



Métodos de análisis cuantitativo de los registros ambulatorios de presión arterial

A. Díez-Noguera*, M. A. Sans-Fuentes* y X. Sarrías**

*Departament de Fisiologia. Facultat de Farmacia. Universitat de Barcelona. **Servei de Nefrologia. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de monitores ambulatorios de presión arterial, cada vez con mayores prestaciones, está facilitando que la práctica de la MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) sea una exploración cada vez más difundida¹. A pesar de ello, la interpretación de resultados aun no se realiza de una forma exhaustiva, ni mucho menos de un modo universalmente aceptado que pueda considerarse como un procedimiento estandarizado. Existen numerosos criterios, unos de orden estrictamente práctico y otros con una sólida base científica, que se utilizan o pueden ser aplicados a tales registros, pero aún así persiste la sensación de que la información contenida en cada uno de los registros analizados, no es explotada en su totalidad y que quedan muchos aspectos sin aflorar en las conclusiones. Esta situación conduce, en algunos casos, a una cierta desconfianza en las conclusiones obtenidas, o al menos a un cierto grado de escepticismo en la conveniencia o no de aplicar esta técnica². Evidentemente la consecuencia de esta situación es la reducción de este tipo de exploraciones cuya potencialidad diagnóstica, por otra parte, parece estar fuera de toda duda³. En muchos otros casos, la consecuencia es que la valoración del registro se realiza mediante la simple inspección de los perfiles de las curvas obtenidas⁴, lo que, a pesar de representar una evidente mejora respecto a las medidas puntuales de presión, no deja de ser un cierto despilfarro de recursos técnicos con relación al provecho obtenido.

Resulta pues evidente que es necesario disponer de métodos de análisis potentes y fiables que extraigan la máxima información posible de los registros, y que por otra parte se puedan realizar de

forma automática, sin necesidad de disponer de conocimientos específicos de matemáticas o estadística. También sería deseable que dichos análisis condujesen a la obtención de algunos valores o índices que pudiesen ser interpretados de forma intuitiva⁵. El objetivo del presente trabajo es exponer varios métodos de análisis que al ser aplicados a la MAPA permiten obtener diversos índices cuya utilidad práctica se tratará de contrastar. Para ello se analizan y discuten los resultados obtenidos al aplicar dichos métodos a una amplia muestra de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la obtención de los registros ambulatorios de presión se han utilizado 3 tipos de monitores de presión: Spacelab 90207, Takeda 2020 y Profimat. Los registros se han realizado durante un período de duración comprendida entre 23 a 24 horas, con una frecuencia de muestreo de 15 minutos, entre las 6 y 23 horas, y de 30 minutos entre las 23 y las 6 horas. El estudio se ha realizado sobre un total de 752 muestras correspondientes tanto a pacientes hipertensos como normotensos, que no recibían ningún tipo de tratamiento, de este modo la muestra puede considerarse representativa de la población de pacientes que acuden a la consulta para realizar una exploración de este tipo por primera vez.

Análisis de datos

Todos los cálculos se han realizado mediante el programa GARAPA (Gestión y Análisis de Registros Ambulatorios de Presión Arterial). El procedimiento utilizado por el programa de análisis permite estudiar simultáneamente hasta 4 intervalos de tiempo diferentes, que pueden ser superponibles, de modo que cada uno de los diversos índices que se describen a continuación se calcula independientemente para cada uno de dichos intervalos. Estos intervalos

Correspondencia: A. Díez Noguera
Departament de Fisiologia
Facultat de Farmacia
08028 Barcelona.
E-mail: andiez@farmacia.far.ub.es

pueden consistir en la fase de actividad del individuo, en la de reposo o en un intervalo de horas específico después de despertarse o tras la colocación del monitor. En el presente estudio se han definido 12 intervalos distintos, tal como se especifica en el apartado de resultados.

Mediante el programa se calculan los siguientes índices: MD, valor medio de los datos; DO (sobrecarga distribuida), se determina el área entre la curva de presión y el umbral, y se divide por la duración del intervalo; TO (tiempo de sobrecarga), es el tiempo real durante el cual la presión se encuentra por encima del umbral; %T, es el tiempo de sobrecarga expresado como porcentaje de la duración del intervalo analizado; %D, este índice expresa el porcentaje de mediciones que se encuentran por encima del umbral. En total se trata, pues, de cinco índices que se calculan separadamente para cada uno de los intervalos, por lo que se obtienen 60 índices diferentes. Todos estos cálculos se repiten en paralelo para cada una de las variables analizadas: presión sistólica (S) y presión diastólica (D), lo que genera un total de 120 índices.

El análisis se realiza sobre las series de datos previamente sometidas a un filtrado, el cual consiste en eliminar todas aquellas mediciones cuyo valor no esté incluido dentro de unos límites preestablecidos: 50-250 para la presión sistólica, 30-200 para la presión diastólica y 30-200 para la frecuencia cardíaca. También se eliminan todas aquellas mediciones cuya diferencia absoluta respecto a la anterior sea mayor que 60 unidades, tanto para la presión sistólica, la presión diastólica como para la frecuencia cardíaca.

Tal como se ha descrito el proceso de análisis, éste se realiza inicialmente sobre los registros originales (previamente filtrados). Luego se repite el mismo proceso de análisis, pero utilizando como serie de datos, la serie resultante de ajustar los datos originales a una función cosinusoidal por el método de los mínimos cuadrados, o método del *Cosinor*^{6,7}. Para realizar este ajuste se utiliza la siguiente ecuación:

$$y = M + a \cos \left(\frac{2\pi}{24} t - \phi \right)$$

donde y es la variable a analizar (presión, etc.), t es el tiempo expresado en horas, M es el *mesor*, o valor medio entorno al cual se produce la oscilación, A es la amplitud de la oscilación y ϕ es la *acrofase*, que corresponde al momento del día en el que la oscilación alcanza su valor máximo.

Una vez estimados estos parámetros (M , A y ϕ) se está en condiciones de generar una nueva serie de datos estimados, sobre la que se calculan todos los índices descritos anteriormente. Al realizar los cálculos sobre la nueva serie, estimada según el método del *cosinor*, dicha serie retiene las principales características de la oscilación circadiana, al tiempo que elimina los detalles y variaciones locales que se producen a lo largo del día.

El último procedimiento es el análisis de Fourier. Se realiza del mismo modo que el descrito para el método del *cosinor*, pero utilizando una ecuación que incluye seis componentes sinusoidales, o armónicos⁸⁻¹⁰. En este caso la ecuación utilizada es la siguiente:

$$y = M + \sum_{i=1}^5 A_i \cos \left(i \frac{2\pi}{24} t - \phi_i \right)$$

De forma similar a lo que se ha comentado en el método del *cosinor*, al realizar los cálculos sobre la nueva serie, además de conservar las principales características de la oscilación circadiana, se conservan algunas de las variaciones locales, siempre que estas estén presentes durante un intervalo relativamente largo (entre 4 y 6 horas) lo que reduce el impacto de perturbaciones puntuales sobre el registro.

Como resultado de los tres procedimientos de análisis que se acaban de describir se obtiene un total de 360 índices (120 para cada método). Para cada uno de estos índices se han calculado los valores medios y desviaciones estándar del conjunto de los sujetos estudiados, y se han representado, convenientemente agrupados, en forma de histogramas. Las comparaciones entre valores medios se han realizado mediante la prueba t de Student y el estudio de las correlaciones entre índices mediante el cálculo de la r de Pearson y los correspondientes coeficientes de regresión.

RESULTADOS

Dado el gran número de resultados obtenidos, aunque se han estudiado todos los índices descritos en el apartado anterior, únicamente se mostrarán los resultados que presentan una mayor relevancia. Los intervalos que se han definido para la realización de los análisis son los siguientes:

Denominación	Inicio	Final	Umbrales Sis/Días	Abreviatura
Día	Despertar	Acostar	135 / 85 mmHg	Day
Día corto	Despertar +1 h	Acostar -1 h	135 / 85 mmHg	SDay
Primera mitad del día	Despertar	Despertar +6 h	135 / 85 mmHg	1HDay
Segunda mitad del día	Acostar -6 h	Acostar	135 / 85 mmHg	2HDay
Centro del día	Despertar +4 h	Acostar -4 h	135 / 85 mmHg	CDay
Noche	Acostar	Despertar	115 / 75 mmHg	Night
Noche corta	Acostar +1 h	Despertar -1 h	115 / 75 mmHg	SNight
Primera mitad de la noche	Acostar	Acostar +4 h	115 / 75 mmHg	1HNight
Segunda mitad de la noche	Despertar -4 h	Despertar	115 / 75 mmHg	2HNight
Centro de la noche	Acostar +2 h	Despertar -2 h	115 / 75 mmHg	CNight
Postcolocación corto	Colocación	Colocación +2 h	135 / 85 mmHg	SPost
Postcolocación largo	Colocación	Colocación +4 h	135 / 85 mmHg	LPost

En la figura 1 se muestran los histogramas correspondientes a los índices DO para todos los intervalos estudiados, correspondientes a la presión diastólica. En la figura 2 se muestran los mismos histogramas, pero correspondientes al índice %T. Antes de comentar específicamente estos resultados hay que señalar que el comportamiento del índice %D (no incluido en la figura) ha sido prácticamente el mismo que el del índice %T, así como el del índice MD respecto al índice DO.

Tras una primera inspección de las dos figuras, se observa claramente que en todos los casos, excepto en los intervalos de día y los de postcolocación del índice DO, los valores correspondientes al *cosinor* son manifiestamente mayores que los obtenidos por los otros dos métodos. Después del *cosinor*, los mayores índices son los que se obtienen mediante el análisis de Fourier. En el caso del índice %T, las diferencias entre los índices calculados mediante el método del *cosinor* y los obtenidos a partir de los datos brutos, se sitúan en torno a un 20%. En la figura 1 (índices DO) éstas diferencias sólo se aprecian en los intervalos de noche y no en los del día. Este hecho llama especialmente la atención ya que en los intervalos de día la relación entre los tres índices cambia según el intervalo considerado. En la misma gráfica se puede observar que las mayores sobrecargas se obtienen por el método del *cosinor* y mediante el análisis de Fourier al aplicarlos al intervalo correspondiente al centro del día. Este hecho es fácilmente explicable dado que al tratarse de series estimadas a partir de un modelo matemático que incluye una senoide, ésta presenta su máximo en esta zona del día, lo que explica el incremento observado.

Si se comparan los DO de los intervalos de la primera y la segunda mitad del día, se observa que tanto con los datos brutos, como a partir del *cosi-*

nor, los correspondientes a la primera mitad los índices son mayores que los de la segunda mitad. En el caso de los datos brutos esto puede ser la simple consecuencia de un perfil circadiano con un incremento matutino considerable. En el caso del *Cosinor*, es probable que dicho incremento ocasione un desplazamiento de la acrofase hacia las primeras horas del día. En cambio en el caso de los índices derivados del análisis de Fourier su comportamiento es el inverso: los valores de la segunda mitad son mayores que los de la primera. Por el momento no disponemos de una explicación clara para este resultado. El resto de comparaciones de los diferentes intervalos de día entre sí, y los de noche no muestra otras diferencias destacables. En cuanto a la comparación de los índices DO de día, noche y postcolocación, los que presentan valores más altos son los correspondientes al intervalo de postcolocación, seguidos de los intervalos de día y los de noche. Entre los dos intervalos postcolocación estudiados el que presenta mayores valores del índice DO, es el SPost para el caso de los datos brutos.

En el caso de los índices %T, además de las diferencias ya comentadas relativas al método de cálculo, se observan diferencias similares a las del índice DO, cuando se comparan los valores correspondientes a las dos mitades del día en función del método de análisis, así como en la comparación entre los intervalos de día, de noche y de postcolocación.

Realizando el mismo tipo de comparaciones con los índices correspondientes a la presión sistólica, se obtienen prácticamente los mismos resultados, pero con algunas diferencias. La comparación entre los índices DO de día, de noche y postcolocación permite observar que los valores más altos corresponden a la noche, seguido del intervalo de postcolocación y finalmente en el día. Al realizar la misma

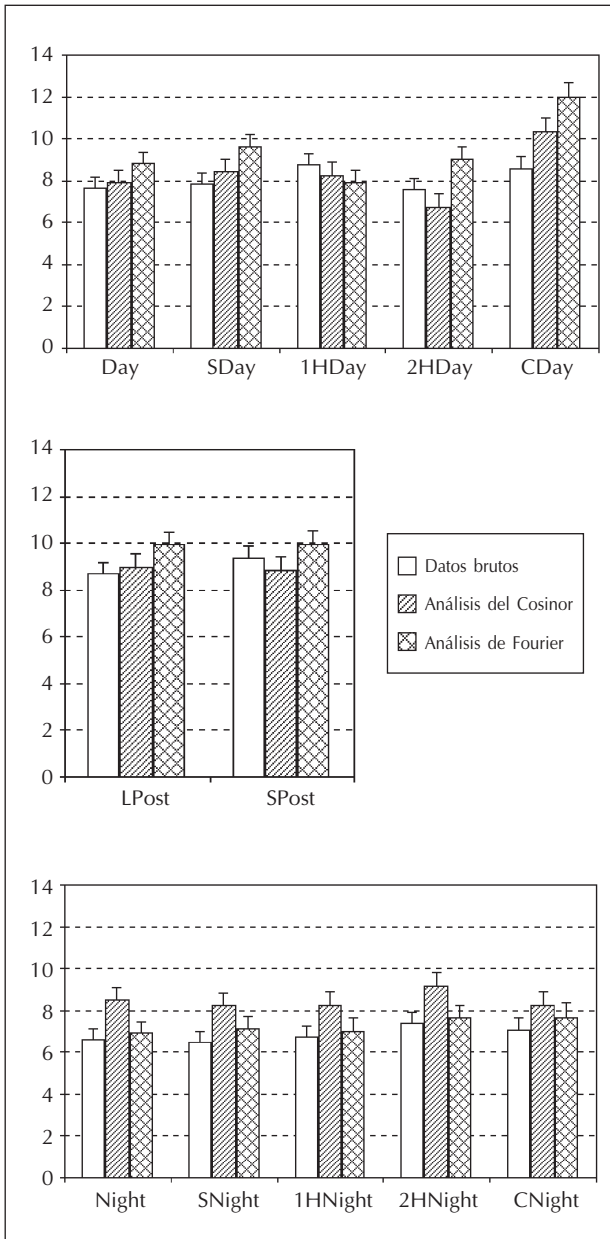


Fig. 1.—Representación gráfica de los valores medios y errores estándar del índice DO (sobrecarga distribuida) de la presión diastólica en los diferentes intervalos, expresado en milímetros de mercurio por encima del umbral. En cada intervalo se representan tres barras según los datos utilizados para el cálculo: datos brutos, datos estimados a partir del análisis del Cosinor, o bien del análisis de Fourier. Para identificar los intervalos se utilizan las abreviaturas que se describen al inicio del apartado de resultados.

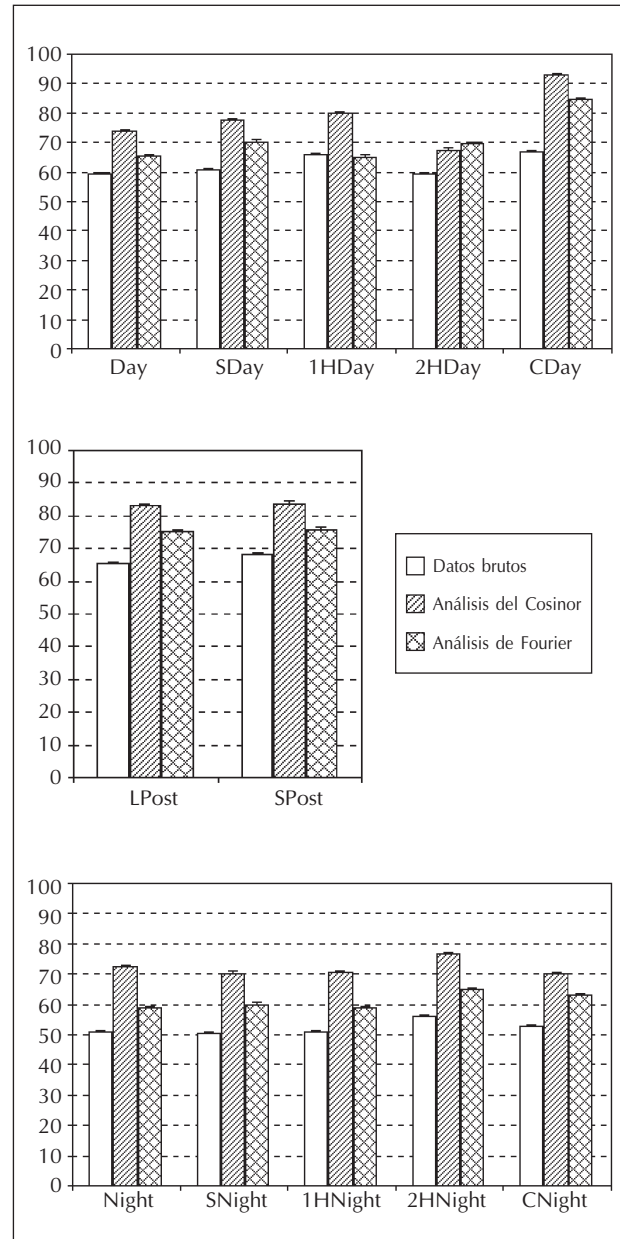


Fig. 2.—Representación gráfica de los valores medios y errores estándar del índice %T (porcentaje de tiempo de sobrecarga) de la presión diastólica en los diferentes intervalos. Se expresa como el porcentaje de tiempo que el registro se encuentra por encima del umbral, respecto a la duración del intervalo correspondiente. En cada intervalo se representan tres barras según los datos utilizados para el cálculo: datos brutos, datos estimados a partir del análisis del Cosinor, o bien del análisis de Fourier. Para identificar los intervalos se utilizan las abreviaturas que se describen al inicio del apartado de resultados.

comparación con los índices %T, se observan diferencias similares pero de menor entidad, siendo prácticamente inexistentes entre los intervalos de postcolocación y los de noche. Es importante resal-

tar que en el caso del índice de sobrecarga, DO, la diferencia es mucho más visible, ya que esto implica que durante la noche se alcanzan mayores so-

brecargas que durante el día pero durante períodos de tiempo proporcionalmente menores.

En cuanto al análisis de las correlaciones entre índices, éstas se han estudiado en los siguientes pares de índices: %T-%D, DO-%D, DO-%T y TO-%D, en los intervalos Day, SDay, Night y SNight.

De todas las correlaciones estudiadas únicamente destacaremos las correspondientes al par de índices %D y %T. Desde el punto de vista teórico, estos dos índices deberían ser idénticos, en el caso de que todas las muestras estuviesen igualmente separadas. En la práctica esto no es así ya que, en algunos casos, es necesario repetir algunas mediciones y en otros se pierden algunas de ellas. Por otra parte el valor del índice %T, se define formalmente con mayor precisión que el índice %D (muy difundido en la práctica) ya que en este último no se tiene en cuenta la frecuencia de muestreo ni la separación entre mediciones. Por estas razones resulta especialmente interesante contrastar, el grado de correlación entre estos dos índices. En la figura 3 se muestran los valores de los coeficientes de correlación (r), de las pendientes (m) y de las ordenadas en el origen (b), obtenidas en el análisis de la regresión entre los citados índices, para la presión sistólica.

Puede observarse que en los intervalos de día se obtienen coeficientes de correlación altamente significativos ($r > 0,99$), mientras que estos coeficientes son menores cuando se trata de intervalos de noche, especialmente en el correspondiente al de noche corta. En cuanto a las ordenadas en el origen en los intervalos de día, éstas son muy próximas a cero, lo que indica que no existe una discrepancia inicial entre ambos índices, mientras que en los intervalos de noche los valores de b son mucho mayores, lo que indica un desplazamiento en la recta de regresión y por lo tanto en los valores de un índice con respecto a los del otro. Finalmente, las pendientes son muy próximas a la unidad en los intervalos de día, pero es de señalar que esto ocurre cuando se utilizan índices calculados por el método del *cosinor*, mientras que cuando se utilizan los datos brutos, el valor de m es mucho menor. En los intervalos de noche las pendientes son menores.

DISCUSIÓN

La bondad de un determinado índice suele estar relacionada con el grado de correlación existente entre dicho índice y algún tipo de alteración orgánica de interés clínico. Así pues, la calidad de un índice estará completamente determinada por la posibilidad de que la determinación del valor concre-

to de dicho índice pueda ser utilizada para conocer, con una cierta seguridad, el estado de un individuo. Es decir, que su interés dependerá de las correlaciones clínicas que puedan efectuarse con el mismo. Este tipo de valoraciones quedan fuera del alcance de este trabajo, ya que en nuestro caso se trata de analizar y contrastar las características de los diferentes índices, y de su comportamiento, pero siempre desde un punto de vista estrictamente formal. El objeto del presente trabajo, es que tras una exhaustiva revisión de diferentes métodos de análisis, pueda descartarse un gran número de ellos para así destacar aquellos, que por sus características formales resulten ser los más recomendables.

Un primer hecho a discutir es que las sobrecargas calculadas a partir del análisis del *Cosinor* presentan unas diferencias entre el día y la noche mayores que cuando se utilizan los datos brutos. Esto puede explicarse formalmente, si se tiene en cuenta el procedimiento de cálculo de dichas sobrecargas. La curva sinusoidal que se obtiene del ajuste a los datos, y que es la que se utiliza para el cálculo de la sobrecarga, se sitúa normalmente con su máximo durante la fase de día y el mínimo en la de noche, de modo que al calcular el área comprendida entre dicha curva y los umbrales correspondientes, en el caso de la noche se obtiene una figura geométrica con una concavidad central, cercana a los valores reales, y dos zonas laterales con valores claramente por encima de los mismos. Esto provoca que el área calculada de este modo tenga unos valores ligeramente por encima de los que se obtendrían con los datos brutos. En el caso del intervalo de día, se produce justamente el fenómeno contrario, ya que la curva presenta un convexidad, de modo que en este caso el área calculada es algo inferior a la real. Así pues, vemos que este método produce algunos sesgos en la estimación de las áreas, pero se trata de sesgos conocidos, que en cierto modo destacan algunas de las características del registro que son de gran interés, tales como las sobrecargas nocturnas, con bastante independencia de las posibles interferencias presentes en el registro.

La comparación de las DO durante el día y los correspondientes %T en los mismos intervalos, muestra una mayor variabilidad de los primeros según los intervalos considerados. Ello se debe a que en el cálculo de las sobrecargas distribuidas (DO), se calcula la cuantía del exceso de los valores por encima del umbral, mientras que en el %T únicamente se considera el tiempo durante el cual el registro está por encima de dicho umbral. Así pues el %T no permitiría diferenciar dos períodos de sobrecarga de igual duración pero con valores absolutos diferentes. El hecho de que los índices DO y %T

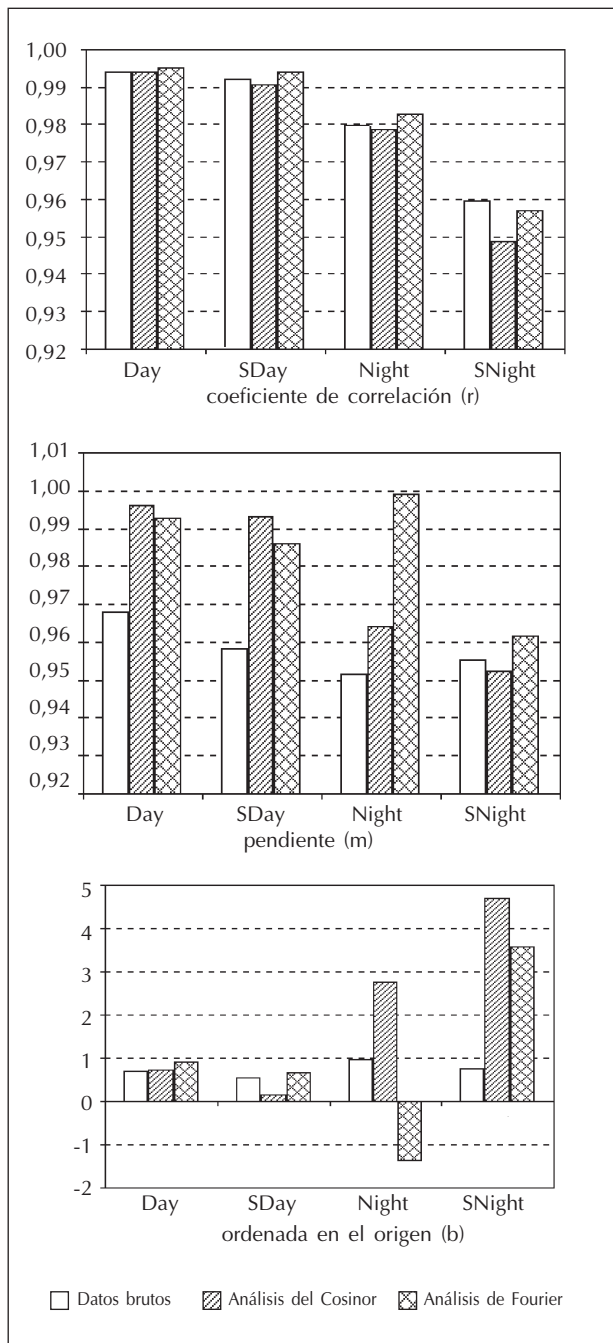


Fig. 3.—Representación gráfica del coeficiente de correlación, la pendiente y la ordenada en el origen, resultantes del análisis de la regresión del índice %T (porcentaje de tiempo de sobrecarga) respecto el índice %D (porcentaje de número de datos por encima del umbral), en diferentes intervalos (dos de día y dos de noche) de presión sistólica. En cada intervalo se representan tres barras según los datos utilizados para el cálculo: datos brutos, datos estimados a partir del análisis del Cosinor, o bien del análisis de Fourier. Para identificar los intervalos se utilizan las abreviaturas que se describen al inicio del apartado de resultados.

muestren un comportamiento diferente en los diferentes intervalos de día, y no lo hagan en los de la noche, es un indicador inequívoco de que la variación nocturna es mucho menor que la diurna, y de que el %T presenta unos valores más estables que DO, y seguramente más próximos a la realidad.

Al comparar las sobrecargas de los diferentes intervalos se observa que los mayores valores corresponden a los períodos posteriores a la colocación del monitor, seguidos de los intervalos de día y luego los nocturnos. Seguramente las primeras diferencias están relacionadas con un ligero efecto de «bata blanca» presente, en mayor o menor grado, en un porcentaje relativamente alto de la muestra. Hay que señalar que prácticamente todos los resultados que se han analizado han sido muy similares tanto para la presión sistólica como para la diastólica (por esta razón no se discuten de forma separada) y por ello las diferencias anteriores se observan de forma similar en los dos casos. Puede, pues, sorprender la escasa diferencia entre las sobrecargas de día y las de noche, pero ello no es de extrañar, ya que hay que tener presente que se trata de la cuantificación del exceso por encima del umbral y no de valores absolutos. A pesar de las numerosas propuestas realizadas para establecer los valores de los umbrales de normalidad (hay que tener en cuenta que condicionan totalmente los valores de las sobrecargas resultantes), no parece existir un procedimiento que permita establecer dichos umbrales de una forma totalmente objetiva¹¹. Así pues, los presentes resultados, parecen sugerir que la diferencia entre los umbrales de día y de noche utilizados es adecuada. No obstante en el caso de la presión sistólica el umbral nocturno (115 mmHg) quizá sea algo bajo, ya que se obtienen sobrecargas mayores que durante el día.

Por último consideraremos el %D (porcentaje de medidas por encima del umbral), por ser éste un índice ampliamente utilizado. Tal como ya se ha comentado, este índice presenta varios puntos débiles en su propia definición. Por una parte sólo debería aplicarse cuando todas las mediciones se han realizado en intervalos exactamente iguales, sin omisión de ninguna de ellas. Por otra parte no tiene en cuenta los valores de dichas mediciones, sino simplemente si estas están por encima del umbral. A pesar de todo ello continúa siendo el índice más comúnmente utilizado en la bibliografía¹²⁻¹⁴, generalmente con el nombre de «porcentaje de sobrecarga». En este trabajo se ha analizado la correlación existente entre dicho índice y otros, formalmente mejor definidos: %T, TO y DO. Tal como se ha expuesto en el apartado correspondiente, los resultados indican claramente una alta correlación entre el %D y su homólogo %T, pero también muestran que dicha co-

relación se reduce cuando se trata de los intervalos de noche. En estos intervalos, además, los valores del coeficiente de regresión (la pendiente de la recta) son algo inferiores a uno, lo que indica que los valores calculados a través de %D son algo mayores que los tiempos reales obtenidos mediante %T. Muy probablemente, la disminución de la correlación entre %T y %D durante la noche puede relacionarse con el cambio de intervalo de muestreo, ya que durante este período se alarga dicho intervalo y ello altera las condiciones que deberían cumplirse para calcular %D de forma correcta, mientras que %T no se ve afectado por este hecho. Por esta razón, la pérdida fortuita de alguna medición durante la noche, afecta mucho más al valor de %D que al de %T. Así pues se confirma la conveniencia de utilizar el porcentaje de tiempo real (%T) en vez del porcentaje del número de mediciones (%D), aunque hay que señalar que durante la fase de día, las diferencias no son tan importantes.

A modo de resumen de todo lo expuesto podemos decir que no se han observado diferencias que justifiquen el cálculo de unos índices diferentes, según se trate de la presión sistólica o de la diastólica. De modo general sería pues recomendable, cuantificar las sobrecargas en base a los índices DO y %T, cuya interpretación tiene un claro significado biológico y que, a su vez, presentan valores más estables que otros índices tales como el %D. La utilización del método del *cosinor*, además de suministrar información sobre la amplitud y acrofase del ritmo circadiano, proporciona una adecuada aproximación a los datos reales, de tal manera que resalta notablemente la presencia de sobrecargas, especialmente durante la noche. Por otra parte los diversos índices calculados presentan valores más estables durante la noche, debido a la existencia de una mayor variabilidad en los registros durante el día.

El presente trabajo se ha realizado en base a una muestra de pacientes no tratados. Hay que decir que la misma batería de cálculos se ha aplicado a un grupo mucho más amplio ($n = 1.986$), que incluía pacientes en tratamiento, obteniéndose resultados prácticamente superponibles. Ello nos hace pensar que, las características generales de los índices que hemos analizado, son realmente propias de dichos índices y no dependen del tipo de registro sobre el que se aplican. Así pues, creemos que el análisis formal realizado ha sido suficientemente exhaustivo como para confiar en las conclusiones del párrafo anterior, y que no cabe esperar cambios importantes, en este sentido, derivados de análisis posteriores. Con todo ello podemos tener una idea precisa

sobre lo que mide cada índice y de la mejor manera para hacerlo, pero no nos proporciona ninguna orientación sobre la utilidad clínica, ni los aspectos prácticos de tales mediciones. Dicho de otro modo: ahora podemos saber cuales son los mejores índices desde el punto de vista formal, pero lo que nos falta saber es si realmente resultan útiles desde el punto de vista clínico. Esta es una cuestión cuya respuesta requiere de la realización de análisis de correlación entre los índices aquí propuestos y toda una serie de variables de interés clínico, tales como la hipertrofia de la pared ventricular, microalbuminuria, creatinina, frecuencia de accidentes vasculares, datos electrocardiográficos, pruebas funcionales, etcétera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mallion JM, Baguet JP, Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 17: 585-595, 1999.
2. Ritz E, Schwenger V, Zeier M, Rychlik I: Ambulatory blood pressure monitoring: fancy gadgetry or clinically useful exercise? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1550-1554, 2001.
3. Zanchetti A: The role of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Am J Hypertens* 10: 1069-1080, 1997.
4. White WB: A chronotherapeutic approach to the management of hipertensión. *Am J Hypertens* 9: 29S-33S, 1996.
5. Cotas AJS, Clark SJ, Conway J: Analysis of ambulatory blood pressure data. *J Hypertens* 9: S19-S21, 1991.
6. Bingham C, Arbogast B, Cornelissen GG, Lee G, Halberg F: Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* 9: 397-439, 1982.
7. Díez-Noguera A, Cambras T: Determinación de las características del ritmo en variables biológicas. *Método del Cosinor*. *Inf Med Biol* 1 (3): 25-30, 1989.
8. Maching 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* 6: 248-252, 1993.
9. Chau NP, Mallion JM: Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in shift workers. *Circulation* 80: 341-347, 1989.
10. Díez-Noguera A, Cambras T, Vilaplana J, Casamitjana N: Cronobiología. Edicions de la Universitat de Barcelona. p. 25-26. Barcelona 1997.
11. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW: Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 12: 1149-1157, 1999.
12. Mulè G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cerasola G: Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 6: 115-123, 2001.
13. Tsioufis C, Stefanadis C, Goumas G, Pitsavos C, Toutouzas P: Relation of blood pressure load with left ventricular geometry in untreated patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 13: 667-682, 1999.
14. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P: Valor de la sobrecarga tensional de 24 horas en la evaluación del tratamiento antihipertensivo. *J Hypertens* 11: S75-S80, 1993.