



# Valor de la monitorización ambulatoria de la presión arterial en la predicción de daño en órganos diana e incidencia de eventos cardiovasculares

R. C. Hermida\*, D. E. Ayala\* y C. Calvo\*\*

\*Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. Universidad de Vigo. Campus Universitario. Vigo. \*\*Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

## INTRODUCCIÓN

Las medidas convencionales de Presión Arterial (PA) determinadas en la consulta médica han sido utilizadas de forma habitual para el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y la valoración de la eficacia terapéutica<sup>1,2</sup>. Estas medidas casuales de PA tienen, sin embargo, algunas limitaciones. Por un lado, proporcionan una medida que sólo representa una mínima fracción del perfil circadiano de la PA, realizada bajo circunstancias que pueden tener un efecto presor (efecto «bata blanca»<sup>3</sup>) y que, además, es obtenida con una técnica no exenta de fallos potenciales<sup>4</sup>. Las fuentes de error más comunes derivadas de la obtención de medidas convencionales de PA incluyen defectos en la instrumentación y en la técnica de medida utilizada por el personal sanitario, así como la denominada «preferencia de dígito» que lleva al observador a redondear los resultados eligiendo un último dígito arbitrario, generalmente 0 ó 5<sup>5-11</sup>. Además, la PA está influenciada por una serie de factores intrínsecos, como el origen étnico, sexo, sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas, y distintas variables hematológicas y renales<sup>12,13</sup>. La presión arterial también se ve modificada por una serie de factores extrínsecos tales como temperatura ambiental y humedad relativa, actividad física, estado emocional, consumo de alcohol y/o cafeína, ingesta de alimentos, y ciclo de actividad y descanso<sup>14-22</sup>. En los últimos años, para paliar este problema se desarrolló la denominada técnica de automedición de la PA (AMPA) que, si se hace sistemáticamente, supone una buena alternativa, a pesar

de los inconvenientes derivados de interferir con las actividades rutinarias del individuo y de no ser factible la medición de la PA durante las horas de sueño<sup>23-25</sup>.

La Monitorización Ambulatoria y no invasiva de PA (MAPA) ha proporcionado un método de valoración de la PA que puede compensar la mayoría de las limitaciones de las medidas casuales, tanto si se trata de automedidas como de determinaciones en la consulta clínica<sup>4,24-27</sup>. La MAPA tiene la ventaja adicional de que, además de la derivación inmediata de los valores absolutos de PA, también permite la valoración de la PA del paciente durante sus actividades cotidianas<sup>14,15,18,22,28</sup>. Asimismo, la MAPA no está sujeta a la «preferencia de dígito» y, aparentemente, tampoco está influenciada por el aumento transitorio de PA en respuesta al entorno hospitalario o a la presencia del observador (efecto «bata blanca»<sup>3,25,29-31</sup>). Bajo un punto de vista fisiopatológico, en la hipertensión ya establecida se ha demostrado que la correlación entre el nivel de PA y el daño en órganos diana, el riesgo cardiovascular y el pronóstico de estos pacientes es mayor para los valores obtenidos mediante MAPA que para las medidas casuales<sup>32-40</sup>. Finalmente, ha probado su utilidad en la evaluación de la eficacia antihipertensiva de distintos fármacos, tal como han demostrado los múltiples ensayos clínicos realizados<sup>41-44</sup>.

## VALOR PRONÓSTICO DE LA MAPA

La comparación de la relación entre valores de PA determinados casualmente o mediante monitores portátiles y la severidad de las complicaciones hipertensivas ha sido estudiada desde hace más de 3 décadas<sup>45</sup>. El primer ensayo en el que se evaluó el valor pronóstico de la MAPA propiamente dicho fue realizado por Perloff y cols.<sup>32,34</sup> en una muestra de 1.076 pacientes estudiados en la Universidad de Ca-

**Correspondencia:** R. C. Hermida  
Director. Lab. Bioingeniería y Cronobiología  
ETSI Telecomunicación  
Campus Universitario  
36200 Vigo (Pontevedra)  
E-mail: rhermida@tsc.uvigo.es

lifornia, San Francisco, entre 1962 y 1976, con un seguimiento medio de 5 años. El monitor utilizado sólo podía registrar valores de PA durante el ciclo de actividad. Los autores establecieron un modelo de regresión simple entre los valores de PA casual y ambulatoria, y calcularon la diferencia entre estas dos presiones para cada sujeto. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, en función de que el valor medio de la MAPA fuese mayor o menor, respectivamente, que el valor que le debería corresponder en el modelo de regresión en función de su PA casual. Los resultados demostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales fue superior entre los pacientes con mayores valores de MAPA. Este estudio permitió demostrar por primera vez que la MAPA era un mejor determinante de daño en órganos diana que la PA medida en la consulta hospitalaria.

Por su parte, Verdecchia y cols.<sup>36</sup> estudiaron inicialmente 1.187 pacientes, procedentes de una región del centro de Italia, con el diagnóstico de hipertensión arterial esencial que participaron en el denominado Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA). En el momento de su inclusión en el estudio, a los pacientes se les realizó una MAPA de 24 horas, una ecocardiografía, una evaluación metabólica y una evaluación clínica, incluyendo mediciones de PA casual y determinación de factores de riesgo cardiovascular. Los límites de normalidad para la media diurna de la PA (percentil 90) en hombres y mujeres, establecidos a partir de los datos de un grupo de sujetos normotensos, fueron de 136/87 mmHg y 131/86 mmHg, respectivamente. Los pacientes hipertensos con valores de MAPA por debajo de estos límites fueron clasificados como hipertensos de «bata blanca». Por otra parte, los autores dividieron el grupo de pacientes hipertensos en dippers y no-dippers, utilizando el criterio habitual del descenso nocturno de la PA de 10% o menor del 10% con respecto a la media diurna, respectivamente<sup>46</sup>. Después de un período de seguimiento medio de 3,2 años, los pacientes con hipertensión de «bata blanca» tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares similar a la del grupo de sujetos normotensos<sup>47</sup>. Dentro del grupo de pacientes hipertensos, los sujetos clasificados como no-dippers tuvieron aproximadamente tres veces más eventos que los dippers.

En una valoración de seguimiento del grupo del estudio PIUMA (36) se evaluó la importancia de la variabilidad de la PA nocturna y diurna en relación con el desarrollo de eventos cardiovasculares. La variabilidad presoria se analizó en base a si la desviación estandar de la PA diurna o nocturna era mayor o menor que la media del grupo. Las tasas

de eventos cardiovasculares fueron claramente mayores en los pacientes que tenían una variabilidad elevada de la presión sistólica diurna y nocturna que en los que tenían una PA poco variable (fig. 1). Además, los pacientes con un aumento de la variabilidad de la PA se caracterizaban por tener valores de PA más elevados, una edad más avanzada y una mayor prevalencia de diabetes mellitus.

El riesgo cardiovascular relativo de la hipertensión de «bata blanca» definida a partir de valores de MAPA ha sido investigado también por los autores del Northwick Park Study<sup>48</sup> y, al menos de forma preliminar, en el Cornell Study<sup>49</sup>. En un ensayo observacional prospectivo, Khattar y cols.<sup>48</sup> estudiaron 479 pacientes hipertensos mediante monitorización de PA intra-arterial durante 24 horas. Los autores dividieron los pacientes en un grupo de 126 sujetos con hipertensión de «bata blanca» (definida como una PA intra-arterial media de 24 horas inferior a 140/90 mmHg y valores casuales de PA > 140/90 mmHg), y en un segundo grupo de 353 sujetos con hipertensión intra-arterial sostenida (valor medio intra-arterial > 140 mmHg en la PAS o superior a 90 mmHg en la PAD). Después de un periodo medio de seguimiento de 9,1 años, los pacientes fueron evaluados con respecto al grado de daño en órganos diana (índice de masa ventricular izquierda, grosor de la íntima-media en la carótida) y a la incidencia de eventos cardiovasculares (accidente vascular cerebral, infarto de miocardio, admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización coronaria). Los pacientes con

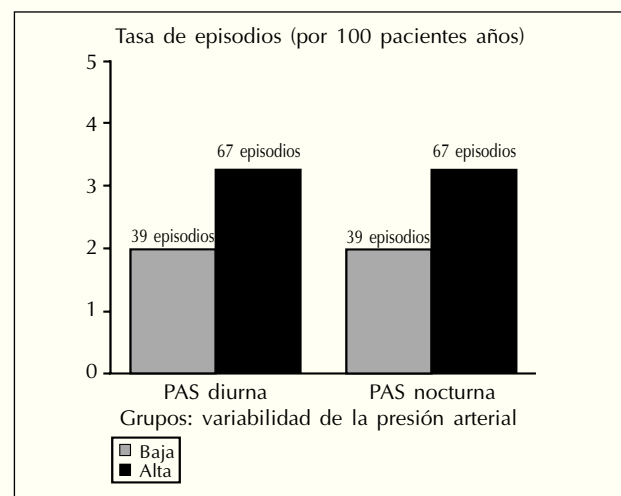


Fig. 1.—Tasas de episodios cardiovasculares en función de la presión arterial sistólica (PA) diurna y nocturna.

hipertensión de «bata blanca» tuvieron una incidencia de eventos cerebrovasculares y coronarios significativamente menor durante los años de seguimiento<sup>48</sup>. A título de ejemplo, el porcentaje de pacientes con hipertensión de «bata blanca» que tuvieron un evento coronario fue de un 7,9%, significativamente menor que los pacientes con hipertensión arterial sostenida, con una prevalencia del 15,9% ( $p < 0,001$ ).

Continuando con el potencial valor pronóstico de la MAPA, en la población de Ohasama, Ohkubo y cols.<sup>50-52</sup> llevaron a cabo un estudio comparando los valores de PA ambulatorios y casuales en 1542 sujetos (565 hombres y 977 mujeres), con un seguimiento medio de más de 5 años. Los pacientes fueron divididos en quintiles en función de las medidas casuales PA y de los valores medios de 24 horas obtenidos con MAPA. Los resultados, tal como se muestra en la figura 2, indicaron la ausencia de relación específica entre los valores de PA obtenidos en la consulta y la mortalidad por eventos cardiovasculares. Sin embargo, los sujetos con media diaria de la PA sistólica en el quintil superior (PA sistólica  $> 134$  mmHg) tuvieron una mortalidad cardiovascular significativamente superior a la de los sujetos en el segundo quintil (PA sistólica entre 112 y 118 mmHg). La incidencia de mortalidad cardiovascular fue también significativamente más alta en los pacientes que tenían su media diaria de la PA diastólica en el mayor quintil. Los resultados indicaron claramente que un único perfil de MAPA es marcadamente superior a las medidas casuales de

PA en el pronóstico de eventos cardiovasculares. En este sentido, el inconveniente del estudio es que, debido a que no se hizo un seguimiento de la evolución de las medidas convencionales de PA, no se pudo evaluar hasta que punto las medidas casuales secuenciales podrían haber mejorado el poder predictivo de estos valores en comparación con la información obtenida de un único perfil de MAPA.

Una de las utilidades clínicas más importantes de la MAPA ha sido la valoración de pacientes con hipertensión arterial refractaria tratados con varios fármacos antihipertensivos<sup>1,2,53-55</sup>. Redón y cols.<sup>37</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo en 86 pacientes con hipertensión arterial refractaria tratados con una media de 3 fármacos y que eran resistentes al tratamiento antihipertensivo. Los sujetos fueron divididos en terciles en función de la media diaria de la PA diastólica. El número de fármacos antihipertensivos utilizados y la PA casual fue similar para los tres grupos. Al final de un período de seguimiento medio de 4,1 años, la incidencia de eventos cardiovasculares fue marcadamente inferior en el grupo de pacientes con hipertensión arterial refractaria situados en el tercil más bajo (tabla 1). A pesar de sus potenciales limitaciones (reducido tamaño muestral, utilización de horas de reloj fijas en lugar de la actividad individual para la determinación de la media diaria de la PA, uso de un número restringido de categorías de riesgo<sup>39</sup>), este estudio proporciona evidencias a favor de la utilización rutinaria de la MAPA en pacientes con hipertensión arterial refractaria, tanto para evitar la prescripción de un número in-

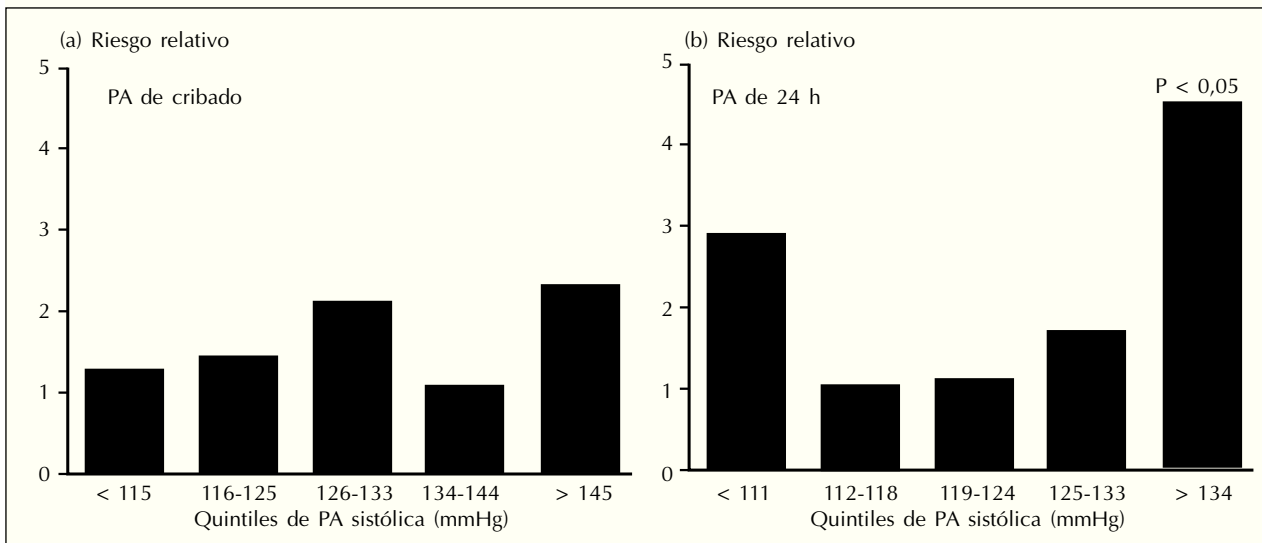


Fig. 2.—Tasas de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociada a los quintiles de (a) presión arterial (PA) de cribado y (b) presión arterial durante 24 h, obtenidas en el estudio prospectivo Ohasama (Japón) de presión arterial y resultados.

**Tabla I.** Valor pronóstico de la presión arterial ambulatoria en la hipertensión refractaria

	Tercil menor (PAD en vigilia < 88 mmHg) (n = 29)	Tercil medio (PAD en vigilia 88-97 mmHg) (n = 29)	Tercil mayor (PAD en vigilia > 97 mmHg) (n = 28)
Edad (años)	56 ± 8	53 ± 11	51 ± 8
Fármacos antihipertensivos (n°)	3,3 ± 0,6	3,1 ± 0,6	3,5 ± 0,9
Presión arterial (mmHg)			
Consultorio	175/106 ± 21/5	174/107 ± 20/6	182/111 ± 24/10
Diurna (08:00-22:00 h)	132/80 ± 18/5	145/92 ± 12/4	165/106 ± 15/7
Nocturna (22:00-08:00 h)	122/69 ± 17/8	130/77 ± 18/12	146/90 ± 18/12
Episodios cardiovasculares patológicos por 100 pacientes años	2,2	9,5	13,6

PAD, presión arterial diastólica.

necesario de fármacos como para intensificar el control de aquellos pacientes con verdadera hipertensión sostenida.

Más recientemente, el ensayo clínico Syst-Eur investigó si el tratamiento antihipertensivo activo (en comparación con el placebo) podía reducir las complicaciones cardiovasculares en 4.695 pacientes ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada<sup>56</sup>. Un subgrupo de 808 pacientes fue estudiado con MAPA en el momento de su inclusión en el ensayo [38]. Los resultados obtenidos en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de placebo demostraron que la MAPA predijo la morbilidad cardiovascular con mucha mayor precisión que las determinaciones hospitalarias de PA. Por otra parte, los pacientes con ausencia de descenso nocturno en la PA sistólica (no-dippers) tuvieron mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales e infarto de miocardio que los pacientes con un patrón dipper normal. En este estudio con pacientes ancianos, la PA sistólica nocturna fue de hecho superior a la diurna como predictor de eventos cardiovasculares. Las distintas medidas de la PA sistólica que se asocian al riesgo de episodios cardiovasculares se muestran en la tabla 2.

**Tabla II.** Presión arterial ambulatoria sistólica que implicaba el mismo riesgo que una presión arterial sistólica clínica de 160 mmHg en el ensayo *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur) (n = 415)

Medida de la presión arterial	Media (mmHg)	Intervalo de confianza del 95% (mmHg)
Sistólica de 24 h	142	128-156
Sistólica diurna	145	126-164
Sistólica nocturna	132	120-145

Por el momento, no está todavía claro cuál es la presión arterial del registro de MAPA que tiene mayor valor pronóstico. Mientras que el estudio Syst-Eur parece indicar que, en ancianos, la media nocturna de la PA es mejor predictor de eventos cardiovasculares que la PA media diurna, el estudio Ohasama<sup>50-52</sup> indica que, en población general, la PA media diurna es mejor predictor de la mortalidad cardiovascular. En este sentido, Pickering<sup>57</sup> indicó que la discrepancia entre el valor predictivo de las medias diurna y nocturna de la PA depende de la actividad diurna. Si los sujetos están activos durante el día, la media diurna tendría mayor valor predictivo que la nocturna y, si no lo están, la potencial elevación nocturna de la PA tendría mayor valor en la predicción de eventos cardiovasculares y de daño en órganos diana que la PA diurna. Estas observaciones son consistentes con las conclusiones de los estudios Syst-Eur realizado en ancianos y el de Ohasama llevado a cabo en población general.

### Valor pronóstico de la MAPA en obstetricia

Es necesario hacer un comentario puntual acerca del valor pronóstico de la MAPA en obstetricia. Al igual que en la práctica cardiovascular general [58], la aproximación más común para diagnóstico de complicaciones hipertensivas en el embarazo está basada en el valor medio de todas las determinaciones de PA obtenidas a lo largo del día. Kyle y cols.<sup>59</sup> investigaron la efectividad de la media diaria de la MAPA en segundo trimestre de gestación como un test de diagnóstico de preeclampsia. Sus resultados indicaron que la media diurna (ciclo de actividad) de la PA sistólica fue significativamente mayor a las 18 y 28 semanas de embarazo en las gestantes que luego desarrollaron preeclampsia. A pesar de

las diferencias en PA entre los grupos de gestantes con y sin desarrollo de preeclampsia, la mejor medida predictiva fue la media diaria de la PA media a las 28 semanas de embarazo, con una sensibilidad del 65%, especificidad del 81%, y valor predictivo positivo del 31% en la predicción de preeclampsia. Las medias diurnas y nocturnas de la PA no proporcionaron un diagnóstico mejor<sup>59</sup>.

Por su parte, Brown y cols.<sup>60</sup> reportaron un valor predictivo positivo del 63% cuando utilizaron para predicción de preeclampsia un valor de corte de 70 mmHg para la PA diastólica nocturna después de la 26ª semana de gestación. Resultados de un estudio retrospectivo de Hermida y cols.<sup>61</sup> en 745 series de PA monitorizadas durante 48 horas en diferentes trimestres del embarazo en 189 gestantes clínicamente sanas y 100 que desarrollaron hipertensión gestacional o preeclampsia han permitido concluir que la media diaria de la PA no proporciona un test adecuado para el diagnóstico individualizado y precoz de las complicaciones hipertensivas en el embarazo. La valoración prospectiva del valor pronóstico de la media de la PA en gestantes monitorizadas sistemáticamente a lo largo de su gestación<sup>62</sup> indicó que la sensibilidad del test diagnóstico basado en la media diaria de la PA se incrementa ligeramente con la edad gestacional, con valores que van desde un 31,8% para la PA diastólica en el segundo trimestre hasta un 84,1% para la PA sistólica en el tercer trimestre. La especificidad fue, sin embargo, mucho más baja, sólo un 6,9% para la PA diastólica en el primer trimestre. El valor predictivo positivo no alcanza el 55% para ninguna variable en ningún trimestre. En un estudio posterior con más de 2.000 perfiles de MAPA de 48 horas monitorizados en 300 gestantes a lo largo de su embarazo, Ayala y Hermida compararon el valor pronóstico de las medias diurna, diurna y nocturna de la PA<sup>63</sup>. La sensibilidad de la media diaria fue consistentemente mayor en todos los trimestres que la obtenida a partir de medidas casuales de PA en las mismas gestantes. Entre las tres medias estudiadas, los peores resultados se obtuvieron siempre para la media nocturna de la PA. La sensibilidad fue similar para las medias diurna y diaria en todos los trimestres. Estas conclusiones son consistentes con el mayor valor pronóstico de la media diurna en comparación con la nocturna en población no anciana obtenido en el estudio Ohasama.

A pesar de las diferencias altamente significativas encontradas en la PA entre gestantes sanas e hipertensas<sup>61,64,65</sup>, la media diaria de la PA no proporciona un test apropiado ni estable para el diagnóstico individualizado de complicaciones hipertensivas en el embarazo<sup>59,62,66</sup>. Los resultados negativos en la identificación precoz de complicaciones hipertensivas en el embarazo a partir del valor medio de

PA han llevado a muchos autores a concluir erróneamente que la MAPA no es una técnica útil en el embarazo<sup>66</sup>. Se ha demostrado, sin embargo, el alto valor pronóstico de otros índices calculados a partir de la serie de PA, lo que demuestra la potencial utilidad de la MAPA en la predicción de complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo<sup>67,68</sup>.

### **Pronóstico y variación circadiana de la presión arterial**

La variación circadiana de la PA se caracteriza por una marcada elevación de la PA durante el ciclo de actividad y su descenso durante el ciclo de descanso<sup>14,15,22</sup>. Esta variación circadiana no sólo depende del ciclo de actividad y descanso y otros factores extrínsecos (temperatura, humedad, ingesta, etc.), sino también de variaciones rítmicas circadianas claramente documentadas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, función renal, sistema hipotálamo-pituitaria-adrenales, y péptidos vasoactivos<sup>22,69</sup>. Sin embargo, bajo ciertas condiciones fisiopatológicas, este descenso nocturno disminuye o incluso se invierte hasta producirse una elevación nocturna de la PA<sup>22</sup>. Como hemos descrito antes, una forma ya habitual de categorizar a los pacientes en función del descenso nocturno de la PA es clasificarlos en *dippers* y *no-dippers*<sup>46</sup>.

Cuando la media diurna de la PA es equivalente entre *dippers* y *no-dippers*, la carga de PA sobre la pared arterial es mayor en los pacientes *no-dippers* que en los *dippers*. Por ello, en los pacientes hipertensos *no-dippers* se aceleraría la aparición de daño en órganos diana y de complicaciones cardiovasculares. Así, O'Brien y cols.<sup>46</sup> reportaron que los pacientes hipertensos *no-dippers* tenían mayor probabilidad de tener un ataque al corazón que los pacientes hipertensos *dippers*. Resultados de diversos estudios posteriores han confirmado que la variación circadiana *no-dipper* en la PA supone un factor de riesgo de hipertrofia ventricular izquierda<sup>70,71</sup>, microalbuminuria<sup>72</sup>, enfermedad cerebrovascular asintomática<sup>73,74</sup> y demencia vascular<sup>75</sup>.

Como hemos visto, los resultados del estudio PIUMA demostraron que los pacientes hipertensos clasificados como *no-dippers* tuvieron aproximadamente tres veces más eventos que los *dippers*<sup>36</sup>. Estos resultados plantean, sin embargo, un aspecto adicional relevante con respecto a la utilización de la MAPA como parámetro pronóstico: la reproducibilidad de las diferencias entre la PA diurna y nocturna en pacientes hipertensos. Existe de hecho un cierto grado de controversia en los resultados que asocian la ausencia de reducción nocturna de la PA (sujetos *no-dippers*) con un aumento de daño en ór-

ganos diana y de desarrollo de eventos cardiovasculares<sup>36,74,76-79</sup>. Así, Rizzo y cols.<sup>79</sup> investigaron los patrones de arritmia y la adaptación geométrica ventricular izquierda a sobrecargas de presión en 76 pacientes no tratados con hipertensión arterial leve-moderada. Los resultados, en aparente contraposición con los del estudio PIUMA que mostraron un aumento de eventos cardiovasculares con la ausencia de descenso nocturno de la PA, indicaron que el patrón no-dipper no estaba asociado a un substrato arritmogénico peor que el de los pacientes dippers. La discusión y aparente contradicción se debe en gran parte a la imposibilidad de reproducir adecuadamente a lo largo del tiempo la clasificación de pacientes en dippers y no-dippers<sup>80-82</sup>.

Otro aspecto importante de la variación circadiana de la PA es la relación existente entre un descenso excesivo de la PA durante el ciclo de descanso y el daño orgánico derivado de la hipertensión arterial. En este sentido, los pacientes con un descenso nocturno de más del 20% de la media diurna de la PA han sido definidos como «dippers extremos»<sup>83</sup>. Algunos autores han encontrado que estos pacientes se caracterizan por una incidencia de lesiones cerebrovasculares y de ataque al corazón significativamente mayor que los dippers y similar a la de los no-dippers<sup>83,84</sup>. Una forma alternativa de categorizar el descenso nocturno de la PA con respecto a los valores diurnos es el cálculo de la amplitud circadiana, mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos por medio de estimación mínimo-cuadrática<sup>85</sup>. Así, los pacientes «dippers extremos» están caracterizados por lo que se ha denominado «hipertensión en amplitud». Es decir, son pacientes con una amplitud circadiana (y, por ello, con una diferencia entre el máximo de PA en el día y el mínimo en la noche) mayor que la de los sujetos dippers. Utilizando este concepto, Otsuka y cols.<sup>86</sup> estudiaron 176 pacientes hipertensos durante 5 años y observaron que la hipertensión en amplitud está asociada con un aumento en el riesgo de morbilidad cardiovascular y disfunción renal, con independencia del valor medio de la PA. El aumento en la amplitud circadiana de la PA con anterioridad al actual desarrollo de hipertensión (elevación en la media diaria o diurna) ha sido descrito en diversos estudios<sup>16</sup>. En concreto, la amplitud circadiana de la PA es estadísticamente mayor en neonatos con historia familiar de hipertensión y enfermedades cardiovasculares que en neonatos sin dicha historia familiar<sup>87,88</sup>. En pacientes de sólo 14 años de edad, se han encontrado correlaciones significativas entre la amplitud circadiana de la PA diastólica y daño en órganos diana, en concreto, con el grosor del septo cardíaco interventricular determinado por ecocardiografía<sup>89</sup>. Por otra parte, se han encontrado diferencias es-

tadísticamente significativas en la amplitud circadiana de la PA entre gestantes sanas y con complicaciones hipertensivas en todos los trimestres del embarazo<sup>65</sup>. Durante la primera mitad de la gestación, antes del diagnóstico clínico de hipertensión, la amplitud circadiana de la PA es mayor en las gestantes hipertensas, especialmente en aquellas que desarrollaron preeclampsia, que en las normotensas. Esta relación entre la amplitud circadiana de la PA y el riesgo de hipertensión se invierte a medida que avanza el embarazo, disminuyendo significativamente la amplitud en las gestantes que desarrollan preeclampsia durante la segunda mitad de la gestación<sup>65</sup>.

## CONCLUSIONES

En base a la evidencia acumulada especialmente en la última década, se puede concluir que la MAPA es útil clínicamente en la estratificación de riesgo cardiovascular, existiendo una clara asociación entre los valores de PA determinados mediante esta técnica no invasiva y el pronóstico de eventos cardiovasculares y daño en órganos diana derivados de la hipertensión arterial. La MAPA ha demostrado también tener un mayor valor predictivo que las medidas casuales del desarrollo futuro de hipertensión<sup>90</sup>. Tanto la Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup> como el sexto informe del Comité Conjunto<sup>1</sup> han confirmado el valor pronóstico de la MAPA, proporcionando además una lista de condiciones en las que esta técnica está recomendada, incluyendo la sospecha de hipertensión de bata blanca, los síntomas de hipotensión con medicación antihipertensiva, la hipertensión refractaria y la variabilidad inusual de la presión arterial.

Sin embargo, también existen algunos problemas asociados con la MAPA. Aparte de su alto coste, se discute la tolerancia de los pacientes a esta técnica como una posible limitación de la misma, ya que podría inducir moderadas alteraciones del sueño<sup>91</sup>. Además, parece existir una baja reproductibilidad del patrón circadiano de la PA en perfiles de MAPA repetidos en los mismos pacientes<sup>11,80,92,93</sup>. En cualquier caso, la MAPA se caracteriza por una menor varianza y una mayor reproductibilidad que las medidas casuales<sup>94-97</sup>, tanto en estudios a corto<sup>98</sup> como a largo plazo<sup>99</sup>. Otro de los problemas está asociado con la utilización simplista de valores medios de PA extraídos de la MAPA como parámetros casi exclusivos en el estudio del valor pronóstico de esta técnica, el diagnóstico de hipertensión y la cuantificación de la respuesta antihipertensiva. Ya hemos visto que la media de PA no proporciona un test adecuado para la identificación precoz de hipertensión gestacional y pree-

clampsia<sup>59,62,66</sup>, y que los pacientes con hipertensión en amplitud (dippers extremos) tienen mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y disfunción renal, con independencia del valor medio de la PA<sup>86</sup>. Así, se ha sugerido la utilización de otros parámetros para mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Entre ellos cabe destacar la carga de PA, definida como el porcentaje de valores por encima de un umbral constante, generalmente 140/90 mmHg durante las horas de actividad y 120/80 mmHg durante las horas de descanso<sup>100,101</sup>. Más recientemente se ha utilizado el índice hiperbárico, definido como el área total (en un ciclo, generalmente 24 horas) de exceso de la PA de un paciente por encima del umbral definido por el límite superior de un intervalo de tolerancia. Este índice hiperbárico, como medida de la carga total ejercida sobre la pared arterial, posee mayor reproductibilidad y sensibilidad diagnóstica que la carga de PA, que las medias diurna, nocturna o diaria, y que las medidas casuales de PA<sup>68,95</sup>. Además, se ha descrito que el índice hiperbárico tiene mayor correlación que la media diaria de la PA con el grosor del septo interventricular, el grosor de la pared posterior y la masa ventricular izquierda (con o sin corrección por el área de superficie corporal)<sup>102</sup>. A pesar de sus potenciales limitaciones, la MAPA es una herramienta de indiscutible utilidad clínica en el manejo y control de pacientes con hipertensión arterial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
2. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17: 151-183, 1999.
3. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH; How common is white-coat hypertension? *JAMA* 259: 225-228, 1988.
4. Halberg E, Delmore P, Finch M, Cornélissen G, Halberg F: Chronobiologic assessment of deviant human blood pressure: an invitation for improvements. En: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ, eds. *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A*. New York: Wiley-Liss, 305-318, 1990.
5. Rose GA, Holland WW, Crowley EA: Observer factors in the measurement of blood pressure. *Nursing Res* 10:4-17, 1961.
6. Patterson HR: Sources of error in recording the blood pressure of patients with hypertension in general practice. *BMJ* 289: 1661-1664, 1984.
7. Cornélissen G. Instrumentation and data analysis methods needed for blood pressure monitoring in chronobiology. En: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF, eds. *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering*. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff 241-261. NATO ASI Series No 120, 1987.
8. Sassano P, Chatellier G, Corvol P, Ménard J: Influence of observer's expectation on the placebo effect in blood pressure trials. *Curr Ther Res* 41: 305-312, 1987.
9. O'Brien E, O'Malley K: Techniques for measuring blood pressure and their interpretation. En: Birkenhagen WH, ed. *Practical Management of Hypertension*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers 1-24, 1990.
10. O'Brien E, O'Malley K: Clinical blood pressure measurement. En: Robertson JIS, ed. *Clinical Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 14-50, 1992.
11. Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W, and the Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force IV: clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 4: 319-331, 1999.
12. Lemmer B: Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. En: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag 418-427, 1992.
13. Sica DA, Wilson DK. Sodium, potassium, the sympathetic nervous system, and the renin-angiotensin system: impact on the circadian variability in blood pressure. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press 171-190, 2000.
14. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1: 795-797, 1978.
15. Baumgart P: Circadian rhythm of blood pressure: internal and external triggers. *Chronobiol Internat* 8: 444-450, 1991.
16. Cornélissen G, Haus E, Halberg F: Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. En: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag 428-452, 1992.
17. James GD, Pickering TG: The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure. *Am J Hypertens* 6: 170S-173S, 1993.
18. Hermida RC: Time-qualified reference values for 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 4: 137-147, 1999.
19. O'Brien E, Atkins N, O'Malley K: Defining normal ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 6: 201S-206S, 1993.
20. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 25: 305-313, 1995.
21. Portaluppi F, Smolensky MH, eds: Time-Dependent and Control of Arterial Blood Pressure. *Ann NY Acad Sci* 783: 1-342, 1996.
22. Portaluppi F, Smolensky MH: Circadian rhythm and environmental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press: 79-118, 2000.
23. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD: Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 16: 725-731, 1998.
24. Mengden T, Chamontin B, Phong Chau N, Palma JL, Chanutet X: User procedure for self-measurement of blood pressure. *Blood Press Monit* 5: 111-129, 2000.
25. Staessen JA, Thijs L, and the participants of the First International Consensus Conference on Blood Pressure Self-Measurement: development of diagnostic thresholds for automated self-measurement of blood pressure in adults. *Blood Press Monit* 5: 101-109, 2000.
26. Mancia G, Frattola A, Ulian L, Santuocui C, Parati G: Blood pressures other than the one in the clinic. *Blood Press* 6 (Supl. 2): 81-85, 1997.
27. White WB, Asmar R, Imai Y, Mansoor GA, Padfield P, Thijs L, Waeber B. Task Force VI: self-monitoring of the blood pressure. *Blood Press Monit* 4: 343-351, 1999.

28. Celis H, Staessen JA: Circadian variation of the blood pressure in the population at large. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totoya, NJ: Humana Press, 139-158, 2000.
29. Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mancia G: Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens (Supl.)* 8: S33-S38, 1990.
30. Pickering TG: White coat hypertension. En: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven Press 1913-1927, 1995.
31. Parati G, Redón J: Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens* 18: 379-382, 2000.
32. Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249: 2792-2798, 1983.
33. 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* 52: 93-98, 1987.
34. Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster RP: Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens* 7 (Supl. 3): s3-s10, 1989.
35. 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* 118: 782-795, 1989.
36. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G: Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24: 793-801, 1994.
37. Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 31: 712-718, 1998.
38. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators: predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 282: 539-546, 1999.
39. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G: Task Force III: target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 4: 303-317, 1999.
40. Verdecchia P: Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 35: 844-851, 2000.
41. Mancia G, Omboni S, Parati G, Sega R, Trazzi S: Ambulatory blood pressure monitoring in the design of studies on antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 6: 233S-235S, 1993.
42. Coats AJ: Benefits of ambulatory blood pressure monitoring in the design of antihypertensive drug trials. *Blood Press Monit* 1: 157-160, 1996.
43. Mallion JM, Baguet JP, Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 17: 585-595, 1999.
44. Waeber B, Brunner HR: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit* 4: 263-266, 1999.
45. Sokolow M, Werdegard 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* 34: 279-298, 1966.
46. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* (letter). 13: 397, 1988.
47. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C: White-coat hypertension. *Lancet* 348: 1444-1445, 1996.
48. Khattar RS, Senior R, Lahiri A: Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10 year follow-up study. *Circulation* 98: 1982-1987, 1998.
49. Pickering TG, James GD: Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens* 12 (Supl. 8): S29-S33, 1994.
50. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K: Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1: 251-254, 1996.
51. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K: Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens* 15: 357-364, 1997.
52. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S: Reference value for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criteria. The Ohasama Study. *Hypertension* 32: 255-259, 1998.
53. Grin JM, McCabe EJ, White WB: Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* 118: 833-837, 1993.
54. White WB, Daragiati C, Mansoor GA, McCabe EJ: The management and follow-up of patients with white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1(Supl. 2): S33-S36, 1996.
55. Mansoor GA, White WB: Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis* 30: 591-605, 1997.
56. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350: 757-764, 1997.
57. Pickering TG: Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press, 1991.
58. O'Brien E, Staessen J: Normotension and hypertension as defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press* 4: 266-282, 1995.
59. Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJS, De Swiet M, Redman CWG: Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for preeclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 914-919, 1993.
60. Brown MA, Robinson A, Martin A, Buddle ML, Cario G, Hargood J, Whitworth LA: Can ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) predict the development of preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 16 (1): 128, 1997.
61. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M: High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. II. Circadian blood pressure variability in healthy and hypertensive pregnant women. *J Perinatal Med* 25: 153-167, 1997.
62. Hermida RC, Ayala DE: Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. *Hypertension* 30 (6): 1531-1537, 1997.
63. Ayala DE, Hermida RC: Diagnosing hypertension complications in pregnancy with the daily, diurnal or nocturnal means of blood pressure. *Am J Hypertens* 2000; 13 (4 Part 2): 215A.
64. Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M: Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 30: 611-618, 1997.
65. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Alonso I, Silva I, Ucieda R, Iglesias M: Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 36: 149-158, 2000.



66. Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MRN: Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? *Br J Obstet Gynaecol* 104: 356-362, 1997.
67. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieida R, Iglesias M: High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. IV. Early detection of gestational hypertension and preeclampsia by the computation of a hyperbaric index. *J Perinatal Med* 25 (3): 254-273, 1997.
68. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieida R, Iglesias M: Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 31: 83-89, 1998.
69. Sothorn RB, Vesely DL, Kanabrocki EL, Hermida RC, Brenner FW, Third JLHC, Boles MA, Nemchausky BM, Olwin JH, Scheving LE: Temporal (circadian) and functional relationship between atrial natriuretic peptides and blood pressure. *Chronobiol Internat* 12: 106-120, 1995.
70. 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* 81: 528-536, 1990.
71. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K: Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 123: 1307-1311, 1992.
72. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF: Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1: 1175-1205, 1988.
73. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T: Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 16: 692-699, 1990.
74. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 10: 875-878, 1992.
75. Tohgi H, Chiba K, Kimura M: Twenty-four-hour variation in blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 22: 603-608, 1991.
76. Kastrup J, Wroblewski H, Sindrup J, Rolighed Christensen H, Wiinberg N: Diurnal blood pressure profile in patients with severe congestive heart failure: dippers and non-dippers. *Scan J Clin Lab Invest* 53: 577-583, 1993.
77. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplat H, Klein W: «Non-dipping» related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 21: 86-89, 1994.
78. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB: Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens* 15: 969-978, 1997.
79. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorigo A, Bianchi A, Goubadia I, Carmenini G: Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 139: 529-536, 2000.
80. Mochizuki Y, Okutani M, Dongfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, Mochizuki S, Umetani K, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K: Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 11: 403-409, 1998.
81. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G: Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 16: 733-738, 1998.
82. Van der Steen MS, Lenders JW, Graafma SJ, den Arend J, Thien T: Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in daily practice. *J Hum Hypertens* 13: 303-308, 1999.
83. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients. Advanced cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27: 130-135, 1996.
84. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T: Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 26: 1373-1378, 1995.
85. Fernández JR, Hermida RC: Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Internat* 15: 191-204, 1998.
86. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F: Predictive value of blood pressure dipping and swinging with regard to vascular risk. *Clin Drug Invest* 11-20-31, 1996.
87. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Rey A, Rodríguez-Cervilla J, Fernández-Lorenzo JR, Fraga JM: Neonatal cardiovascular dynamics in relation to matroclinous and patroclinous history of high blood pressure. *Chronobiol Internat* 10: 214-223, 1993.
88. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Fraga JM: Hardware-software approach for neonatal cardiovascular risk estimation. *Biomed Instrum Technol* 28: 43-51, 1994.
89. Croppi E, Livi R, Scarpelli L, Romano S, de Leonardi V, Cagnoni M, Scarpelli PT: Chronobiologically assessed blood pressure (BP) and left ventricular wall thickness in children with and without a family history of high blood pressure. En: Tarquini B, Vergassola R, eds. *Social Diseases and Chronobiology*. Bologna, Italy: Esculapio; 55-56, 1986.
90. Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB, Lu H, Tuomisto MT, Uusitalo A: Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension* 28: 725-73, 1996.
91. Degaute JP, Van de Borne P, Kerkhofs M, Dramaix M, Linkowski P: Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 10: 879-885, 1992.
92. Musso NR, Vergassola C, Barone C, Lotti G: Ambulatory blood pressure monitoring: how reproducible is it? *Am J Hypertens* 10: 936-939, 1997.
93. Prisant LM: Ambulatory blood pressure monitoring: test reproducibility and its implications. *Blood Press Monit* 3: 221-225, 1998.
94. Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V, Sleight P: The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and to reduce the number of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J Hypertens* 6: 111-116, 1988.
95. Hermida RC, Fernández JR, Mojón A, Ayala DE: Reproducibility of the hyperbaric index as a measure of blood pressure excess. *Hypertension* 35: 118-125, 2000.
96. White WB: Advances in ambulatory blood pressure monitoring for the evaluation of antihypertensive therapy in research and practice. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press 273-298, 2000.
97. White WB: The evaluation of antihypertensive therapy using 24-h ambulatory monitoring technology. *Blood Press Monit* 5 (Supl. 2): S13-S17, 2000.
98. James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH: The reproducibility of average, ambulatory, home, and clinical pressures. *Hypertension* 11: 545-549, 1988.
99. Mansoor GA, McCabe EJ, White WB: Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 12: 703-708, 1994.
100. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM: Blood pressure load—a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 63: 1085-1091, 1988.
101. Hermida RC, Ayala DE: Evaluation of the blood pressure load in the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 38 (en prensa), 2001.
102. Saito Y, Mukaiyama S, Ishii H, Komaya T, Tamura K: Clinical evaluation of chronobiological blood pressure data validated by echocardiogram. En: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ, eds. *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A*. New York: Wiley-Liss; 319-324, 1990.