



Incremento matutino de la presión arterial

A. Roca-Cusach

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

VARIACIÓN CIRCADIANA DE LA PA

La PA es una constante biológica que, paradójicamente, es altamente inconstante y de gran variabilidad. Por eso es lógico que los valores de PA obtenidos mediante procedimientos que nos reflejen con más exactitud el perfil circadiano de PA serán siempre superiores en valor pronóstico y predictivo a los obtenidos mediante la medida casual y ocasional de la PA: y este es el caso de la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), técnica que se ha demostrado en diversos estudios superior en valorar tanto el daño orgánico como en evaluar el riesgo cardiovascular en estudios prospectivos. Además, las diferentes técnicas de registro ambulatorio de la PA han podido demostrar que tanto la PA sistólica como la diastólica sufren unas oscilaciones circadianas en estrecha relación con el ciclo de sueño y vigilia. Así, tanto en el descenso nocturno como también en otras modalidades de reposo (como es la clásica siesta) se observa una marcada reducción de la PA. La ausencia de este descenso fisiológico de la PA (que se conoce como patrón «nondipper», en contraposición al patrón «dipper» en el que sí se observa este descenso nocturno) ha sido relacionada (tanto en estudios tanto de corte transversal como longitudinal) con una mayor prevalencia e incidencia de daño orgánico¹ como también con un incremento del riesgo cardiovascular². Al acabar este descenso nocturno fisiológico puede apreciarse un súbito incremento de PA (que se acompaña de un aumento coincidente de la frecuencia cardíaca — FC—) al que se conoce como incremento matutino de la PA (IMPA). Aunque estas oscilaciones de PA y FC se correlacionan con los niveles de actividad, también es cierto que parece existir un componente circadiano intrínseco relacionado con la activación de toda una serie de elementos presores que a continuación analizaremos. Y como veremos después, este IMPA también se correlacio-

na con un mayor daño orgánico y mayor riesgo cardiovascular. Además de analizar estas relaciones, importa evaluar la posibilidad de incidir positivamente sobre este daño y analizar la forma de hacerlo.

RITMOS BIOLÓGICOS CIRCADIANOS

Tanto en el humano como en otros modelos animales se han podido reconocer una serie de ritmos biológicos circadianos en la secreción de diversas hormonas y de diversos factores de coagulación potencialmente relacionables con el riesgo cardiovascular. Así, durante el período matutino se detecta una menor actividad fibrinolítica, y por el contrario existe un marcado incremento en los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, de la actividad de renina plasmática, y de la tasa de cortisol, junto a un aumento de la viscosidad sanguínea, los niveles de fibrinógeno y la agregabilidad plaquetaria³. Todos estos últimos cambios, junto a la descrita menor actividad fibrinolítica (durante la actividad diurna existe un incremento del activador tisular del plasminógeno y un descenso de la actividad de su inhibidor fisiológico, el PAI-1) provocan un estado de hipercoagulabilidad que favorece la aparición de eventos cardiovasculares agudos (ver después). Las variaciones en esta agregación plaquetaria parecen correlacionarse estrechamente con las concentraciones plasmáticas de adrenalina y noradrenalina, cuyos incrementos máximos parecen correlacionarse con los momentos de máxima actividad y con los cambios posturales tales como el ortostatismo. También en estas primeras horas de actividad se produce una estimulación del eje hipófiso-córticoadrenal (elevación de cortisol y ACTH) y del eje renina-angiotensina-aldosterona cuyo estímulo inicial es un incremento de la secreción de renina en el que cabe suponer que también el ortostatismo y/o el incremento de catecolaminas circulantes son uno de los mecanismos desencadenantes principales. Todos estos factores presores y aceleradores del ritmo cardíaco favorecerían el incremento de PA y de FC (factores de riesgo cardiovascular en sí mismos), mientras que, por otro lado, los factores pro-trombóticos podrían favorecer la trombosis subsidiaria a la ruptura de una placa aterosclerótica fuera cual fuera la localización de la misma.

Correspondencia: Dr. A. Roca-Cusach
Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona

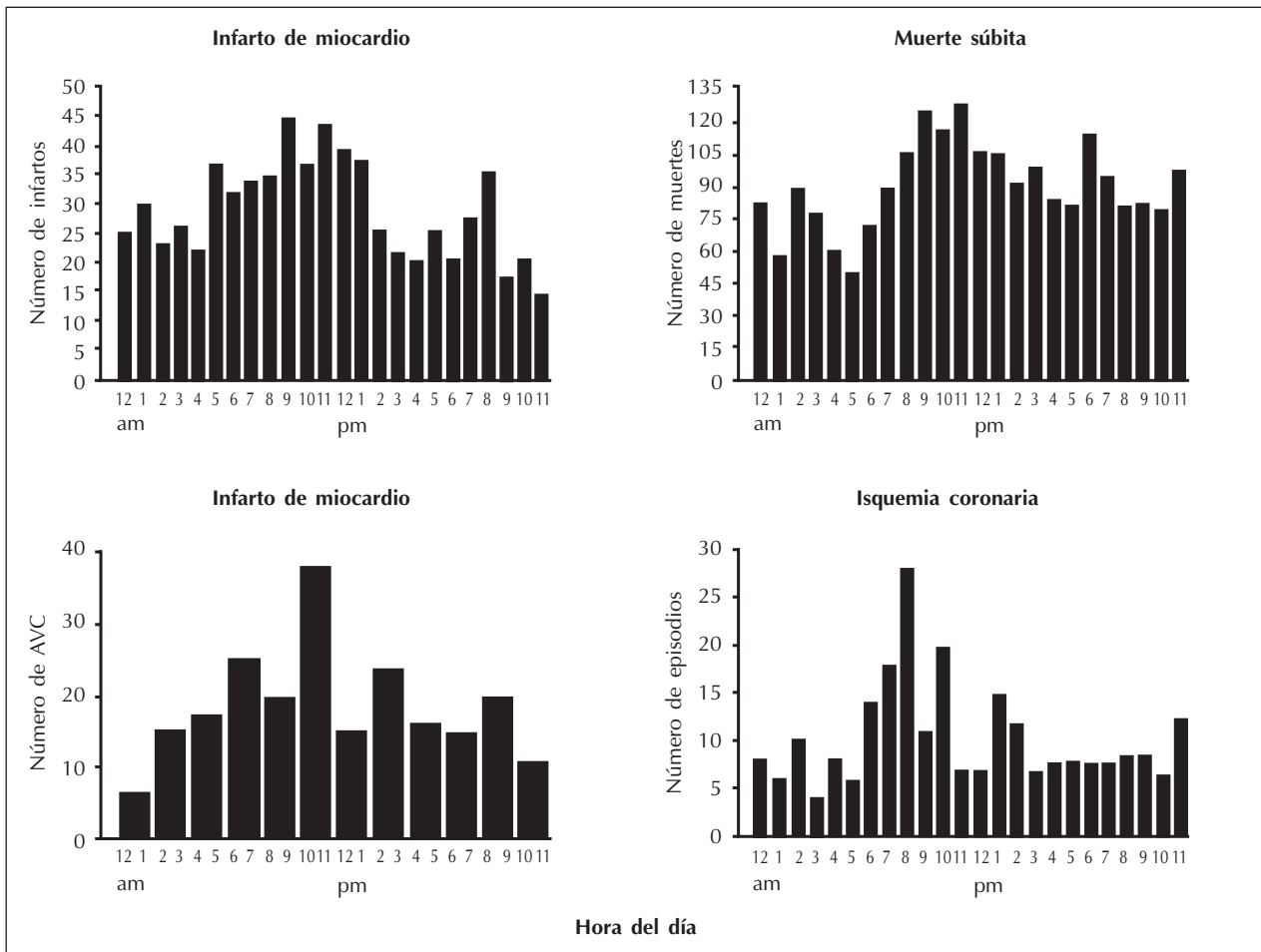


Fig. 1.—Horas y frecuencias en las que se produjeron infartos de miocardio, muerte súbita, accidentes vasculares cerebrales y episodios de isquemia coronaria en cuatro grupos de pacientes. Todos los eventos se produjeron con una mayor frecuencia entre las 6 y las 12 de la mañana (Modificado de Muller y cols. referencia 4).

CRONOBIOLOGÍA DE LOS ACCIDENTES CARDIOVASCULARES

No sorprendentemente, y en función de lo apuntado más arriba, se ha podido establecer con certeza que existe una variación circadiana en la incidencia de diversos eventos cardiovasculares fatales y no fatales, pudiéndose observar que estos dibujan un pico matutino⁴ (fig. 1). Así, y de manera muy resumida, es hasta tres veces más probable que un infarto de miocardio se produzca durante la mañana que no durante la tarde, los accidentes vasculares cerebrales (tanto definitivos como transitorios) presentan un marcado incremento ente las 6 y 12 horas del mediodía, y mediante monitorización continua electrocardiográfica (utilizando registro con Holter, lo que permi-

te, gracias a su obvia objetividad, eliminar el sesgo de observación o detección) puede constatare un incremento matutino tanto de episodios isquémicos silentes como de arritmias. Múltiples factores pueden explicar este patrón circadiano en la morbi-mortalidad cardiovascular, entre los que destacan la existencia durante estas horas críticas de los incrementos (arriba descritos) de PA y de la FC, coincidentes con un aumento tanto de las resistencias vasculares periféricas como de la viscosidad sanguínea, causantes a su vez de una consecuente disminución del flujo coronario. Todos estos fenómenos hemodinámicos coinciden con las diversas alteraciones en procesos fisiológicos y humorales antes descritas y que justifican por sí mismas las variaciones hemodinámicas observadas.

RELACIÓN ENTRE IMPA Y DAÑO ORGÁNICO

Lógicamente, si se asume que los eventos cardiovasculares arriba mencionados (última consecuencia de un daño orgánico previo) están correlacionado con los marcadores biológicos y/o hemodinámicos antes citados (entre los que, recordemos, estaban las cifras de PA), sería fácil suponer que debería existir una correlación independiente entre mayor incremento matutino de la PA y este daño visceral. Desafortunadamente, las evidencias existentes son escasas y fragmentarias, y en general son indirectas dado que en general no se ha analizado prospectivamente el impacto específico que tienen los niveles de PA durante este fragmento horario sobre el daño visceral. Nos tendremos que conformar en la mayoría de las ocasiones con evidencias indirectas que analizaremos suscitadamente a continuación.

INCREMENTO MATUTINO DE LA PA E HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA (HVI)

Existe una estrecha correlación entre algunos de los parámetros biológicos y hemodinámicos presuntamente causantes del IMPA y el grado de masa ventricular izquierda. Así, por ejemplo, Devereux⁵ encuentra que existe una intensa correlación ($r = 0,80$) entre masa ventricular izquierda y viscosidad plasmática, observación corroborada por otro grupo de investigadores⁶, hasta el punto de constatar que los pacientes con normalidad en su viscosidad sanguínea tenían una masa ventricular izquierda normal a pesar de tener una presión arterial elevada. También ha podido comprobarse que las catecolaminas estimulan el crecimiento de los miocitos cardíacos en cultivo⁷ y que su infusión provoca en modelos animales la producción de hipertrofia ventricular izquierda (HVI)⁸, y que un aumento de actividad adrenérgica facilita la presencia de arritmias⁹. En cuanto al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha podido comprobar la existencia de una correlación directa entre niveles de angiotensina II y la masa ventricular izquierda en sujetos hipertensos esenciales¹⁰. Además, hoy en día sabemos que existe una buena correlación entre cifras de PA (sobre todo la PA sistólica) y grado de crecimiento ventricular izquierdo, correlación que mejora apreciablemente cuando en vez de considerar los valores casuales de PA tenemos en cuenta los datos obtenidos mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA)¹¹. A esta buena correlación entre PA obtenida por MAPA e índice de masa ventricular izquierda (IMVI) se añade la constatación de que la regresión de esta hipertrofia es superior cuando se consigue un adecuado control de la PA durante 24 horas. Así, en el estudio SAMPLE¹², tras un año de

seguimiento, la reducción en el IMVI se correlacionaba con la disminución en los valores de PA de 24 horas pero no con la reducción de la PA casual. Además, la regresión de la MVI también se correlacionaba con un control equilibrado de la PA durante todo el período de 24 horas. A conclusiones similares llega Fagard¹³ en un estudio de seis meses de seguimiento. En este caso también la correlación era mayor cuando se tenían en cuenta las cifras obtenidas durante períodos de actividad (¿algo que ver con el incremento matutino de la PA?). Otros datos indirectos que nos sugerirían un incremento de carga tensional atribuible al incremento matutino de la PA se basarían en el incremento observado de daño orgánico en aquellos hipertensos que, a mismos niveles promedios de PA, tienen una mayor variabilidad de PA¹⁴, o la correlación existente entre el grado de disfunción ventricular y la frecuencia de picos de PA durante el período de 24 horas¹⁵ (recordemos que es en las primeras horas donde más se produce la incidencia de estos incrementos tensionales).

Aunque escasas, existen también evidencias directas que relacionen aquel citado incremento por la mañana de PA y riesgo más elevado de daño cardíaco. Así, Goose y cols.¹⁶ estudiaron un total de 181 pacientes de los que se disponían datos de ecocardiografía y de MAPA con la peculiaridad de obtener en todos ellos una PA justo al levantarse por la mañana utilizando el mecanismo de medida autopulsada del aparato de registro. Pudieron constatar la existencia de una mejor correlación entre PAS al despertarse y masa ventricular izquierda ($r = 0,40$, $p < 0,001$) que no con la PA casual en el consultorio ($r = 0,18$, $p < 0,05$) (fig. 2). En un análisis multivariado, sólo este incremento matutino de PA y la media de PAS de 24 horas se correlacionaban significativa-

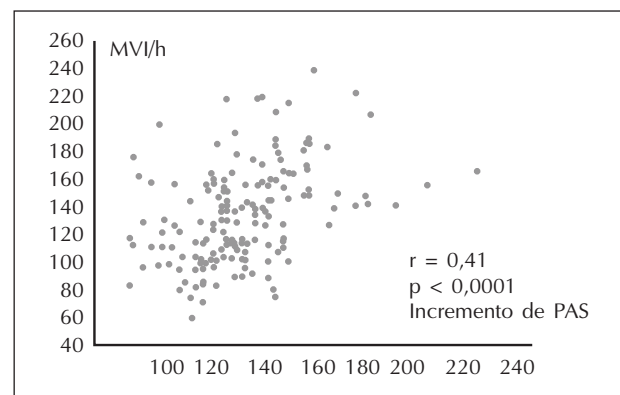


Fig. 2.—Correlación entre masa ventricular izquierda (indexada por altura) (LVM/h) e incremento matutino de PA (presión arterial sistólica al levantarse). Tomado de P Gosse y cols. (referencia 16).

mente e independientemente con el IMVI y el grosor de pared. De hecho, los pacientes con un incremento matutino de la PA superior al calculado tenían una MVI significativamente mayor que los pacientes con incremento matutino menor del previsto, aún a pesar de tener unas medias de PA por MAPA similares. En la misma línea está la aportación de Maillon y cols.¹⁷ en la que describen la presencia de una correlación positiva no sólo entre incremento matutino de la PA sistólica e IMVI sino también con la velocidad de la onda del pulso, reflejo indirecto de la lesión arterioesclerótica de la pared vascular, observación que refuerza aún más la teoría de la relación entre este incremento matutino y daño vascular, y consecuentemente, entre esta elevación y la última expresión del daño arterial como es la aparición de un evento cardiovascular. El mismo grupo francés de Gosse y cols., antes citado ha publicado muy recientemente los resultados de un estudio prospectivo¹⁸ en el que, con la misma metodología, se ha seguido durante cinco años un total de 741 pacientes: los autores observaron que la incidencia de eventos cardiovasculares aumentaba en aquellos pacientes en el cuartil con mayor PA al despertarse, y que en un análisis multivariado que incluía en el modelo la edad, la PA casual, la PA de 24 horas y la PA al levantarse, sólo esta última junto con la edad retenían la significación estadística; cuando se consideraban las muertes cardiovasculares, sólo la PA al levantarse alcanzaba significación estadística.

INCREMENTO MATUTINO DE LA PA Y DAÑO CEREBRAL

Diversos estudios, además de los citados antes, avalan la existencia de un perfil horario en el riesgo cerebrovascular. Así, Marler y cols.¹⁹ describen un incremento en la incidencia de accidentes vasculares cerebrales entre las 8 horas de la mañana y el mediodía, relación horaria que aún aparecía como más intensa cuando se ajustaba por la hora de levantarse y no simplemente por la hora del día. Otros autores describen unos datos similares en relación tanto a infartos cerebrales isquémicos como hemorrágicos²⁰. También Imai y su grupo observan en un estudio prospectivo que la morbi-mortalidad cerebrovascular presentaba en la población que estudiaron una variación circadiana coincidente con la variación horaria de PA²¹. De forma similar a lo que ocurre en el riesgo cardiovascular global, las medias de PA obtenidas mediante MAPA son mejores predictores del riesgo cerebrovascular que las medidas aisladas (casuales) de la PA²². Y el uso de la MAPA (en un estudio transversal de Kukla y cols.²³) permi-

tió constatar que aquellos pacientes con lesiones lacunares presentaban un promedio de PA diurna más elevado; además, tenían una variabilidad mayor de su PA sistólica, y un patrón «nondipper» de su PA nocturna. En una regresión logística, los parámetros que mantenían su significación eran, entre otros, el promedio de PA sistólica diurna (sin que se especificaran franjas horarias) y la reducción de la variación sistólica circadiana nocturna. Cabe preguntarse si, además de esta mayor precisión pronóstica que nos aportan los promedios globales obtenidos por esta tecnología, otros perfiles circadianos nos pueden aportar una información más precisa sobre el riesgo cerebrovascular. Es bien conocido que los pacientes «nondipper» presentan un mayor riesgo cerebrovascular: múltiples estudios lo sugieren como, por ejemplo, los de O'Brien y cols.²⁴, Hayashi y cols.²⁵, Lip y cols.²⁶ o Shimada y cols.²⁷.

Además de esta sugerencia de mayor PA nocturna en los pacientes con mayor riesgo cerebrovascular, otras evidencias apuntan a una «inestabilidad de la PA» como causante de mayor riesgo. Así, McQuinn y cols.²⁸ observan, en un estudio retrospectivo (con todas las limitaciones que ello conlleva) que, en 1.643 scanners cerebrales realizados durante un año, 10 de 11 pacientes en los que se detectaba una hipodensidad difusa de la sustancia blanca (lo que podríamos describir como leucoaraiosis) tenían lo que los autores definen como inestabilidad de la PA: presencia de hipertensión, amplia (incluso extrema) fluctuación de la PA sistólica (¿incremento matutino de la PA?) en sujetos por otro lado normotensos, existencia de hipotensión ortostática, o una combinación de estos factores. Estos autores observaban que aparecía una buena correlación entre esta inestabilidad tensional y los cambios radiológicos observados en la sustancia blanca. A conclusiones similares llega Sander y cols.²⁹ al describir que la variabilidad de la PA sistólica diurna (¿podemos especular nuevamente que podría estar en relación a un incremento matutino de la PA?) era el mejor predictor de la aterosclerosis carotídea precoz medida a través del cálculo del grosor de la pared íntima-media (IM) carotídea, aún ajustando por diversas variables potencialmente confundientes (tales como edad, sexo, tabaco, diabetes, colesterol y triglicéridos), y descartando el efecto de medicación hipotensora que no fue utilizada durante el período de registro de PA de 24 horas. Incluso la relación significativa encontrada entre nivel de PA y grosor de pared perdía su significación cuando se ajustaba por la variabilidad diurna de PA. De hecho, también en pacientes normotensos se comprobó la existencia de esta relación positiva. Un análisis multivariado efectuado revelaba que era dicha variabilidad diurna de PA el más potente predictor del grosor de pared ínti-

ma-media (el cual, conviene recordar, está significativamente relacionado con todo tipo de patología cardiovascular). Además, el máximo incremento del grosor IM se daba en aquellos pacientes hipertensos con un incremento de la variabilidad diurna de la PA y que, al mismo tiempo, presentarán un incremento adicional de la PA nocturna. Tohgi y cols.³⁰, en un estudio previo al más arriba citado, llegan a conclusiones similares, observando una relación entre diversos niveles de daño cerebral (demencia tipo Binswanger, demencia vascular, y presencia de lagunas aisladas) e incremento tanto de la variabilidad de PA (en este caso durante todo el período de 24 horas) como de la media de PA nocturna, tanto en pacientes tratados como no tratados. Las diferencias más significativas se observaron en los grupos con demencia tipo Binswanger y en menor grado en la demencia de tipo lacunar.

En cuanto a la influencia específica del incremento matutino de la PA hay datos puntuales que abonan esta hipótesis. Así, Schillaci y cols. describen el caso de un paciente hipertenso que, durante su segundo día de ingreso para estudio de dos episodios de accidente vascular transitorio en la semana precedente, sufrió un nuevo cuadro isquémico cerebral que se inició a las 6:50 horas mientras era monitorizado con un aparato de MAPA: y se pudo constatar un marcado incremento de su PA en el momento del episodio (ver fig. 3)³¹. Desafortunadamente, aparte de este hallazgo casual, no hay estudios prospectivos que analicen específicamente esta franja horaria y su relación monográfica con el riesgo cerebrovascular.

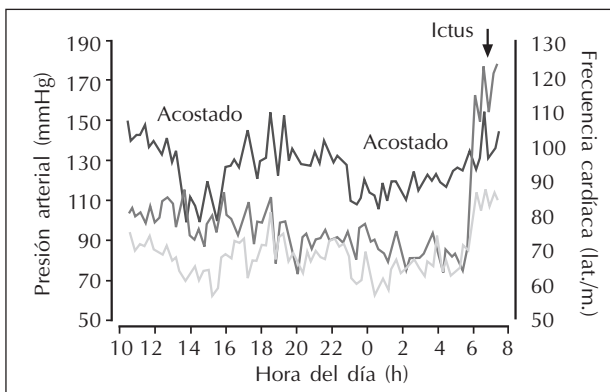


Fig. 3.—PA sistólica y diastólica de 24 horas (trazo grueso) y frecuencia cardíaca (trazo delgado) en un paciente de 60 años que sufrió un accidente vascular isquémico durante su registro de PA de 24 horas. Obsérvese la coincidencia entre elevación marcada de PA durante la mañana y aparición del evento cerebrovascular. Tomado de G Schillaci y cols. (referencia 31).

INCREMENTO MATUTINO DE LA PA Y DAÑO RENAL

Pocos estudios analizan la relación entre cifras de PA y daño renal. Uno de los estudios más definitivos en establecer esta relación es el estudio MRFIT que analizó prospectivamente una población de más de 300.000 sujetos en EEUU³². De este estudio se pudo concluir que existía una relación potente y progresiva entre cifras de PA (sistólica y diastólica) y riesgo de padecer insuficiencia renal crónica, relación que era independiente de la influencia de múltiples posibles variables de confusión (como la edad, presencia de otros factores de riesgo o de otra repercusión visceral). Puede interpretarse, por tanto, que todo incremento mantenido o cíclico de la PA puede conducir a este daño, en el que cabe contar también al incremento matutino de la PA. Pero si son relativamente escasos los datos que analizan el daño renal en relación con los niveles de PA, aún menos información tenemos sobre la relación entre el patrón circadiano y tal repercusión orgánica. Que existe un patrón circadiano en relación con la presencia de daño renal está hoy en día bien establecido. Así, diversos autores han confirmado que el patrón «nondipper» se asocia con una mayor progresión hacia la insuficiencia renal crónica y con el desarrollo de proteinuria³³. Y como en los órganos antes analizados, también la MAPA nos ofrece una mejor precisión en la evaluación del daño renal: así, Redón y cols.³⁴ han podido observar en 157 hipertensos no tratados que existe una relación más potente entre microalbuminuria y PA (medida por MAPA) que entre esta variable y el nivel de PA casual; además, a mismo nivel de PAD casual, cuanto menor era la diferencia de PAD entre el día y la noche (es decir, a menos descenso de PAD nocturna) mayor era la excreción urinaria de albúmina, observación también corroborada por Rodríguez y cols.³⁵ y por Portallupi y cols.³⁶. Sin embargo, no existen datos que analicen el objetivo de esta revisión, como es conocer que impacto tiene la elevación matutina de la PA sobre el riesgo renal. Sólo podemos afirmar, a través de las escasas evidencias apuntadas, que el ritmo circadiano puede influir sobre la existencia y progresión del daño renal, pero desconocemos (aunque parece lógico que así sea) si el conocido incremento matutino de la PA tiene algo que ver con la progresión o presencia de afectación renal.

¿PODEMOS INFLUIR FARMACOLÓGICAMENTE SOBRE EL IMPA?

Existen diversas evidencias que sugieren que la terapéutica (antihipertensiva o de otro tipo) podría

tener un impacto positivo sobre los eventos cardiovasculares que se producen en esta crítica franja horaria. Así, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios (aspirina 325 mg) demostró, en un estudio randomizado³⁷, poseer la capacidad de prevenir primariamente la enfermedad coronaria, observándose una reducción de un 44% en la incidencia de estos eventos, disminución que era especialmente acusada en las primeras horas de la mañana, amortiguando la típica curva circadiana descrita más arriba. También con betabloqueantes se observa una reducción del incremento matutino de eventos cardiovasculares (especialmente coronarios) posiblemente relacionado con el efecto de estos fármacos sobre la PA y contractilidad cardíaca, efecto especialmente visible a primeras horas de la mañana³⁸. El uso de estos mismos fármacos, en un análisis retrospectivo del estudio BHAT³⁹ parecía producir la desaparición del pico de muerte súbita durante la mañana en el subgrupo de pacientes tratados con betabloqueantes (en concreto, con propranolol), lo que sugería que uno de los posibles factores de protección con este grupo de fármacos en el postinfarto de miocardio podría ser la disminución de eventos cardiovasculares matutinos. Poca información existe en cuanto al efecto de los fármacos antihipertensivos sobre este período horario. Y la única manera de evaluar el impacto del tratamiento antihipertensivo sobre el IMPA es la utilización de mediciones de PA de 24 horas y comparar los efectos sobre la PA dividiendo este período en diferentes bloques horarios. Y este análisis raras veces se ha efectuado. En el estudio ACAMPA se aplicó este procedimiento y se concluyó que en un elevado porcentaje de pacientes aparentemente bien controlados, los valores de PA al levantarse se encontraban por encima de valores normales⁴⁰. Algunos estudios han intentado incidir positivamente sobre este control y evaluar el efecto de diferentes grupos farmacológicos o de distintas formulaciones de un mismo fármaco. En los pocos estudios realizados sobre el tema parecería que los fármacos más efectivos en reducir este IMPA serían aquellos que atenúan los efectos periféricos de las catecolaminas⁴¹ o aquellos que tienen que tienen una marcada actividad alfa-bloqueadora⁴², efecto que un estudio cronoterapéutico de Pickering y cols. parece confirmar cuando el alfabloqueante se administra por la noche⁴³. De todas maneras, para otros autores como Matterson⁴⁴, lo más importante sería la intensidad del efecto antihipertensivo y su duración y no tanto su efecto sobre el patrón circadiano. De hecho, se ha podido comprobar que, en general, la administración de fármacos antihipertensivos por la noche consiguen un similar efecto (en comparación a la administración por

la mañana) sobre la PA diurna, un mejor control de la PA en el período nocturno sólo en aquellos pacientes nondipper, y tendrían un modesto efecto sobre el incremento matutino de la PA^{45, 46}.

CONCLUSIONES

Como hemos repetido a lo largo de la exposición, nadie duda de que existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante las primeras horas de la mañana, coincidiendo con el inicio de la actividad, y que existen a esta hora una serie de cambios hemodinámicos y biológicos (entre los que destacan una elevación de la PA tanto sistólica como diastólica) que podrían explicar esta mayor riesgo. En cambio pocos datos hay que analicen la influencia específica e independiente de la elevación matutina de la PA sobre el daño vascular cardíaco, cerebral y renal. Existen algunos datos sobre el impacto de esta elevación matutina sobre el grado de hipertrofia ventricular izquierda (como también del daño vascular directo) que sostienen esta relación, y existen signos indirectos muy sugestivos de que esta elevación matutina tiene también una influencia marcada sobre la presencia de daño cerebrovascular tanto sintomática como asintomática. No hay aún evidencias que asocian esta variabilidad matutina con daño renal. Aunque las evidencias farmacológicas son escasas, hay suficiente consenso para poder afirmar que el control tensional en estas horas críticas parece aconsejable, por lo que aquellos fármacos que tengan cobertura real de 24 horas serán siempre preferibles a la hora de proteger al máximo al paciente hipertenso; hay además alguna evidencia de que la administración por la noche de algunos fármacos puede tener especial interés en la atenuación del incremento matutino de la PA.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 5: 180-186, 1992.
2. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M y cols.: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24: 793-801, 1994.
3. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 325: 986-990, 1991.
4. Muller JE, Tofler GH, Stone PH: Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 79: 733-743, 1989.
5. Devereux RB, Drayer JIM, Chien S, Pickering TG, Letcher RL, De Young JL y cols.: Whole blood viscosity as a determinant

- of cardiac hypertrophy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 54: 592-595, 1984.
6. Zannad F, Voisin Ph, Brunotte F, Bruntz JF, Stoltz JF, Gilgenkrantz JM.: Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. *J Hypertens* 6: 293-297, 1988.
 7. Simpson P, McGrath A: Norepinephrine stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha₁ adrenergic response. *J Clin Invest* 72: 732-738, 1983.
 8. King BD, Sack D, Kichuck MR, Hintze TH: Absence of hypertension despite chronic marked elevations in plasma norepinephrine in conscious dogs. *Hypertension* 9: 582-590, 1987.
 9. Meredith IT, Broughton A, Jennkngs GL, Esler MD: Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 325: 618-624, 1991.
 10. Schmieler RE, Messlerli FH, Garavaglia GE, Nuñez BD, MacPhee AA, Re NR: Does the renin-angiotensin-aldosterone system modify cardiac structure and function in essential hypertension? *Am J Med* 84 (Supl. 3 A): 136-139, 1988.
 11. 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.
 12. Mancía G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, y cols.: Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 95: 1464-1470, 1997.
 13. Fagard RH, Staessen J, Thijs L: Relationship between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 15: 1493-1502, 1997.
 14. Parati J, Pomidossi G, Albinì F, Malaspina D, Mancía G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 5: 93-98, 1987.
 15. 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.
 16. Gosse P, Ansoborlo P, Lemétayer P, Clementy J: Left ventricular mass is better correlated with arising blood pressure than with office or occasional blood pressure. *Am J Hypertens* 10: 505-510, 1997.
 17. Siché JP, Baguet JP, De Gaudemaris R, Maillon JM: Analysis of the diurnal variation in ambulatory blood pressure and their cardiovascular consequences. *J Hypertens* 17 (Supl. 3): S30 (Abstract), 1999.
 18. Gosse P, Cipriano C, Bemurat L, Mas D, Lemétayer P, N'Tela G, Clementy J: Prognostic significance of blood pressure measured on rising. *J Hum Hypertens* 15: 413-417, 2001.
 19. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, y cols.: Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 20: 473-476, 1989.
 20. Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, Gill SK, Beevers DG: Diurnal variation of blood pressure and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery* 17: 901-904, 1985.
 21. Imai Y, Tsuji Y, Nagai K, Watanabe N, Ohkubo T, Sakuma M, y cols.: Circadian blood pressure variation related to morbidity from cerebrovascular and cardiovascular diseases. *Ann N Y Acad Sci* 783: 172-185, 1996.
 22. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, y cols.: Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 27: 1319-1327, 1996.
 23. Kukla C, Sander D, Schwarze J, Wittich I, Klingelhöfer J: Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 55: 683-688, 1998.
 24. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non Dippers. *Lancet* 2: 397 (carta), 1988.
 25. Hayashi T, Goto T, Tateishi T, Yoshimine N, Kuzuya F: Nocturnal blood pressure monitored by ambulatory blood pressure measurement in elderly hypertensive patients. *Intern Med* 31: 441-446, 1992.
 26. Lip GY, Zarifis J, Farooqi IS, Page A, Sagar G, Beevers DG: Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Stroke* 28: 31-35, 1997.
 27. 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.
 28. McQuinn BA, O'Leary DH: White matter lucencies on computed tomography: subacute arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease), and blood pressure. *Stroke* 18: 900-905, 1987.
 29. Sander D, Klingelhöfer J: Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology* 47: 500-507, 1996.
 30. Tohgi H, Chiba K, Kimura M: Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 22: 603-608, 1991.
 31. Schillaci G, Verdecchia P, Benemio G, Porcellati C: Blood pressure rise and ischaemic stroke. *Lancet* 346: 1366-1367, 1995.
 32. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, y cols.: A prospective study of blood pressure and incidence of end-stage renal disease in 332,544 men. *N Engl J Med* 334: 13-18, 1996.
 33. Timio M, Venanzi S, Lolli G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E: Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 43: 382-387, 1995.
 34. 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* 12: 947-953, 1994.
 35. Rodríguez SA, Kroon AA, Owens P, Lyons S, de Leeuw PW, O'Brien ET: Renal damage and left ventricular hypertrophy are associated with nocturnal blood pressure decline, even in adequately treated hypertensives. *J Hypertens* 17 (Supl. 3): S30 (Abstract), 1999.
 36. Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Chiara V, Campana M: Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens* 4: 20-26, 1991.
 37. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Muller JE, Hennekens CH: Circadian variation of acute myocardial infarction and effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 80: 749-757, 1990.
 38. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R: Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 80: 1315-1322, 1989.
 39. Peters RW, Muller JE, Goldstein S, Byington R, Friedman LM: Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden death (BHAT Study). *Am J Cardiol* 63: 1518-1520, 1989.
 40. Redón J, Roca-Cusachs A, Mora-Maciá J: Resultados preliminares del estudio ACAMPA. En: *Incremento matutino de la presión arterial*. Mora-Maciá J, González Juanatey JR, Redón

A. ROCA-CUSACH

- J, Roca-Cusachs A, Lahera V, Poch E, eds. Barcelona: CEGE Creaciones Gráficas, S.A., p. 131-144, 2000.
41. Sirgo MA, Mills RJ, DeQuattro V: Effects of antihypertensive agents on circadian blood pressure and heart rate patterns. *Arch Intern Med* 148: 2547-2552, 1988.
 42. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 325: 986-990, 1991.
 43. Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P for the Hypertension and Lipid Trial Study Group: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 7: 844-847, 1994.
 44. Matterson BJ, Preston RA: Classic therapeutic trials in hypertension. Were patients vulnerable to unsuppressed peak morning blood pressure? *Am J Hypertens* 4: 449s-453s, 1991.
 45. Kohnmo I, Iwasaki H, Okutani M, Mochikuzi Y, Sano S, Satoh Y y cols.: Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol Int* 14: 71-84, 1997.
 46. Nold G, Strobel G, Lemmer B: Morning versus evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monitor* 3: 17-25, 1998.