability of casual and ambulatory blood pressure data: implications for clinical trials.**
J Hypertens 1990; 8(suppl 6):S17-S20.
- 171.- Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G: **Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment.**
J Hypertens 1991; 9:115-119.
- 172.- Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S: **Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurement in the clinic environment.**
J Hypertens 1994; 12:469-473.
- 173.- James GD, Pickering ThG, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH: **The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures.**
Hypertension. 1988; 11:545-549.
- 174.- Tochikubo O, Oota T, Miyakawa T, Miyajima E, Ishii M, Kneko Y: **Bottom value of ambulatory 24-hour blood pressure in normotensive persons and patients with mild essential hypertension.** 12th Scientific Meeting of The international Society of Hypertension.
Kyoto, 1988. Abstract 446.
- 175.- Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, deVenuto G, Zanata G, Pessina C: **Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST trial.**
Hypertension, 1994; 23:211-216.

- 176.- Giaconi S, Ghione S, Palombo C, Genovesi-Ebert A, Marabotti C, Fommei E, Donato L: **Seasonal influences on blood pressure in high normal to mild hypertensive range.** Hypertension. 1989; **14**:22-27.
- 177.- Giaconi S, Palombo C, Marabotti C, Genovesi-Ebert A, Ghione S: **Evaluation of the seasonal influences on ambulatory blood pressure and BP reactivity to stress tests.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension. Kyoto, 1988. Abstract.
- 178.- Mann S, Millar-Craig NW, Raftery EB: **Superiority of 24-hour measurement of blood pressure over clinic values in determining prognosis in hypertension.** Clin Exp Hypertens 1985; **7**:279-281.
- 179.- Clement DL on behalf of the steering committee: **Office versus ambulatory recordings of blood pressure (OvA): a European multicenter study.** J Hypertens 1990; **8**(suppl 6):S39-S41.
- 180.- Perloff D, Sokolow M, Cowan R: **The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients.** J Hypertens 1991; **9**(suppl 8):S33-S40.
- 181.- Staessen J, Amery A, Clement D, Cox J, De Cort P, Fagard R, et al: **Twenty-four-hour ambulatory monitoring in the Syst-Eur trial.** Aging (Milano) 1992; **4**:85-91.
- 182.- Staessen J, Amery A on behalf of the advisory board: **APTH- a trial on ambulatory monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol.** Acta Cardiol 1993; **48**:25-42.
- 183.- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, Pessina A, de Cesaris R, et al: **Prognostic value of ambulatory blood pressure: the SAMPLE study.** High Blood Pressure 1992; **1**:297-301.
- 184.- Vermeersch P, Duprez D, Packet L, Clement DL: **Left ventricular hypertrophy in mild hypertension: value of ambulatory recordings.** J Hypertens 1987; **5**(suppl 5):S495-S496.

- 185.- Floras JS, Jones JV, Hassan MO, et al: **Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension.**
Lancet. 1981; 2: 107-108.
- 186.- Sokolow M, Werdegar D, Kaim HK, Hinman AT: **Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension.**
Circulation. 1966; 34:279-298.
- 187.- Devereux RB, Pickering TG, Harsfield GA et al: **Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure to regularly recurring stress.**
Circulation 1983; 68:470-476.
- 188.- Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, McLeavy RAB, Stall art TH, Watson RDS, Littler WA: **Assessment of left ventricular mass and its response to anti hypertensive treatment.**
Lancet. 1982; 1:467-470.
- 189.- Redón J, Baldo E, Morera M, Bertolin V, Sanz C, Ros MJ, Pascual JM: **Correlación de los valores del registro ambulatorio no invasivo de presión arterial con el índice de masa ventricular en hipertensión arterial borderline-ligera.** XII Reunión Nacional de la Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Mayo 1990.
Hipertensión. Abril 1990. Abst número 94.
- 190.- Devereaux RB, Pickering TG: **Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S34-S38.
- 191.- Appel LJ, Stason WB: **Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension.**
- 192.- Lattuada A, Rindi M, Antivalle M, Mutinelli MR, Corralo S, Libretti A: **Ambulatory blood pressure monitoring (24 h), basal blood pressure and left ventricular echocardiographic findings in young adults.**
J Hypertens 1985; 3 (Suppl 3):S339-S341.

- 193.- Prisant LM, Carr AA: **Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass.**
Am J Hypertens. 1990; 3:81-89.
- 194.- Verdecchia P, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati G: **Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.**
Circulation 1990; 81:528-536.
- 195.- Devereux RB, Pickering TG: **Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications.**
J Hypertens. 1990; 8 (suppl 6): S125-S134.
- 196.- White WB, Dey HM, Schulman P: **Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension.**
Am Heart J 1989 118:782-795.
- 197.- White WB: **Predicting hypertensive heart disease via non invasive methodology: relationship between ambulatory blood pressure and cardiac indices, derived by echocardiography and radionuclide ventriculography.**
J Hypertens. 1990, 8 (Suppl 6):S113-S118.
- 198.- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G: **Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension.**
J Hypertens 1987; 5:93-98.
- 199.- Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C: **Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension.**
J Hypertens 1992; 10:683-692.
- 200.- Himmelmann A, Svensson A, Sigström L, Hanson L: **Predictors of blood pressure and left ventricular mass in the young: the hypertension in pregnancy offspring study.**
Am J Hypertens 1994; 7:381-389.
- 201.- Clement DL, De Buyzere M, Duprez D: **Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring.**
J Hypertens 1994; 12:857-864.

- 202.- Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A, Mancia G: **Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S25-S28.
- 203.- Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, et al: **Blood pressure load- a better determinant of hypertension.**
Mayo Clinic Procedures 1988; 63:1085-1091.
- 204.- White WB: **Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S39-S41.
- 205.- Bauwens F, Duprez D, de Buyzere M, Clement DL: **Blood pressure load determines left ventricular mass in essential hypertension.**
Int J Cardiol 1992; 34:335-338.
- 206.- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C: **Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.**
Circulation 1990; 81:528-536.
- 207.- Klein W, Zweiker R, Eber B, Dusleag J, Rotman B: **Circadian blood pressure patterns in patients with treated hypertension and left ventricular hypertrophy.**
Angiology 1991; 379-386.
- 208.- Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, Schillaci G, Gatteschi C, Battistelli M, Bartoccini C, et al: **Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with hypertension and normal left ventricular masses.**
Am J Cardiol 1994; 73:247-252.
- 209.- Shimada K, Kawanato A, Matsubayishi K, Ozawa T: **Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure.**
Hypertension 1990; 16:692-699.

- 210.- Redón J, Sanz C, Miralles A, et al.: **Microalbuminuria y parámetros del registro ambulatorio no invasivo de presión arterial esencial.** XII Reunión Nacional de la Liga Española de la Lucha contra la Hipertensión Arterial, Mayo 1990. Hipertensión. Abril 1990. Abst número 115.
- 211.- Opshal JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF: **Correlation of office and ambulatory blood pressure (Asp) measurements with urinary albumin (UALB) and N-acetyl-betglucosaminidase (UNAG) excretions in essential hypertension (EH).** Abstracts of the Second Annual Meeting of the American Society of Hypertension. New York. 1987: 122.
- 212.- Redón J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS: **Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability.** J Hypertens 1994; 12:947-053.
- 213.- Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM: **Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension.** Am J Hypertens 1994; 7:23-29.
- 214.- Pickering TG, Gerin W: **Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular reactivity testing for the evaluation of the role of psychosocial factors and prognosis in hypertensive patients.** Am Heart J. 1988; 116 (Pt 2):665-672.
- 215.- Harsfield GA, James GD, Schlussek Y, Yess LS, Blank SG, Pickering TG: **Do laboratory test of blood pressure reactivity predicts blood pressure variability in real life?** Am J Hypertens. 1988; 1: 168-174.
- 216.- Morales-Vallejo HM, Elliot RS, Boone JL, Hughes JS: **Psychophysiologic stress testing as a predictor of mean daily blood pressure.** Am Heart J J. 1988; 116: 673-681.
- 217.- Watson RD, Stallard TJ, Flinn RM, Litter WA: **Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man.** Hypertension. 1980; 2: 333-341.

- 218.- Parati G, Pomidosi G, Casadei R, et al: **Limitations of laboratory stress testing in the assesment of subjects-cardiovascular reactivity to stress.**
J Hypertens. 1986; 4 (suppl 6):S51 -S53.
- 219.- Zachariah PK, Krier JD: **Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 1):S7-S12.
- 220.- O'Brien E, Cox J, O'Malley K: **The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice.**
J Hypertens 1991; 9(suppl 8):S63-S65.
- 221.- Mancia G, Omboni S, Parati G, Santucci C, Trazzi S, Ulian L: **Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring.**
Am J Hypertens 1993 6:9S-13S.
- 222.- Report by the Management Committee: **The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension.**
Lancet. 1980; 1:1261-1267.
- 223.- Finnerty FA Jr.: **Step-down treatment of mild systemic hypertension.**
Am J Cardiol. 1984; 53:1304-1307.
- 224.- Drayer JIM, Weber MA: **Definition of normalcy in whole day ambulatory blood pressure monitoring.**
Clin ExpHypertens. 1985; 7:195-204.
- 225.- Weber MA, Drayer JIM: **Role of blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension.**
J Hypertens. 1986; 4 (suppl 5):S325-S327.
- 226.- Mallion JM, De Gaudemaris R, Siché JP, Maitre A, Pitiot M: **Day and night blood pressure values in normotensive and hypertensive subjects assessed by twenty-four-hour ambulatory monitoring.**
J Hypertens 1990; 8(suppl6):S49-S55.

- 227.- Libretti A, et al: **Il valore di normalità con il monitoraggio ambulatoriale della pressione.**
G Ital Cardiol 1988; **18**:879-883.
- 228.- De Gaudemaris R, Mallion JM, Battistella P, Battistella B, Siché JP, Blatier JF, François M: **Ambulatory blood pressure and variability by age and sex in 200 normotensive subjects: reference population values.**
J Hypertens 1987; **5**(suppl 5):S429-S430.
- 229.- Pagny JY, Delva R, Aouizerate M, Chatellier G, Battaglia C, Devries C, et al: **La pression arterielle ambulatoire des sujets normotendus. Definition des valeurs de référence en fonction de l'age par l'appareil Spacelabs.**
La Presse Médicale 1987; **16**: 1621-1624.
- 230.- Battisella P, De Gaudemaris R, François G, Lyon N, Gosse P, Zannad F, Contard S, et al: **Valeurs de référence de la tension artérielle ambulatoire d'activité et de nuit. Étude multicentrique de 394 sujets normotendus au repos.**
Arch Mal Coeur 1989; **82**:1019-1022.
- 231.- Palatini P, Pessina AC: **A new approach to define the upper normal limits of ambulatory blood pressure.**
J Hypertens 1990; **8**(suppl 6)
- 232.- Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Minami N, et al: **Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan.**
Hypertension 1993; **22**:900-912.
- 233.- Schwan A: **Reference values for 24-hour non-invasive ambulatory blood pressure: a population study of men aged fifty.**
Scand J Prim Health Care 1993; **11**:21-25.
- 234.- Staessen JA, O'Brien E, Atkins N, Fagard R, Vyncke G, Amery A: **A consistent reference frame for ambulatory blood pressure monitoring is found in different populations.**
J Hum Hypertens 1994; **8**:423-431.

- 235.- Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, van Hoof R, Amery A: **Reference values for ambulatory blood pressure: a méta-analysis.**
J Hypertens. 1990; 8(suppl 6):S57-S64.
- 236.- O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, Atkins N, Mee F et al.: **Twenty-four hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study.**
J Hypertens 1991; 9: 335-360.
- 237.- Staessen JA, O'Brien E, Atkins M, Amery AK, on behalf of the ad-hoc working group: **Ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects [short report].**
J Hypertens 1993; 11: 1289-1297.
- 238.- Cesana G, DeVito G, Ferrario M, Libretti A, Mancia G, Mocarelli E. et al: **Ambulatory blood pressure normalcy: The PAMELA study**
J Hypertens 1991; 9 (suppl 3):S17-S23.
- 239.- Zachariah PK, Sheps SG, Bailey KR; Wiltgen CM: **Ambulatory blood pressure and blood pressure load in normal subjects.**
Am J Hypertens 1989; 2:50
- 240.- Drayer JIM, Weber MA, Hoeger WJ: **Whole-day BP monitoring in ambulatory normotensive men.**
Arch Intern Med.1985, 145 271-274.
- 241.- Spieker C, Staschen CM, Zidek W, Rahn KH: **The cosinor method A computer aided model to differentiate essential from secondary hypertension.** Fourth Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, May 1989.
Am J Hypertens. 1989; 2(part 2): Abst number 1345.
- 242.- Cox J, Amery A, Clement D, De Cort P, Fagard R, Fowler G, Iranzo RM, Mancia G, O'Brien E, O'Malley K, Palatini P, Parati G, Petrie J, Ravogli A, Rosenfeld J, Staessen J, Thijs L, Webster J: **Relationship between blood pressure measured in the clinic and by ambulatory monitoring and left ventricular size as measured by electrocardiogram in elderly patients with isolated systolic hypertension.**
J Hypertens 1993; 11:269-276.

- 243.- Mancia G, Bertieri G, Gressi G, et al: **Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate.**
Lancet. 1983; 2: 695-697.
- 244.- Weber MA, Drayer JIM, Brewer DD: **Automated blood pressure measurements in the diagnosis of mild hypertension.**
J Cardiopulmonary Rehabil. 1986, 6: 125- 130.
- 245.- Report: **Self-measurement of blood pressure: A statement by the World Hypertension League.**
J Hypertens. 1988; 6:257-261.
- 246.- Julius S, Mejia A, Jones K, et al: **«White coat» versus «Sustained» borderline hypertension in Tecumseh, Michigan.**
Hypertension. 1990; 16:617-623.
- 247.- Julius IS, Jamerson K, Gudbrandsson T, Schork N: **White coat hypertension: A follow-up.**
Clin Exp Hypertens. 1992; 14: 45-53.
- 248.- Mancia G, Parati G: **Clinical significance of «White coat» hypertension.**
Hypertension. 1990; 16: 624-626.
- 249.- Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J: **'White Coat' hypertension. No harm for the heart.**
Hypertension 1993; 22:766-770.
- 250.- Weber MA, Neutel JM, Smith D, Graettinger WF: **Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring.**
Circulation 1994; 90:2291-2298.
- 251.- Harsfield GA, Alpert BS, Pullman DA, Willey ES, Somes GW, Stapleton FB: **Sodium excretion and racial differences in ambulatory blood pressure patterns.**
Hypertension.1991; 18:813-818.

- 252.- Baumgart P, Walger P, Gemen S, vonEiff M, Raidt H, Rahn KH: **Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation.**
Nephron 1991; 57:293-298.
- 253.- Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J: **Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies.**
Clin Sci Mol Med 1976; 51:687s-689s.
- 254.- Littler WA, Honour AJ: **Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma.**
Q J Med. 1974; 43:441 -449.
- 255.- Satoh S, Takabake T, Yamamoto Y et al: **Adrenalectomy restores the lack of diurnal pattern of blood pressure in primary aldosteronism.** 12th Scientific Meeting of The International Society of Hypertension.
Kyoto, 1988. Abstract 768.
- 256.- Caruana MP, Lahiri A, Cashman PPM, Altman DG, Raftery EB: **Effect of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate.**
Am J Cardiol. 1988; 62:755-759.
- 257.- Ventura HO, Messerli FH, Barron RE: **Norepinephrine induced hypertension in Guillain-Barre syndrome.**
J Hypertension 1986; 4:265-267.
- 258.- Lurbe A, Redon J, Pascual JM, Alvarez V, Batlle DC: **Loss of nocturnal blood pressure pattern in «normotensive» patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM).**
Hypertension I 991; 18:423 (abstract).
- 259.- Ocon J, Mora J, del Río G: **Registro continuo ambulatorio de la tensión arterial con un aparato automático no invasivo (Kontron H). Diferenciación entre hipertension arterial leves y normotensos lábiles.**
Med Clin. 1988; 90:56-61.

- 260.- Pickering TG: **Can ambulatory blood pressure monitoring improve the diagnosis of mild hypertension?**
J Hypertens 1990; 8(suppl 6):S43-S47.
- 261.- ISH Scientific Committee of the International Society of Hypertension's consensus conference on indirect ambulatory blood pressure monitoring: consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring.
J Hypertens 1990; 8:S135-140.
- 262.- Apple LJ, Stason WB: **Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension.**
Ann Intern Med 1993; 118:867-882.
- 263.- Myers MC, Reeves RA: **White coat phenomenon in patients receiving anti hypertensive therapy.**
Am J Hypertens. 1991; 4 844-849.
- 264.- Waeber B, Petrillo A, Nussberger J et al: **Are some hypertensive patients over treated? A prospective study of ambulatory blood pressure recording.**
Lancet 1987; 1:732-734.
- 265.- Gifford RW: **Resistant hypertension: Introduction and definitions.**
Hypertension. 1988; 11 (suppl II): 65-66.
- 266.- Weber MA, Cheung DG, Gaettinger WF, Lipson JL: **Characterization of anti hypertensive therapy by whole-day blood pressure monitoring.**
JAMA. 1988, 259:3281-3285.
- 267.- Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V, Sleight P: **The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and reduce the numbers of subjects in clinical trials of anti hypertensive agents.**
J Hypertens. 1988; 6:111 - 116.
- 268.- Conway J, Coats A: **Value of ambulatory blood pressure monitoring in clinical pharmacology.**
J Hypertens. 1989; 7(suppl 3):S29-S32.

- 269.- Zachariah PK, Sheps S, Schirger A, Spiekman RE, O'Brien PC, Simpson KK: **Verapamil and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension.**
Am J Cardiol. 1986; **57**:74D-79D.
- 270.- Nissinen A, Koistinen A, Tuomilehto J, Sundberg S, Gordin A: **Sustained release verapamil in hypertension results from a non-invasive ambulatory blood pressure monitoring in a clinical study.**
Eur J Clin Pharmacol. 1986, **31**:255-260.
- 271.- Weber MA, Tonkon MJ, Klein RC: **Blood pressure monitoring for assessing the duration of action of anti hypertensive treatment.**
J Clin Pharmacol. 1987; **27**:751-755.
- 272.- Mancia G, Paratti G, Pomidossi G et al: **Evaluation of the anti hypertensive effect of once-a-day captopril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring.**
J Hypertens 1987; **5** (suppl 15):S591-S593.
- 273.- Elliott HL: **Trough:peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control.**
J Hypertens 1994; **12**(suppl 5):S29-S33.
- 274.- Zanchetti A: **Trough and peak effects of a single daily dose of nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as assessed by ambulatory blood pressure monitoring.** Italian nifedipine GITS study group.
J Hypertens 1994; **12**(suppl 5):S23-S27.
- 275.- Meredith PA, Reid JL: **Differences between calcium antagonists: duration of action and trough to peak ratio.**
J Hypertens 1993; **11**(suppl1):S21-S26.
- 276.- Neutel JM, Smith DH, Ram CV, Kaplan NM, Papademetriou V, Fagan TC, Lefkowitz MP, Kazempour MK, Weber MA: **Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents.**
Am J Hypertens 1993, **94**:181-187.

- 277.- Stiefel P, Miranda ML, Giménez J, Martín-Sanz MV, Muñoz O, Gajón E, Fernández-Moyano A, Villar J, Carneado J: **Comparación del efecto de enalapril y captopril sobre el ritmo horario de la presión arterial en hipertensos leves.** (abstract)
Hipertensión 1993; 10:(extra)126.
- 278.- Stiefel P, Giménez J, Miranda ML, Villar J, Muñoz O, Pamies E, Martín-Sanz MV, Carneado J: **Ambulatory blood pressure monitoring in physicians working in a hospital: is there an increase in the number of subjects with high workplace blood pressures?.**
International Journal of Cardiology 1994; 45: 183-189.
- 279.- Stiefel P, Giménez J, Miranda ML, Leal A, Muñoz O, Villar J, Carneado J: **Análisis del ritmo circadiano de la PA en la HTA esencial y en la enfermedad de Cushing: descripción de un cociente de dispersión.**
Anales de Med. Int., 1.992; extraordinario: 19.
- 280.- Bortner RW: **A short rating scale as a potential measure of pattern A behavior.**
J Chron Dis 1969; 22:87-91.
- 281.- Santucci S, Steiner D, Zimble M, James GD, Pickering TG: **Validation study of the SpaceLabs 90202 and 5200 ambulatory blood pressure monitors.**
J Ambulatory Monitoring 1988; 1:211-216.
- 282.- O'Brien E, Sheridan J, Browne T, Conroy R, O'Malley K: **Validation of the SpaceLabs 90202 ambulatory blood pressure recorder.**
J Hypertens 1989; 7(suppl 6):S388-S389.
- 283.- Villar J, Stiefel P, Leal A: **Glucocorticoides e hipertensión arterial en Aranda P, Alteraciones fisiopatológicas en el hipertenso: aplicaciones terapéuticas** Ed. Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial.
Madrid 1993; 71-86
- 284.- Suzuki H, Shibata H, Muramaki M, Nakamoto H, Kondo K, Saruta T: **Case report: hypertension in Cushing's syndrome.**
Am J Med Sci 1992; 303:329-332.

- 285.- Soszynski P, Slowinska-Srzednicka J, Kasperlik-Zaluska A, Zgliczynski S: **Endogenous natriuretic factors: atrial natriuretic hormone and digitalis-like substance in Cushing's syndrome.**
J Endocrinol 1991; **129**:453-458.
- 286.- Mentlowitz M, Gitlow S, Naftchi N: **Work of digital vasoconstriction produced by infused norepinephrine in Cushing's syndrome.**
J Appl Physiol 1958; **13**:252-256.
- 287.- Saruta T, Suzuki H, Handa M, Igarashi Y, Kondo K, Senba S: **Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome.**
J Clin Endocrinol Metab 1986; **62**:275-279.
- 288.- Ritchie CM, Sheridan B, Fraser R, Hadden DR, Kennedy AL, Riddell J, Atkinson AB: **Studies on the pathogenesis of hypertension in Cushing's disease and acromegaly.**
Q J Med 1990; **280**:855-867.
- 289.- Axelrod L: **Inhibition of prostacyclin production mediates permissive effects of glucocorticoids on vascular tone.**
Lancet 1983; **i**:904-906.
- 290.- Whitworth JA, Saines D, Thatcher R, Butkus A, Scoggins BA: **Blood pressure and metabolic effects of ACTH in normotensive and hypertensive man.**
Clin Exp Hypertens 1983; **5**:501-522.
- 291.- Connell JMC, Whitworth JA, Davies DL, Lever AF, Richards AM, Fraser R: **Effects of ACTH and cortisol administration on blood pressure electrolyte metabolism, atrial natriuretic peptide and renal function in normal man.**
J Hypertens 1987; **5**:425-433.
- 292.- Ganguly A, Weinberger MH, Grim CE: **The renin-angiotensin-aldosterone system in Cushing's syndrome and pheochromocytoma.**
Hormone Res 1983; **17**:1-10.

- 293.- Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al: **Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations.**
J Hypertens 1989; **11**:113-120.
- 294.- Krieger DT: **The central nervous system and Cushing's disease.**
Med Clin North Am 1978; **62**:261-268.
- 295.- Khatri IM, Freis ED: **Hemodinamyc changes during sleep in hypertensive patients.**
Circulation 1969; **39**:785-790.
- 296.- Prinz PN, Halter J, Benedetti C, Raskind M: **Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: relation to rapid eye movement and slow wave sleep.**
J Clin Endocrinol Metab 1979; **49**:300-304.
- 297.- Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, et al: **Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings.**
Circ Res 1983; **53**:96-104.
- 298.- Linsellmc MC, Ligtmán SL, Mullen PE, et al: **Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man.**
J Clin Endocrinol Metab 1985; **60**:1210-1215.
- 299.- Zemaityte D, Veroneckas G, Sokolow E: **Heart rate control during sleep**
Psychophysiology 1984; **21**:279-288.
- 300.- Munakata M, Imai Y, Abe K, et al: **Involvement of the hypothalamo-pituitary-arenal axis in the control of circadian blood pressure rhythm.**
J Hypertens 1988; **6**(suppl 4): 44-46.
- 301.- Reeves RA, Johnson AM, Shapiro AP, Traub YM, Jacob R: **Ambulatory blood pressure: methods to assess severity of hypertension, variability and sleep changes.**
en *Ambulatory blood pressure monitoring* editado por Weber MA, Dryer JIM.
Darmstadt, Steinkopff, 1984; 27-34.

- 302.- Mora J, Ocón J: **¿Existe un ritmo circadiano de la presión arterial?**
Med Clin (Barcelona) 1992; **98**:314.
- 303.- Baumgart P, Walger P, Fuchs G, Dorst KG, Vetter H, Rhan KH: **Twenty-four hours blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm.**
J Hypertens 1989; **7**:331-334.
- 304.- Ocón J, Mora J, Del Rio G: **Registro continuo ambulatorio de la tensión arterial con un aparato automático no invasivo. Diferenciación entre hipertensión arterial leve y normotensos débiles.**
Med Clín Barcelona 1988; **90**:56-61.
- 305.- Khoury AF, Sunderajan P, Kaplan NM: **The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation.**
Am J Hypertens 1992; **5**:339-344.
- 306.- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G: **Prognostic value of 24-hour blood pressure variability.**
J Hypertens 1993; **10**: 1133-1137.
- 307.- Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M: **Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events.**
Circulation 1993; **88**: 986-992.
- 308.- Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S Agabiti-Rosei E: **Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring.**
Am J Hypertens 1992; **5**:180-186.
- 309.- Dysart JM, Treiber FA, Pfeifer K, Davis H, Strong WB: **Ethnic differences in the myocardial and vascular reactivity to stress in normotensive girls.**
Am J Hypertens 1994; **7**:15-22.
- 310.- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. **Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension.**
Circulation 1990; **81**:528-536

- 311.- Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM: **Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension.**
Am J Hypertens 1994; 7:23-29.
- 312.- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Amery A: **Fourier analysis of blood pressure profiles.**
Am J Hypertens 1993; 6(part 2): 184S-187S.
- 313.- Imai Y, Munakata M, Hashimoto J, Minami N, Sakuma H, Watanabe N, et al: **Age-specific characteristics of nocturnal blood pressure in a community of northern Japan.**
Am J Hypertens 1993; 6(part 2): 179S-183S
- 314.- Machning T, Engels G, Schöbel S, Gellert J, Bachmann K: **A new approach for evaluating circadian blood pressure levels and variability from 24 h ambulatory blood pressure profiles.**
Am J Hypertens 1993;6:248-252
- 315.- Stanton A, Cox J, Atkins N, O'Malley K, O'Brien E: **Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure pattern.**
Hypertension 1992;19:93-101
- 316.- Stanton A, Tan S, Crowley J, Mullaney P, Atkins N, O'Malley K, O'Brien E. **Circadian blood pressure changes and target organ damage in untreated essential hypertension.**
J Hypertens 1991;9(11):1092.
- 317.- Stanton A, Atkins N, O'Brien E, O'Malley K: **Antihypertensive therapy and circadian blood pressure profiles: a retrospective analysis utilising cumulative sums.**
Blood Press 1993; 4:289-295.
-

UNIVERSITY OF TORONTO

Revised 2/1/85

James Francis, Newell
Maintenance Supplement no invoice!
Una nueva forma de volver la presión
Artículo

APTO COM LAUDE

28

September

10 95

~~James Francis~~

~~El Vocero~~

James Francis

~~James Francis~~

James Francis