



Ritmo nictameral de la presión arterial

J. Ocón y J. Ibeas*

Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona. *Servicio de Nefrología. Consorcio Hospitalario de la Cruz Roja. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La presión arterial es una entidad variable por su propia naturaleza. Está al servicio de nuestra actividad física y mental. Puede además considerarse como la resultante de los diversos sistemas neuroendocrinos que controlan y regulan el aparato cardiocirculatorio, juntamente con nuestra actividad externa. Los niveles de presión arterial predicen, juntamente con otros parámetros metabólicos, el nivel del riesgo cardiovascular del sujeto. Es por tanto de suma importancia para la prevención primaria de la patología cardiocirculatoria en general poder medir la presión arterial de una manera adecuada y fiable.

Aunque las correlaciones de la presión arterial con el riesgo vascular se basan en las medidas tomadas en el despacho del médico, éstas no reflejan o sólo en parte lo que sucede al sujeto a lo largo de las 24 horas del día, mientras trabaja, camina o pasea, mientras come, y sobre todo mientras descansa por la noche. Gracias a la incorporación de las nuevas técnicas de toma de presión ambulatorias no invasivas se han podido establecer otros criterios de interpretación a la luz del comportamiento de la presión arterial durante las 24 horas. Nociones como variabilidad aleatoria, ritmo nictemeral de la presión arterial o variabilidad día/noche: es decir, actividad/descanso, o sea las diferencias día/noche de presión, y el ascenso matutino de la presión sistólica y la diastólica, ha permitido analizar con más detalle y precisión aspectos del comportamiento de la presión arterial, permitiendo establecer nuevos criterios diagnósticos y de su tratamiento aplicándolos a la valoración del riesgo cardiovascular.

Como se encontrará en otros artículos de este número monográfico, el análisis de la curva de la presión arterial de 24 horas, implica la valoración de la media de presión día y noche, la variabilidad aleatoria, la que surge a lo largo del día a expensas de nuestra actividad y que medimos como la desvia-

ción estándar de la media, o sea los cambios de presión según los períodos de actividad reposos (vigilia/sueño), estudio del aumento matutino de presión arterial y la valoración del efecto residual del efecto de la medicación, aplicando el concepto de índice de carga para acercarnos a una mejor cuantificación del riesgo. Los valores se expresan por lo general como la media aritmética de un período concreto (día/noche), más menos su desviación estándar como reflejo de la variabilidad aleatoria. La diferencia día noche se puede expresar como diferencia entre las medias de cada período, o bien como el porcentaje de disminución nocturna, en función de la presión del día: (valor día-valor noche/valor día), expresado porcentualmente. Cualquiera de estas maneras es eficaz para establecer estrategias de tratamiento.

Los períodos pueden ser estandarizados en función de los horarios más habituales: en nuestra sociedad posiblemente considerar la fase diurna el intervalo de 8:00 a 23:00, el nocturno de 23:00 a 8:00, sería correcto, dados nuestros hábitos más generalizados. Sin embargo esto no contempla el período real de actividad o el período real de descanso nocturno, por lo que entendemos que lo correcto es guiarnos por la apreciación del paciente de la hora en que se acuesta y en la hora en que se levanta. Para muchos autores lo más eficaz es eliminar de los períodos de estudio de 8:00 a 10:00 de la mañana, para evitar el «artefacto» posible del aumento matutino de la presión, estudiando este intervalo aparte, y de las 22:00 a las 24:00, evitando así la inconsistencia de las horas previas al sueño. Tales intervalos pueden estudiarse separadamente como medidas de reactividad, y como reflejo de la eficacia de la medicación antihipertensiva, sobre todo el de la mañana. La norma sería que si lo que deseamos observar es lo que pasa durante la noche al paciente nos hemos de centrar en los períodos que él manifiesta espontáneamente de trabajo y descanso. Para observar y cuantificar el ascenso matutino de la PA, podemos considerar el período en que el paciente se despierta y/o se levanta hasta que toma la medicación. Este período es de suma importancia como veremos más tarde para regular la toma de medicación previa al descanso nocturno. Si el paciente se automesura la

PA, deberá hacerlo previamente a la toma de medicación matutina para poder observar el efecto residual de la medicación. Por tanto es de suma importancia la información del paciente al respecto, para poder interpretar correctamente algunos trazados de presión nocturna, en los que la presión no disminuye de la forma esperada, reflejando en realidad interrupciones en el sueño por necesidades fisiológicas habituales en personas mayores, no debiendo dejar de lado la interferencia de los aparatos de medida.

Resumiendo, hay métodos estandarizados de medida, que pueden servir para estudios poblacionales, pero si se desea el análisis individual lo necesario es adaptarse a la realidad del sujeto. Es necesario mencionar que existe un sector importante de la población cuya jornada laboral se produce durante la noche, lo que se traduce en una inversión de la curva de presión, ésta se supedita siempre al ritmo actividad descanso o reposo, por lo que no necesariamente debe aplicarse a la sucesión horaria, día noche.

Hay muchas variables de los trazados clásicos de presión según la secuencia actividad descanso. Por lo general la curva de presión disminuye durante la noche, llegando a su máximo descenso durante la fase REM, o sea el sueño profundo. Esta curva clásica puede alterarse en diversas situaciones. En patologías endocrinas, en insuficiencia renal, en pacientes ancianos, en sujetos diabéticos, etc. En todos ellos la carga de presión o índice de carga de la fase activa puede mantenerse sin cambios persistiendo durante las 24 horas, lógicamente el riesgo cardiovascular, considerado según dicha carga, es en estos sujetos mayor que en aquellos con un descenso nocturno adecuado de presión. En la situación «normal», la supeditación de los cambios de presión al influjo del SNC es habitual, éste se basa en la necesidad hemodinámica del ciclo acti-

vidad/reposo, lo cual representaría lo fisiológico. Sin embargo, cuando se presenta un factor no supeditado a este ciclo (adenoma suprarrenal con secreción autónoma de aldosterona), el mecanismo de control deja de obedecer a la regla de actividad/reposo, no reflejando por tanto la presión arterial tal fluctuación¹.

DEFINICIONES

¿Cuál es ese descenso nocturno? ¿Se pueden establecer rangos de referencia tanto en la PA sistólica como en la diastólica?: La mayoría de autores aceptan un descenso de alrededor del 10-12%, respecto a la PA diurna, siendo esta una cifra aproximada y no contrastada, puesto que depende de los niveles basales diurnos de presión y la edad del paciente, el sexo no juega un papel importante excepto en las personas con menstruación, dado que la presión puede variar en estas circunstancias aunque sea temporalmente.

En la tabla I y figura 1, mostramos las diferencias absolutas entre las presiones día/noche considerando la división de las dos fases estandarizada a 8-22 y 22-8 h. Como puede observarse no hay diferencias significativas entre los diversos valores, considerando una comparación de medias, excepto para la PAD. Hay una diferencia significativa entre el descenso nocturno de la presión diastólica en normotensos respecto a los hipertensos. Si bien como medias no hay diferencias excepto por las que se exponen, los diversos valores correspondientes a las líneas de regresión muestran un aumento progresivo de diferencia día/noche a medida que la hipertensión se hace más severa cuantitativamente (tabla II).

Para comprender la distribución de las diferencias día/noche para la PAS, en un grupo amplio

Tabla I. Diferencias día/noche registro PA mmHg y FC ppm ambulatorios. Medias, desviación estándar, intervalos de confianza, rangos

	Normotensos n = 144	Hipertensión leve n = 178	Hipertensión moderada n = 71	Hipertensión severa n = 25
PAS	13,31 ± 10,49	14,62 ± 10,51	16,56 ± 10,76	16,84 ± 9,04
I.C.	11,82 ÷ 14,80	13,05 ÷ 16,29	14,01 ÷ 19,11	13,23 ÷ 20,45
Rango	-1 ÷ 47	-21 ÷ 43	-16 ÷ 50	1 ÷ 36
PAD	9,45 ± 7,35	11,58 ± 7,70	13,71 ± 7,73	13,60 ± 8,09
I.C.	8,23 ÷ 10,67	10,43 ÷ 12,73	11,88 ÷ 15,54	10,37 ÷ 16,83
Rango	-9 ÷ 31	-22 ÷ 31	-4 ÷ 37	3 ÷ 38
FC	11,09 ± 8,32	11,17 ± 7,82	12,25 ± 7,79	11,04 ± 5,04
I.C.	9,7 ÷ 12,78	10,0 ÷ 12,34	10,40 ÷ 14,10	9,03 ÷ 13,05
Rango	-10 ÷ 35	-7 ÷ 33	-6 ÷ 34	0 ÷ 19

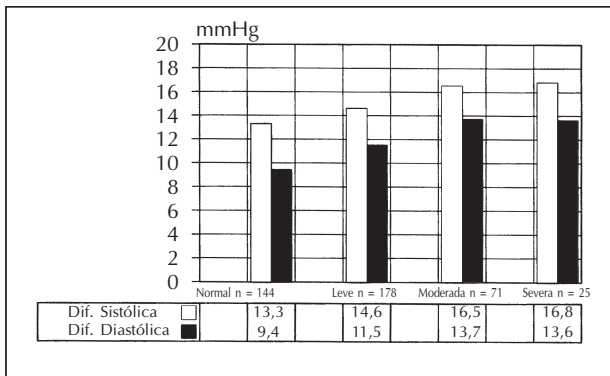


Fig. 1.—Las columnas muestran los cambios de PA entre el día y la noche. Se observa una diferenciación progresiva en función del aumento de presión, tal como muestran las tablas 1 y 2, sin embargo las diferencias no son significativas excepto para la PAD, aplicando el análisis ANOVA. Tabla 2.

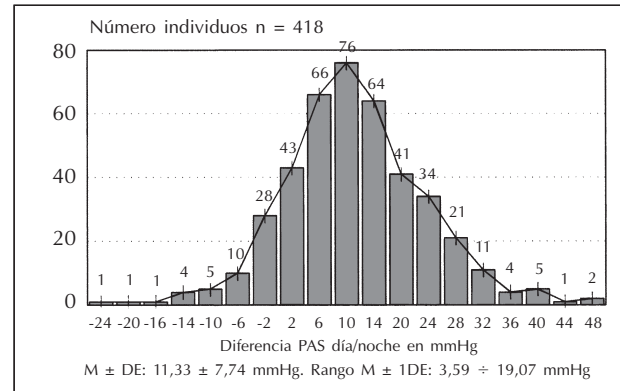


Fig 2.—Muestra la distribución de la PAS en un grupo de sujetos, normo e hipertensos. La curva de Gauss ofrece la presencia de los extremos: los super-dippers y los que tienen un ritmo nictameral invertido. Es en estos grupos donde la correlación con la morbi-mortalidad es más manifiesta.

de la población, la figura 2, enseña dicha distribución. Es fácil de ver la curva gaussiana, a la izquierda de la media son los pacientes con una diferencia cada vez menor hasta llegar a los que la diferencia es nula e incluso a aquellos en que la PA noche (reposo), es superior a la del día (actividad). A la derecha de la distribución por el contrario encontramos progresivamente la disminución de la PA nocturna, desde los dippers a los llamados superdippers.

La observación nos enseña que no todas las personas disminuyen su PA durante el sueño. Lo habitual, hemos dicho, es un descenso entre el 10 y el 12%, pero hay sujetos que no cumplen esta norma. Esos son sujetos con mecanismos o complicaciones patológicas que mostraremos progresivamente. La diferencia día/noche está en relación a la edad y a los niveles diurnos de PA. Por lo que aquellas personas con unos niveles de PA basales normales, el descenso nocturno de PA queda muy difuminado cuando esas presiones son bajas. Es la limitación de la autorregulación fisiológica. Sus índices de carga son poco importantes.

Este comportamiento sin embargo según algunos autores, reproducible en un 70%, tiende a la clasificación de dos grupos poblacionales, en los hipertensos, aquellos que tienen una disminución en reposo de su PA, y los que no la tienen, en la terminología anglosajona, dippers y no-dippers², y como su distribución es gaussiana, podemos añadir, en el extremo de la curva de distribución a los superdippers y a la inversa, nos podemos encontrar con sujetos no-dippers, cuya PA nocturna es superior a la diurna. Su riesgo cardiovascular es mayor. El índice de carga, como reflejo del riesgo es proporcional al tiempo de exposición del sujeto a unos niveles determinados de PA. En general los non-dippers se definen por una reducción en la presión arterial menor de un porcentaje determinado del día a la noche. Los sujetos fuera de esta definición son clasificados como dippers. Los valores propuestos para esta definición varían entre el 10%² o 10/5 mmHg³, a 0% (es decir, ausencia de reducción en la presión arterial o mayor durante la noche que durante el día.

Tabla II. Diferencias día/noche presión arterial y frecuencia cardíaca. Estudio de la varianza; n = 418, grupo ambulatorio MAPA

	Normotensos n = 144	Hipertensión leve n = 178	Hipertensión moderada n = 71	Hipertensión severa n = 25	Varianza
PAS mmHg	13,31	14,62	16,56	16,84	NS
PAD mmHg	9,45	11,59	13,71	13,60	p < 0,0004
FC ppm	11,09	11,17	12,25	11,04	NS

No hay diferencias significativas excepto por la PAD en normotensos.

Además de esta variación diurna en la presión arterial, suele darse un rápido incremento de presión arterial al despertar y levantarse por la mañana. Este aumento matutino de la PA es similar en su variante neurohormonal a la reacción de alerta de Cannon o al estrés agudo de Selye. Los niveles de presión arterial más alta se ven entre las 6:00 y las 12:00 horas, cuando la actividad física y mental se diferencia del estado de reposo que es el sueño, y es también el momento en el que la prevalencia de muchos sucesos cardiovasculares tienden a producirse con más frecuencia.

El patrón de presión arterial durante el día es en gran medida dependiente del patrón de actividad, física y mental, por lo que las presiones tienden a ser más altas durante las horas de trabajo, y menores en el domicilio, por lo general⁴.

Día y noche han sido definidos como los períodos de sueño y vigilia y también como intervalos de tiempo arbitrariamente escogidos de un modo fijo, tanto de un modo amplio (habitualmente de 6 AM a 10 PM para el día y de 10 PM a 6 AM para la noche) como estrecho (de 10 AM a 8 PM para el día y de 22 PM a 6 AM para la noche). El uso de lapsos más cortos de tiempo excluye los períodos de transición matutinos y nocturnos, durante los que una proporción variable de sujetos pueden estar tanto dormidos como despiertos. Por lo tanto parece preferible la utilización de estos intervalos más estrechos porque proporciona una estimación más exacta de la presión arterial real en sueño y vigilia, por lo menos en los sujetos que se van a la cama y se levantan dentro de períodos de tiempo razonables⁵. Sin embargo los períodos de tiempo más ampliamente utilizados para calcular el período diurno y nocturno son los «long clock times», es decir, por el día de 7:00 ± 1 h hasta 22:00 ± 1 h y el período nocturno de 22:00 ± 1 h hasta 7:00 ± 1 h. Algunos investigadores prefieren utilizar el «short clock times», es decir, el período diurno de 10:00 a 20:00 h y el nocturno de 00:00 a 6:00 h, omitiendo los intervalos entre 6:00 y 10:00 h y entre 20:00 y 6:00 h, pensando en la presencia de rápidos cambio de presión arterial en esos períodos⁶. Cuantitativamente no representan cambios determinantes, pero sí permite analizar incrementos o decrementos de PA para intervalos concretos.

Por otro lado las definiciones de «dipping», tampoco son uniformes. Hay al menos 5 diferentes definiciones utilizadas en varios estudios clínicos. Sin embargo hasta lo que hoy sabemos no existen pruebas para apoyar una definición con fuerza sobre el resto. Butkevich y cols.⁶, estudiaron 894 registros de MAPA, analizando los resultados en función de estos 5 diferentes criterios de disminución de presión ar-

terial nocturnas: 1. Disminución de la PAS y PAD del 10%; 2. Disminución de la PAS o PAD del 10%; 3. Disminución de la PAS en 10 mmHg; 4. Disminución PAS en 10 mmHg y PAD en 5 mmHg; 5. Disminución de la PAM 10 mmHg. Encontraron que en función del criterio utilizado el grupo de los dipper oscilaba entre el 35% y el 69% de los pacientes.

Diferentes criterios, según Butkevich y cols.

1. Disminución de la PAS y PAD del 10% nocturnas.

2. Disminución de la PAS o PAD del 10%.

3. Disminución de la PAS en 10 mmHg.

4. Disminución PAS en 10 mmHg y PAD en 5 mmHg.

5. Disminución de la PAM 10 mmHg

En el mismo estudio se analizaron también los diferentes resultados obtenidos en función del criterio de delimitación del período diurno y nocturno, obteniéndose también diferencias significativas. Según cual referencia se utilice los resultados clasificatorios pueden diferir, además interviniendo los intervalos diversos expresados en la literatura o bien el propio diario del paciente para separar las fases de actividad reposo. En un grupo amplio de pacientes muestran como la clasificación de dippers varía según los criterios de descenso y las fases horarias consideradas.

Criterios	1	2	3	4	5
Fases:					
10-22 h, 0-6 h	48	69	63	62	58
7-22 h, 22-7 h	35	57	50	49	44
diario	41	60	55	53	48

Es por ello por lo que mientras no exista un consenso, las definiciones de período diurno y nocturno así como la de «dipping» o «no-dipping» deben ser consideradas a la hora de la interpretación y distribución de los patrones de presión arterial en los estudios clínicos como aproximaciones cualitativas, que a nuestro juicio no superan la valoración de cada sujeto según sus índices de carga, tanto sistólica como diastólica. Si lo que se intenta en realidad es establecer un patrón cuantitativo entre los cambios (ascensos o descensos) de PA a lo largo de las 24 horas, los índices de carga nos ofrecen un punto de referencia mejor. Por otro lado el clasificar los sujetos cualitativamente en dippers o su contrario nos facilita nuestra apreciación conceptual. La limitación de cualquier clasificación viene dada por la reproducibilidad de la medida de la misma, en el caso que nos ocupa,

oscila entre el 70 y el 40%, en pacientes con hipertensión esencial, es más alto y reproducible en diabéticos, insuficiencia renal etc.

FISIOPATOLOGÍA

Un hecho relevante que apoya la validez de la MAPA desde el punto de técnica para su uso clínico es la demostración de que el perfil de la presión arterial intra-arterial es similar al de la monitorización simultánea no invasiva de la misma, tanto como en su valor pronóstico como en la validez de sus medidas⁷. Y que no interfiere con los efectos hemodinámicos del sueño⁸.

Basándonos en la curva gaussiana de distribución podemos ampliar el concepto de diferencia de PA día/noche considerando grupos de «superdippers». Este intento de clasificación cualitativa que nos facilita el análisis clínico, no debe hacernos olvidar que la correlación entre presión arterial y riesgo cardiovascular es cuantitativa, lineal, aunque la presencia de la curva en J es una realidad para este último grupo de pacientes.

Kario y cols.⁹ investigaron la relación entre la PA diurna y los cambios posturales de PA en viejos hipertensos y su relación con la variación de la PA nocturna. Observaron dos hechos fundamentales: en primer lugar, un 72% de los «superdippers» muestran hipotensión ortostática, mientras que los dippers un 11%, y los no-dippers un 1%. Subrayando la presencia de esta curva en J, el mismo autor muestra mediante MAPA y RNM cerebral en 131 pacientes asintomáticos, 100 hipertensos y 31 con HBB, lesiones silentes cerebrales¹⁰: Los hipertensos presentaron lesiones lacunares y periventriculares con más frecuencia que los sujetos con HBB, y dentro de los hipertensos, las lesiones fueron más frecuentes en los superdippers, los no-dippers y en último lugar los dippers. La mayoría de superdippers presentaban hipotensión ortostática e hipertensión sistólica aislada. Las caídas de PAS nocturna en este último grupo llegan a ser del orden del 20%. Tienen así mismo mayor variabilidad aleatoria. El exceso de disminución nocturna de PA puede verse asociado a lesiones vasculares orgánicas por déficit de la perfusión sanguínea necesaria. Esta curva en J no se encontró ni en la hipertrofia cardíaca detectada por ECG ni en la lesión renal constatada por microalbuminuria.

A este nivel, por otro lado, Rizzo¹¹ describe la pérdida de la caída nocturna de la PA ocurre en asociación con una disminución en la actividad del sistema nervioso autónomo. Para Kario y cols.¹², la actividad del sistema nervioso autónomo no parece relacionada con la elevación de la presión arterial de

por sí, si no más bien como determinante de los patrones de presión arterial diurna. En pacientes hipertensos de edad avanzada, variaciones anormales de la presión arterial diurna, pueden predisponer a la enfermedad cerebrovascular, lo que podría en parte ser atribuido a los patrones anormales de actividad diurna del sistema nervioso autónomo

CLASIFICACIÓN

La clasificación dippers/nondippers fue introducida por vez primera por O'Brien², tras la realización de un estudio que supone la primera referencia clara de la relación entre la ausencia de la caída nocturna y la presión arterial. Estudió a 123 pacientes después de aplicar la MAPA y observó una prevalencia significativamente superior de accidentes cerebrovasculares entre los nondipper de hasta 7 veces superior tras corregir por las variables confundibles. Tal clasificación está basada en la hipótesis de que la lesión sobre el órgano diana y el pronóstico son peores cuando la carga tensional se encuentra presente durante las 24 h más que cuando solo está únicamente durante el día. La prevalencia de nondippers varía entre diferentes estudios dependiendo de múltiples factores, incluyendo la definición de «día» y «noche» y la línea de división entre dippers y nondippers¹³.

Como todas las categorizaciones de variables continuas, la clasificación dipper/nondipper ha sido criticada dado que implica una dicotomización arbitraria de una variable continua (por ejemplo la diferencia día-noche en la presión arterial) y porque las definiciones de período diurno y nocturno y la línea de partición entre dippers y nondippers son arbitrarias. Sin embargo tal clasificación se ha convertido en un instrumento muy útil desde el punto de vista clínico dado que múltiples estudios que más adelante veremos muestran una clara relación entre esta variable y los diferentes factores de riesgo o patologías.

LA TÉCNICA

En primer lugar la técnica de medición está bien consolidada desde todos los puntos de vistas, correlaciones con la presión intra-arterial, reproducibilidad, estudio de la variabilidad, etc.¹⁴⁻¹⁶.

Ventajas e inconvenientes de la Técnica:

Ventajas: Así en un plano general puesto que en este artículo no se debate este tema específicamente. Han ocurrido importantes progresos en el equipamiento, reducción de peso, tolerancia a la pre-

sencia de la máquina por mejor tolerancia a los manguitos y más silenciosas. Lo que se traducen en una mejor tolerancia y aceptación.

Inconvenientes: Las limitaciones vienen dadas por la continua toma de presiones.

REPRODUCIBILIDAD Y CORRELACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Un punto importante en esta clasificación es su reproducibilidad, tal como anunciábamos al principio: Omboni, en el estudio SAMPLE¹⁷, estudia los cambios tras la intervención terapéutica en las diferencias día/noche: a todos los pacientes se les practicó una monitorización de PA de 24 horas y un ecocardiograma, al finalizar el período de lavado y a los 3 y 12 meses de tratamiento con lisinopril o con lisinopril más hidroclorotiacida. La reproducibilidad entre dippers y non-dippers fue baja, de 35 a 40% de pacientes pasaron de dippers a non-dippers y viceversa. Tanto sin tratamiento como con él. Los cambios en el índice de la masa ventricular izquierda a los 12 meses, se relacionaron significativamente con los cambios de presión de las 24 horas, tanto durante el día como durante la noche. No así los cambios inducidos por el tratamiento en las diferencias de presión diurnas y nocturnas. Los autores concluyen que los cambios de presión dial noche y la clasificación de los pacientes en dippers y non-dippers son poco reproducibles en el tiempo e incluso que los cambios en la masa ventricular izquierda no se correlacionan con los cambios en las diferencias dial noche provocadas por el tratamiento.

Mochizuki y cols.¹⁸, evalúan la reproducibilidad de los patrones dipper y nondipper en hipertensos esenciales. Monitorizan la PA (MAPA), durante 48 horas en 253 pacientes con HTA ligera-moderada, no tratados. De ellos, 103 (41%) de pacientes dippers el primer día permanecieron así el segundo. Cuarenta y uno (16%) de sujetos pasaron de dippers a no-dippers, 75 (30%) se mantuvieron no-dippers durante el estudio y por último 34 (13%) pasaron de dippers a no-dippers. Concluyen que hay una incidencia amplia de falsos positivos y falsos negativos. Asimismo, Fagard y Staessen¹⁹, en un meta-análisis de estudios comparativos que intentan relacionar la masa ventricular izquierda y las presiones diurnas y nocturnas, concluyen que la presión arterial nocturna no es mejor que la diurna en la predicción de dicho parámetro cardíaco y que la relación con la diferencia día/noche de presión no es un hallazgo universal y un débil elemento pronóstico. Cuspidi y cols., no observan que la ausencia de caída nocturna de la PA signifique un papel impor-

tante en el desarrollo de cambios cardiovasculares en las fases tempranas de HTA, en pacientes no tratados y con HTAE ligera²⁰. Por otro lado Verdecchia²¹, demuestra que la MAPA es un factor pronóstico independiente en la hipertensión esencial, mostrando que la morbilidad cardiovascular fue mayor en las mujeres non-dippers que en las dippers, no así en los varones, lo detallamos más adelante. Philips y cols.²² defienden la universalización de la asociación del fenómeno nondipping con el riesgo cardiovascular tras estudiar un grupo de 166 pacientes con representación multiétnica (ciudadanos USA), sobrevivientes a eventos cardiovasculares respecto a un grupo control de similares características de 217 sujetos, en el que observa que la ausencia de descenso de la presión arterial nocturna aumenta la probabilidad de padecer un evento cardiovascular.

Higashi²³ relaciona la conducta de la PA nocturna mediante sobrecarga de CINA en pacientes con hipertensión esencial, sal sensibles, y observa que este exceso de sal neutraliza la bajada nocturna de la PA, no así en los pacientes sal no sensibles. Uzu²⁴, en esta misma línea demuestra que la restricción salina puede revertir el patrón non-dipper a dipper, en hipertensión esencial.

Otros autores como Rizzoni, muestran la correlación entre los valores de la MAPA y la masa ventricular izquierda, sugiriendo además que el aumento de variabilidad puede asociarse con daño en las estructuras vasculares. No queda claro sin embargo cual es la relación causa-consecuencia entre ambos factores⁶.

Cobo y Gil Extremera²⁵, presentan un amplio estudio en el que se demuestra que los pacientes non-dippers presentaban más factores de riesgo cardiovascular que los dippers. Mayor creatinina plasmática, menor concentración de HDL-Col, aunque los dippers presentan una frecuencia cardíaca más elevada y una PAD diurna así mismo superior, lo que concuerda con lo expuesto por nosotros en otra parte en que observamos un tono simpático más elevado en los dippers con una frecuencia cardíaca más elevadas y un incremento de ARP a la deambulación respecto a los non-dippers, igualmente estos presentan una población de más edad, una mayor presión diferencial y menor PAD, así como unos valores de aldosterona plasmática inapropiadamente elevados para los niveles de ARP, configurando lo que apuntan los estudios previamente citados: los non-dippers una población de hipertensos sal sensibles¹.

Amar²⁶, muestra que la presión arterial nocturna y la presión media de la presión del pulso (presión diferencial), son indicadores potentes e indepen-

dientes de mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis. Es sabido que los pacientes en hemodiálisis y los pacientes con insuficiencia renal crónica carecen en su mayoría de ritmo nictemeral de PA. En el estudio de Timio y Venanzi²⁷, demuestran que la progresión a la insuficiencia renal disminuye la diferencia de PA día/noche. A medida que disminuye la aclaración de creatinina la hipertensión del paciente pasa a ser sal sensible, nivelando la presión de la fase de actividad a la de reposo. Por otro lado, Peixoto²⁸, muestra como en pacientes en hemodiálisis el uso de la MAPA para evaluar la PA de las 14 horas tiene una buena reproducibilidad, dado el mismo peso seco y la misma pauta antihipertensiva, sin embargo no es así para la reproducibilidad de la disminución de la PA nocturna, un 43% de pacientes cambiaron de categoría en su estudio.

La apnea del sueño, como demuestra Pankow²⁹, influye también sobre los niveles de PA nocturna, acercándola a los niveles diurnos. Esta alteración podría contribuir al aumento de mortalidad en pacientes con severa apnea del sueño. Tras someter a 93 sujetos a una monitorización de la presión arterial se observó que la apnea obstructiva del sueño se asociaba significativamente con hipertensión, independientemente de factores como la edad y la obesidad.

Por otro lado Zoccali y cols.³⁰ en un estudio de 32 pacientes en diálisis observaron como la hipoxemia nocturna se asocia al perfil nondipper en los pacientes en diálisis. Interpretándose la alteración del control respiratorio durante la noche como un factor de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En otro orden de cosas Feldstein³¹, estudia la resistencia a la insulina, el aumento de peso y la presión arterial en un grupo donde se comparan 31 hipertensos con 10 normotensos, observándose que la hipertensión y el sobrepeso tienen efectos aditivos en el incremento de la insulinemia en un contexto en que el sobrepeso se asocia además a una menor calidad de la presión arterial nocturna.

La presión diurna tiene gran importancia en los non-dippers, puesto que por definición mantiene el mismo índice de carga, como demuestra el estudio PIUMA, en que se observa una mayor masa ventricular en los nondippers respecto a los dippers, pero solo en aquellos sujetos con cifras significativamente más elevadas de presión arterial y no en los normotensos o en los que presentaban efecto «bata blanca»³². Por lo que una pérdida de la caída nocturna de presión arterial sería de esperar que fuese lesiva sólo cuando la media de presión arterial es anormal.

OTRAS OBSERVACIONES

Sistema cardiovascular

A pesar de que los datos que se aportan hasta la actualidad no son del todo concluyentes para establecer una relación consistente entre la falta de descensos nocturno de presión arterial y un daño en órganos diana, respecto al pronóstico, parece que la inversión del ciclo día/noche tiene un significado perjudicial^{9,10}. En el estudio PIUMA²¹ ya citado, las mujeres hipertensas con un patrón nondipper durante su seguimiento presentaron mayor morbilidad cardiovascular que las dippers y esta diferencia permaneció significativa tras realizarse el ajuste para los marcadores tradicionales de riesgo. Se encontró una tendencia no significativa para los hombres. Por otro lado en un análisis de una muestra mayor del estudio PIUMA³³ se examinó la morbilidad cardiovascular y la ratio de presión arterial noche/día, como variable continua de la reducción de presión arterial nocturna. Se observó que la proporción de eventos cardiovasculares significativamente se incrementó en ambos sexos con la ratio de presión arterial sistólica noche/día incluso tras realizarse el ajuste para edad, diabetes, y presión arterial sistólica de la MAPA. Verdecchia²¹, estudió prospectivamente con un seguimiento de hasta 7,5 años (media 3,2) a 1.187 sujetos con HTA esencial y 205 normotensos sanos mediante MAPA. Tras ajustar por edad, sexo, diabetes y hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía (riesgo relativo *versus* sujetos con masa ventricular izquierda normal 1,82; IC 95%: 1,02 a 3,22), la morbilidad cardiovascular era mayor ($p = 0,0002$) en nondippers que en dippers en mujeres (riesgo relativo, 6,79; IC 95%, 2,45 a 18,82) pero no en hombres ($p = 0,91$). Lo que sugiere que la MAPA estratifica el riesgo cardiovascular en la HTA esencial independientemente de marcadores tradicionales de riesgo, incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda por ecocardiografía.

Por otro lado, cambios circadianos de la PA pueden influenciar la presencia de períodos de isquemia coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensos, tratados o no. Se ha observado isquemia nocturna más frecuentemente en los nondipper entre los pacientes no tratados y en los superdippers entre los tratados³⁴, lo que obliga a diferentes estrategias terapéuticas. Rizzo y cols.³⁵ describen en un grupo de 76 pacientes (44 dippers y 32 nondippers) la ausencia de diferencias en los parámetros ecocardiográficos entre D y ND, no encontrándose relación entre el factor nondipper y un peor sustrato arritmogénico. El peor pronóstico de la alteración del ritmo dial

noche en la MAPA también se ha confirmado en otros estudios.

En el estudio Ohasama, Ohkubo y cols.³⁶ estudiaron 1.542 habitantes de más de 40 años de una comunidad japonesa rural. Con un seguimiento medio de 5,1 años. Observaron un riesgo de mortalidad mayor en los dippers invertidos (riesgo relativo 3,69, $p = 0,004$), seguido de los nondippers (riesgo relativo 2,56, $p = 0,02$), sin existir diferencias en la mortalidad entre dippers extremos y dippers. Fenómeno que observaron para sujetos tanto tratados como no tratados y tanto para mortalidad cardiovascular como no cardiovascular. Todo ello ajustado para las variables confundibles que podrían alterar el estudio.

Otro estudio japonés mostró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en nondippers que en dippers entre sujetos con diabetes tipo 2³⁷. Zweiker somete a 116 pacientes hipertensos a un seguimiento medio de 31 meses, encontrando una proporción significativamente mayor ($p < 0,001$ de complicaciones cardiovasculares en los nondippers (4 eventos en 29 sujetos), que en los dippers (1 evento en 87 sujetos)³⁸. En el análisis del estudio Syst-Eur, la ratio noche/día de la MAPA sistólica fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares en el subgrupo randomizado a placebo³⁹. Para cada 10% incremento de la ratio noche/día de PAS, la proporción de riesgo para eventos cardiovasculares totales era del 1,41% (IC 95%: 1,03 a 1,94, $p = 0,03$) tras ajuste para los factores confundibles habituales, incluyendo la MAPA de 24 h.

Todos estos hallazgos indican que la comprobación de los cambios de presión arterial día-noche detectados con la monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial es importante en los sujetos hipertensos porque permite una mejoría en la estratificación de el riesgo cardiovascular sobre la presión arterial casual de la consulta y otros marcadores de riesgo tradicionales. Obviamente la MAPA de 24 h es el único modo práctico de constatar el ritmo día-noche de presión arterial.

Cerebrovascular

Más arriba hemos mencionado los estudios Kario y Ohkubo. En esta misma línea, Yamamoto, estudia 105 pacientes con infartos lacunares sintomáticos que se sometieron a MAPA⁴⁰. El seguimiento duró una media de 3,2 años. El grado de reducción del día a la noche era significativamente menor ($p < 0,01$) en el grupo con eventos cerebrovasculares posteriores (-,3% para la presión arterial sistólica y -3,3% para la diastólica)

que en el grupo que no presentó episodios posteriores ni desarrollo de infartos lacunares silentes (-7,2% para la PAS y -10,4% para la PAD).

Renal

Los nondippers presentan una excreción de albúmina media significativamente más elevada. Microalbuminuria. Entre nosotros Redón⁴¹, demuestra que existe una correlación significativa entre la presión arterial sistólica la presión arterial diastólica nocturna y la excreción del albúmina. Asimismo Roca Cusachs muestra la presencia de pacientes con PAs nocturnas superiores a las diurnas como un grupo de pacientes con creatininas más elevadas y la presencia de microalbuminuria⁴². Varios estudios han confirmado la frecuencia aumentada del cambio en el ciclo de 24 h en sujetos hipertensos afectos de insuficiencia renal y progresión de la lesión renal eran mayores en sujetos con pérdida del descenso tensional nocturno que en aquellos con una diferencia dial noche normal. Timio y cols. estudiaron 48 pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica, con un seguimiento medio de 3 años. Observaron que el grupo nondipper la pendiente de descenso del filtrado glomerular fue significativamente superior a la del grupo dipper, así como el desarrollo de proteinuria^{27,43}.

Diabetes

Anormalidades en la presión arterial deberían ser consideradas como marcadores de elevado riesgo en diabéticos pero no pueden ser consideradas en la actualidad como factores predictivos de aparición de microalbuminuria u otras anomalías. Es útil sin embargo en este tipo de pacientes, tanto en el tipo I como en el II tanto en la fase inicial como en el seguimiento y adaptación al tratamiento⁴⁴. Sturrock y cols.⁴⁵, realizan un estudio retrospectivo, pero con un seguimiento de 42 meses que pretende mostrar la relevancia de la variación circadiana de presión arterial en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con diabetes mellitus. Observan que la pérdida de dicha variación de la presión se asocia con una tasa incrementada de mortalidad, independientemente del tipo de diabetes. La combinación de non-dipping y el subsiguiente alteración de la función renal conduce a un alto nivel de mortalidad: Estudian a 75 pacientes 41% DM tipo 1 y 59% tipo dos, 50% non dippers, les practican Mapa y los siguen durante 4 años. Los dippers son más jóvenes, edad media de 47 años, presentan un 8% de mor-

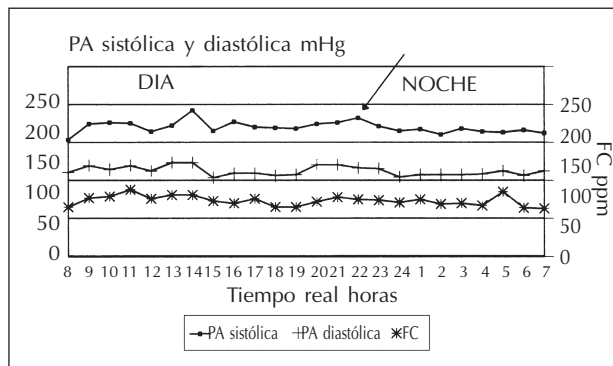
talidad, mientras que los non-dippers, de edad media 57 años, la mortalidad asciende al 26%, la duración de la diabetes era mayor y la función renal menor en este último grupo.

Trasplante

Niños después de trasplante muestran una alta prevalencia de hipertensión mediante MAPA criterios. Presentando una alta prevalencia de anomalías en los patrones circadianos de presión arterial tras el trasplante, manifestando una carga de presión arterial incrementada y una atenuación de la caída nocturna de la presión arterial⁴⁶.

Hipertensión secundaria

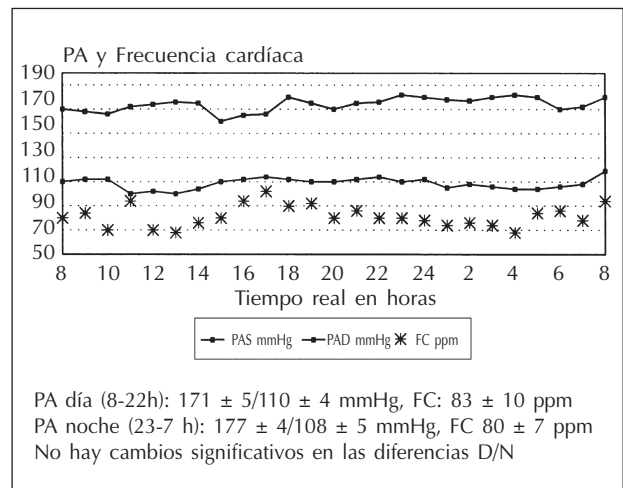
Las entidades con mayor posibilidad de mantener curvas planas de presión arterial son en nuestra experiencia el aldosteronismo primario, diabetes mellitus insulino-dependiente o no, y la insuficiencia renal crónica. Tanto la estenosis de la arteria renal como el feocromocitoma muestran muchas veces una disminución importante de la presión arterial nocturna¹. Otros autores han observado lo mismo. Sin embargo en la figura 2 mostramos la curva de presión de 24 horas integrada de 6 casos de feocromocitoma. Es de resaltar la curva prácticamente plana como corresponde a un mecanismo presor que no observa ritmo nictemeral. La figura 3 muestra un caso de aldosteronismo primario sin diferencias día noche de PA. Este tipo de trazado, en ausencia de insuficiencia renal o diabetes por ejemplo nos puede



orientar sobre una secreción de aldosterona constante las 24 horas del día.

AJUSTE DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. CRONOFARMACOLOGÍA

La introducción de la MAPA ha modificado realmente los medios hoy posibilidades de la aproximación al estudio de los efectos de los tratamientos antihipertensivos, con nuevas posibilidades de análisis tales como las ratio «trough to peak», etc. A raíz de estudiar los diferentes perfiles de dipper en relación con la cronología y distribución de los eventos cardiovasculares podemos intuir el nivel de intervención. Si por ejemplo, tal y como se comentaba más arriba, Pierdomenico describe más isquemia cardíaca nocturna en los nondippers tratados y en los superdippers tratados³⁴. Ello obliga a sugerir diferentes aproximaciones terapéuticas en función del perfil circadiano. Sin embargo, son pocos los estudios de intervención para valorar si la modificación de la caída de la presión arterial nocturna se traduce en un descenso de la patología del órgano diana y los que hay inicialmente no dan resultados en el sentido que sería de esperar. Es el caso del estudio SAMPLE. Omboni y cols.¹⁷, constataron en un estudio controlado (180 pacientes sometidos a tratamiento, frente 170 con placebo) que la masa ven-



PA día (8-22h): $171 \pm 5/110 \pm 4$ mmHg, FC: 83 ± 10 ppm
 PA noche (23-7 h): $177 \pm 4/108 \pm 5$ mmHg, FC 80 ± 7 ppm
 No hay cambios significativos en las diferencias D/N

tricular izquierda tras 12 meses de tratamiento fue significativamente ($p < 0,01$) relacionada a los cambios en 24 h, presión arterial diurna y nocturna ($r > 0,33$) pero no existían diferencias en modificación de la diferencia día/noche ($r = -0,03$ y $-0,008$ para la presión arterial sistólica y diastólica respectivamente). Lo que se traduce en una limitación en las expectativas del nivel de importancia a la caída de la presión arterial nocturna. Sin embargo por otro lado Uzu y cols.²⁴, en que estudia en un grupo de 42 pacientes divididos en 21 sal-sensibles y 21 sal-resistentes en función de si presentaban o no cambios de presión arterial producidos tras la sobrecarga de sal. Inicialmente se observó una caída significativa en la presión arterial nocturna en el grupo sal-resistente y no en el sal-sensible. Se constató un nivel de interacción significativo entre la restricción de sodio y la caída nocturna de presión arterial pero solo en los sujetos sal-sensibles, indicando que el grado de caída nocturna se encuentra afacetado por la restricción de sodio. Observa que la disminución de la caída de presión arterial nocturna encontrada en el tipo sal-sensible es restaurada con la restricción de sodio, indicando que el ritmo de presión arterial es susceptible de cambiar de un patrón non-dipper a dipper. Por otro lado, la caída de presión arterial nocturna no se afecta por la restricción de sodio in los sujetos sal-resistentes, permaneciendo el ritmo circadiano como dipper). Paralelamente Igashi y cols. en un grupo de pacientes dividido de modo similar muestran que la sobrecarga de sal hace desaparecer la caída de presión arterial nocturna en los sujetos sal sensibles, pero no en los sal-resistentes²³, al igual que Damasceno⁴⁸, que demuestra en pacientes negros sensibles a la sal como la restricción salina mejora el ritmo circadiano de la presión arterial. Esto que demuestra la existencia de cierta sensibilidad de la modificación de la caída nocturna a la intervención terapéutica, aunque esta vez no farmacológica⁴⁹.

Recientemente la aparición del concepto de cronofarmacología, y cronoterapia modificará en ciertos aspectos nuestros hábitos de tratamiento utilizando dosis de fármacos más en conjunción con los ritmos nictemerales propios de cada paciente además del diseño galénico de fármacos cuya liberación de sustancia activa se hará de acorde a estos ritmos individuales⁵⁰.

CONCLUSIONES

Asumiendo las limitaciones de una técnica, sus molestias, los costos, las limitaciones de la reproducibilidad, lo cierto es que es en estos momentos

el mejor modo viable de detectar los sujetos en riesgo y en caso de que la intervención sea posible puede redundar en una rentabilidad que la justifique. Quizá no sea tanto problema identificar a los pacientes en riesgo como el hecho de cómo intervenir en ellos. La técnica seguro que puede mejorar, pero lo que va a ser difícil será el delimitar los márgenes de actuación.

Una vez identificados los sujetos con peor manejo nocturno o en reposo de las cifras de presión arterial, podríamos considerarlos potencialmente en sujetos con mayor riesgo y sobre los que habría que intervenir farmacológicamente. Sobre todo en tres grandes grupos de población que con alto grado de posibilidad tienen la presión nocturna parecida a la diurna: la población diabética y la insuficiente renal, y los pacientes ancianos. En estos la necesidad de una toma de medicación antihipertensiva puede ser aconsejable, teniendo siempre presente que un exceso en la disminución de PA en este último grupo puede conllevar problemas isquémicos. En los sujetos diabéticos no controlados se impone la dosis nocturna mientras que en los controlados, la realización de un MAPA tendrá como objetivo asegurarlos del control nocturno.

Todas las intenciones nosológicas en medicina tienen grandes limitaciones: esta no es una excepción. Su reproducibilidad no es óptima, pero su frecuencia en los grupos mencionados nos debe hacer prestar la atención ante esta posibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ocón Pujadas J, Mora Maciá J: Variabilidad y reactividad. Diferencias día/noche de presión arterial. Monitorización ambulatoria y monitorización en reposo. En: *Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial. Técnicas y Aplicaciones*. Pág. 45-62. J Ocón, J Mora, J Herrera. Editores. Madrid: Ed. Mosby/Doyma. Biblioteca Médica Vita, 1996.
2. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* Aug 13; 2 (8607): 397, 1988.
3. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M y cols.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension 81: 528-536, 1990.
4. Pickering TG: Blood pressure measurement and detection of hypertension. *The Lancet* 344, ii, 31-35, 1994.
5. Pickering TG: How should the diurnal changes of blood pressure be expressed? *Am J Hypertens* 8: 681-682, 1995.
6. Butkevich A, Philips RA, Sheinart KF, Tuhim S: The effects of various definitions of dipping and daytime and night-time on the characterization of 24 h profiles of blood pressure. *Blood Pressure Monitoring* 5: 19-22, 2000.
7. Verdecchia P: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring. Current evidence and clinical implications. *Hypertension* 35: 844-851, 2000.
8. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Malaspina D, Ravogli A, Mancia G: Ambulatory blood pressure does not interfere with

- de haemodynamic effects of sleep. *J Hypertens* 3 (Supl. 2): S107-109, 1985.
9. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y y cols.: Relationship between extreme dippers and orthostatic hipertensión in elderly hypertensive patients. *J Human Hypertens* 31: 77-82, 1998.
 10. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H y cols.: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27: 130-135, 1996.
 11. Rizzo V, Villatico S, Di Maio F y cols.: Spectral análisis of Heart rate variability in elderly non-dipper hypertensive patients. *J Human Hypertens* 13: 393-398, 1999.
 12. Kario K, Motai K, Mitsushashi T y cols.: Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 30: 1504-1510, 1997.
 13. Verdecchia P, Porcellati C: Day-night changes of ambulatory blood pressure: another risk marker in essential hypertension? *G Ital Cardiol* 5: 180-186, 1992.
 14. O'Brien E, Cotas A, Owens P y cols.: Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hipertensión Society. *BMJ* 320: 1128-1134, 2000.
 15. Pickering TG: Blood pressure measurement and detection of hipertensión. *The Lancet* 344, ii, 31-35, 1994.
 16. O'Brien E: Blood Pressure measurement is changing. *Heart*; 85: 3-5, 2001.
 17. Omboni S, Parati G, Palantini P, Vanasia A, Muesan ML, Cuspidi C, Mancia G: Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on ambulatory monitoring of pressure and lisinopril evaluation. *J Hypertens* 16: 733-8, 1998.
 18. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng 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* 1998 11 (4 Pt 1): 403-9.
 19. Fagard R, Staessen JA, Thijs L: The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens* 13 (8): 823-9, 1995.
 20. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L y cols.: Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hipertensión. *J Hypertens* 17: 1339-1344, 1999.
 21. Verdecchia P, Porcellati C, Schilaci G, Borgioni C, Ciucci A y cols.: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24: 793-801, 1994.
 22. Phillips RA, Sheinart KF, Gogbold JH y cols.: The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens* 13: 1250-1255, 2000.
 23. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Nakano Y, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G: Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 30 (2 Pt 1): 163-7, 1997.
 24. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 16; 96 (6): 1859-62, 1997.
 25. Cobo Martínez F, Gil-Extremera B, Maldonado Martín A y cols.: Presión arterial nocturna y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 114; 85-88, 2000.
 26. Amar J, Vernier I, Rossignol E y cols.: Nocturnal blood pressure and 24-pulse pressure are potent indicators of mortality in haemodialysis patients. *Kidney International* 57 (6), 2485-2491, 2000.
 27. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E: «Non-dipper» hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 43 (6): 382-7, 1995.
 28. Peixoto AJ, Santos SFF, Mendes RB y cols.: Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 36: 983-990, 2000.
 29. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV, Lohmann FW: Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 5; 112 (5): 1253-8, 1997.
 30. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G y cols.: Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney International* 53 (4), 1078-1084, 1998.
 31. Feldstein CA, Renaud A, Akopian M, Olivieri AO, Garrido D: Relationship between hyperinsulinemia and ambulatory blood pressure monitoring of lean and overweight male hypertensives. *J Cardiovasc Risk* 5 (1): 25-30, 1998.
 32. Porcellati C, Schillaci G, Verdecchia P y cols.: Diurnal blood pressure changes and left ventricular mass: influence of day time blood pressure. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2: 249-258, 1993.
 33. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G y cols.: Different prognostic impact of 24-h mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary heart disease in essential hypertension. *Circulation* 103 (21): 2579-2584, 2001.
 34. Pierdomenico SD, Bucci A, Constantini F y cols.: Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 31: 1627-1634, 1998.
 35. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV y cols.: Left atrial function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 139: 529-536, 2000.
 36. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S: Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 10 (11): 1201-1207, 1997.
 37. Nakano S, Fukuda M, Hotta F y cols.: Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both, fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 47: 1501-1506, 1998.
 38. Zweiker R, Eber B, Schumacher M y cols.: «Non dipping» related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 21: 86-89, 1994.
 39. Staessen JA, Thijs L, Fagard R y cols.: For the Systolic Hipertensión 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.
 40. Yamamoto Y, Akiguchi I, Iwata K y cols.: Adverse effect of night time blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 29: 570-576, 1998.
 41. Redón J, Liao Y, Lozano JV y cols.: Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 7: 23-29, 1994.
 42. Roca-Cusachs A: Do other cardiovascular risk factors associate with non-dipping condition?. *J Hypertens* 177 (Supl. 3): 185, 1999.

43. Timio M, Venanzi S, Lolli S y cols.: Night-time blood pressure and progresión of renal insuficieny. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 13: 823-829, 1994.
44. Mallion JM, Baguet JP, Siche JP y cols.: Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 17: 585-595, 1999.
45. Sturrock NDC, George E, Pound N y cols.: Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 17: 360-364, 2000.
46. Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R: Abnormal 24-hours blood pressure patterns in children after renal transplantation. *Am J of Kidney Diseases* 35: 681-686, 2000.
47. Nishimura M, Takashi U, Takashi F: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *American Journal of Kidney Diseases* 33: 261-266, 1999.
48. Damasceno A, Caupers P, Santos A y cols.: Influence of SALT intake on the daytime-night-time blood pressure variation in normotensive and hypertensive black subjects. *Rev Port Cardiol* 19: 15-329, 2000.
49. Roca-Cusachs A: La presion arterial, la luna, las estrellas. *Med Clin (Barc)* 114: 91-93, 2000.
50. Smith David HG: Pharmacology of cardiovascular chronotherapy agents. *Am J Hypertens* 14: 296S-301S, 2001.