

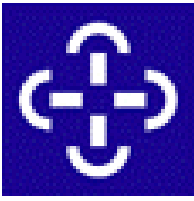
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN
ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN
ARTERIAL REFRACTARIA: INFLUENCIA DE
LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA
DEL TRATAMIENTO

**Memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina
presentada por ENRIQUE NIETO POL**

Santiago de Compostela, marzo de 2005



Don CARLOS CALVO GÓMEZ, Jefe de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, en calidad de CO-DIRECTOR de esta Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que **Don ENRIQUE NIETO POL**, graduado en Medicina y Cirugía, realizó bajo su dirección los trabajos de investigación de su Tesis Doctoral sobre **“PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA: INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DEL TRATAMIENTO”**.

Revisado el presente trabajo queda conforme con su presentación y a su juicio reúne las condiciones para ser defendido como Tesis Doctoral.

Para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Santiago de Compostela a día veintiocho de marzo de dos mil cinco.



Don RAMÓN CARMELO HERMIDA DOMÍNGUEZ, Catedrático de Universidad del Área de Teoría de la Señal y Comunicaciones y Director del Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología, Departamento de Tecnologías de las Comunicaciones, Universidad de Vigo, en calidad de CO-DIRECTOR de esta Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que **Don ENRIQUE NIETO POL**, graduado en Medicina y Cirugía, realizó bajo su dirección los trabajos de investigación de su Tesis Doctoral sobre **“PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA: INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACIÓN TEMPORALIZADA DEL TRATAMIENTO”**.

Revisado el presente trabajo queda conforme con su presentación y a su juicio reúne las condiciones para ser defendido como Tesis Doctoral.

Para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Santiago de Compostela a día veintiocho de marzo de dos mil cinco.

A mi esposa *Rosalía*
y a mis hijos,
Irene, Julián, Alicia y Elena.
Su compañía y afecto son un
permanente estímulo para mi
trabajo

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Carlos Calvo Gómez y Ramón C. Hermida Domínguez, codirectores de esta Tesis Doctoral. Sin su esfuerzo y dedicación, el presente trabajo de investigación no habría sido posible.

A los miembros de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Dr. José Enrique López Paz, Dra. Marta Rodríguez Fernández, Dra. Diana E. Ayala García, Dr. Manuel Covelo Táboas, María Luisa Romero Míguez, María José Fontao Fernández, Gaila Calvo González, Rita Soler Martín, María del Carmen Gacio Aldemunde y Mary Luz Tato Souto. Su trabajo diario, en mayor o menor grado, permitió la realización de este estudio.

A los Profesores Juan J. Gestal Otero y Adolfo Figueiras Guzmán, de la Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, que facilitaron la realización de mis estudios del tercer ciclo.

A dos médicos, formadores en mi especialidad, Luis Casal Iglesias y Antonio Álvarez García, cuyas enseñanzas que no figuran en los textos de medicina, me aportaron la inquietud necesaria para mi labor diaria como médico de familia.

Y a todos aquellos obreros del saber que pasan a nuestro lado o conviven con nosotros –ocupándose de lo nuestro– y, tantas veces su fecundo silencio nos deja indiferentes.

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAS	=	Ácido acetilsalicílico
AMP	=	Amplitud
AMPA	=	Automedidas de presión arterial
AMPc	=	Adenosinmonofosfato cíclico
ANOVA	=	Análisis de varianza
ARA II	=	Agonista selectivo de los receptores de la angiotensina II
BCC	=	Bloqueante de los canales del calcio
DE	=	Desviación estándar
FC	=	Frecuencia cardíaca
GITS	=	Gastro-intestinal-therapeutic system
HBI	=	Índice hiperbárico
HOPE	=	Heart Outcomes Prevention Trial
HSA	=	Hipertensión sistólica aislada
HTA	=	Hipertensión arterial
HTAR	=	Hipertensión arterial resistente o refractaria
IC	=	Intervalo de confianza
IECA	=	Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina
IMC	=	Índice de masa corporal
MAPA	=	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MESOR	=	Midline estimating statistic of rhythm
Mm Hg	=	Milímetros de mercurio
PA	=	Presión arterial
PAD	=	Presión arterial diastólica
PAM	=	Presión arterial media
PAS	=	Presión arterial sistólica
PD	=	Presión arterial diferencial o de pulso
PIUMA	=	Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale
PROBE	=	Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint

SUMARIO

RESUMEN	15
Capítulo 1: Introducción	21
1.1. Introducción	23
1.2. Valor pronóstico de la MAPA	26
1.2.1. Nivel de PA y pronóstico	26
1.2.2. Variación circadiana de la PA y pronóstico	34
1.3. Inconvenientes de la MAPA	37
1.4. Cronobiología y cronofarmacología	40
1.5. Cronofarmacología antihipertensiva	44
1.6. Hipertensión arterial refractaria	50
1.7. Objetivos	56
Capítulo 2: Pacientes y Métodos	57
2.1. Pacientes	59
2.2. Monitorización de la presión arterial	63
2.3. Actigrafía	65
2.4. Métodos estadísticos	67
Capítulo 3: Resultados	69
3.1. Características demográficas y parámetros analíticos	71
3.2. Grupo 1: Tres fármacos a la hora de levantarse	72
3.3. Grupo 2: Dos fármacos al levantarse y uno al acostarse ...	75
3.4. Comparación entre grupos	76
Capítulo 4: Discusión	91
Capítulo 5: Conclusiones	101
BIBLIOGRAFÍA	105
ANEXO	139

RESUMEN

RESUMEN

Con el desarrollo de la **monitorización ambulatoria** de la **presión arterial** (MAPA), se ha podido profundizar en el conocimiento de la variabilidad de la misma, tanto en su componente intrínseco como en el perfil circadiano (actividad-descanso), lo que permite valorar su importancia clínica en relación con la morbilidad cardiovascular.

Un descenso nocturno de la **presión arterial** (PA) igual o superior al 10% de la **PA sistólica** (PAS) y **PA diastólica** (PAD) durante el día, caracteriza el perfil dipper; por el contrario, cuando no se produce dicho descenso, hablamos de perfil no-dipper. Diversos estudios sugieren que los sujetos no-dipper presentan una mayor lesión de los órganos diana y una mayor morbilidad cardiovascular.

Se considera **hipertensión arterial resistente** o refractaria (HTAR) a aquella **hipertensión arterial** (HTA) cuyo régimen terapéutico incluye al menos tres fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas y éste no consigue reducir suficientemente la PAS y PAD -. En pacientes ancianos con **hipertensión sistólica aislada** (HSA), se considera HTAR cuando las cifras de PAS son > 160 mmHg en la situación terapéutica antes mencionada.

Un alto porcentaje de pacientes con HTAR presentan alteraciones en el patrón circadiano de la PA, con predominio del perfil no-dipper y el consiguiente aumento en el riesgo cardiovascular.

Ante un paciente con HTAR, habitualmente se plantean tres opciones terapéuticas: en primer lugar, aumentar la dosis de los fármacos (si se estuviesen utilizando a dosis subterapéuticas), para alcanzar la máxima eficacia terapéutica; en segundo lugar, cambios secuenciales de fármacos siempre con efecto sinérgico; finalmente, la última opción, es añadir un cuarto fármaco antihipertensivo. Con este protocolo de actuación en la HTAR,

solamente se consigue mejorar la eficacia antihipertensiva en un pequeño porcentaje de pacientes.

En el presente estudio se plantea una nueva alternativa terapéutica, que es el cambio en la hora de la toma de uno de los fármacos, contemplando la administración nocturna del mismo, que es el fundamento de la cronoterapia antihipertensiva.

Como objetivo principal, se plantea evaluar la influencia que, sobre el patrón circadiano de la PA en hipertensos resistentes, supone la administración temporalizada de la terapia antihipertensiva y sus posibles repercusiones sobre el control de la PA en estos pacientes.

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo de dos series de pacientes diagnosticados de HTAR, por medida clínica de PA y posterior confirmación por MAPA.

Tras evaluación clínica, se decide el cambio secuencial de uno de los tres fármacos antihipertensivos. En una primera serie de pacientes, tras este cambio, se mantiene la pauta de los 3 fármacos en administración matutina.

En otra segunda serie, se ensaya una nueva forma de administración temporalizada del tratamiento antihipertensivo: se sustituye un fármaco por otro con efecto sinérgico, pero dicho fármaco se administra en dosis nocturna (esquema terapéutico de 2 fármacos en dosis matutina y 1 fármaco en dosis nocturna).

Después de 3 meses de tratamiento, con la realización de una segunda MAPA, se compara la eficacia de las dos alternativas en el control de la PA y los cambios en el patrón circadiano de la misma.

De los resultados obtenidos, se pueden concluir una serie de potenciales ventajas de la cronoterapia antihipertensiva:

- ✓ En la hipertensión arterial resistente o refractaria, tener en cuenta la hora de tratamiento en relación al ciclo de actividad y descanso de cada sujeto, puede ser más importante en el control del paciente y en el modelado adecuado del perfil circadiano de la PA que el cambio en la combinación terapéutica
- ✓ La cronoterapia mejora el grado de control de los pacientes con hipertensión resistente, al tiempo que permite en un alto porcentaje la reversión del patrón no-dipper, característico de la mayoría de los pacientes con hipertensión resistente y claramente asociado a un mayor riesgo cardiovascular
- ✓ La cronoterapia puede ofrecer protección en el incremento matutino de la PA en pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HTAR).
- ✓ La cronoterapia aporta nuevas evidencias en el tratamiento individualizado de la hipertensión arterial (HTA), en función del perfil circadiano de PA de cada paciente.
- ✓ La cronoterapia podría ayudar a mejorar el grado de control de los pacientes hipertensos y, posiblemente, reducir el riesgo cardiovascular de los mismos, por modulación del patrón circadiano de la PA.

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.

1.1. INTRODUCCIÓN.

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema socio-sanitario de primer orden, por su elevada incidencia-prevalencia y la importante morbilidad asociada que conlleva, ya que aumenta el riesgo vascular general y es la causa de severas complicaciones renales, cardíacas y cerebrales, fundamentalmente de accidente vascular cerebral (ictus), cardiopatía coronaria e insuficiencia cardíaca^{1,2}.

La prevalencia de HTA se estima entre un 20 y un 25% de la población adulta^{1,3} y del 40-50% de la población por encima de los 65-70 años, lo que la identifica como un problema de sanidad pública de primera magnitud. Por tanto, la HTA tiene en la sociedad un impacto sanitario, económico y social de gran magnitud, que sólo se puede ver reducido si se avanza en el diagnóstico correcto, en el tratamiento adecuado – que reduce la incidencia de complicaciones y aumenta la esperanza de vida de los sujetos hipertensos^{4,5} – y en el control óptimo de la presión arterial (PA) en todos los pacientes hipertensos.

Conseguir ese triple objetivo, prioritario en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, supone un reto difícil de alcanzar, dado el gran número de hipertensos, la necesidad de tener en cuenta la variabilidad de las cifras tensionales, la necesidad de realizar la toma de PA en las condiciones adecuadas, de tener en cuenta el efecto bata blanca y de dar el significado adecuado a la toma aislada de la PA. El desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas a la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) por métodos no invasivos, facilita la consecución de los antedichos objetivos, porque permiten conocer en cada paciente, la variabilidad de sus cifras tensionales, su ritmo nictameral y la elevación matutina de la PA.

Las medidas convencionales de PA obtenidas en la consulta (medidas casuales o clínicas) han sido las utilizadas de forma habitual para el diagnóstico de HTA y la valoración de la eficacia terapéutica^{6,7}. Estas medidas casuales de PA tienen, sin embargo, algunas limitaciones. Por un lado, proporcionan una medida que solamente representa una mínima fracción del perfil circadiano de la PA, realizada bajo circunstancias que pueden tener un efecto presor (“efecto bata blanca”)⁸ y que, además es obtenida con una técnica no exenta de fallos potenciales⁹. Las fuentes de error más comunes asociadas a la obtención de medidas convencionales de PA incluyen defectos en la instrumentación y en la técnica de medida utilizada por el personal sanitario, así como la denominada “preferencia de dígito” que lleva al observador a redondear los resultados eligiendo un último dígito arbitrario, generalmente 0 ó 5¹⁰⁻¹⁶. Además, la PA está influenciada por una serie de factores intrínsecos, como el origen étnico, sexo, sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas, y distintas variables hematológicas y renales^{5,17}. La PA también se ve modificada por una serie de factores extrínsecos tales como temperatura ambiental y humedad relativa, actividad física, estado emocional, consumo de alcohol y/o cafeína, ingesta de alimentos, y ciclo de actividad y descanso¹⁸⁻²⁶.

Aunque su origen es antiguo, en los últimos años, y como técnica alternativa de medida de PA, se vienen utilizando aparatos electrónicos que permiten medir PA en la consulta (evitando sesgos del observador)^{27,28} y que también pueden ser utilizados por los pacientes en su domicilio, haciendo lo que se llama **auto medidas de PA** (AMPA) domiciliarias; en ambos casos (en consulta o en casa) se pueden hacer tantas medidas como se precisen. Si éstas se hacen en condiciones estandarizadas y con aparatos validados²⁹⁻³¹, suponen una buena alternativa³²⁻³³ para evitar los problemas mencionados que plantean las medidas de PA obtenidas en la clínica, a pesar de los inconvenientes derivados de interferir con las actividades rutinarias del

individuo, de no ser factible la medición de la PA durante las horas de sueño y de no poder evaluar el perfil de la PA nocturna³⁴⁻³⁶.

La monitorización ambulatoria y no invasiva de PA (MAPA) ha proporcionado un método de valoración de la PA que puede compensar la mayoría de las limitaciones de las medidas casuales, tanto si se trata de automedidas como de determinaciones en la consulta clínica^{9,35-40}. La MAPA tiene la ventaja adicional de que, además de la derivación inmediata de los valores absolutos de PA, también permite la valoración de la PA del paciente durante sus actividades cotidianas^{18,19,25,26,40,41}. Asimismo, la MAPA no está sujeta a la “preferencia de dígito” y, aparentemente, tampoco está influenciada por el aumento transitorio de PA en respuesta al entorno hospitalario o a la presencia del observador (“efecto bata blanca”)^{8,36,42-44}. Bajo un punto de vista fisiopatológico, en la hipertensión ya establecida se ha demostrado que la correlación entre el nivel de PA y el daño en órganos diana, el riesgo cardiovascular y el pronóstico de estos pacientes es mayor para los valores obtenidos mediante MAPA que para las medidas casuales⁴⁵⁻⁵³. Finalmente, la MAPA ha probado su utilidad en la evaluación de la eficacia antihipertensiva de distintos fármacos, tal como han demostrado los múltiples ensayos clínicos realizados⁵⁴⁻⁵⁷.

1.2. VALOR PRONÓSTICO DE LA MAPA.

1.2.1. Nivel de PA y pronóstico.

La comparación de la relación entre valores de PA determinados de forma convencional o bien mediante monitores portátiles y la severidad de las complicaciones hipertensivas ha sido estudiada desde hace más de 3 décadas⁵⁸. El primer estudio en el que se evaluó el valor pronóstico de la MAPA propiamente dicho fue realizado por Perloff y cols.^{45,47} en una muestra de 1.076 pacientes estudiados en la Universidad de California, San Francisco, entre 1962 y 1976, con un seguimiento medio de 5 años. El monitor utilizado en este estudio (Portometer) sólo podía registrar valores de PA durante el ciclo de actividad. Los autores establecieron un modelo de regresión simple entre los valores de PA casual y ambulatoria, y calcularon la diferencia entre estas dos presiones para cada sujeto. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, en función de que el valor medio de la MAPA fuese mayor o menor, respectivamente, que el valor que le debería corresponder en el modelo de regresión en función de su PA convencional. Los resultados demostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales fue superior entre los pacientes con mayores valores de MAPA. Este estudio permitió demostrar por primera vez que la MAPA era un mejor determinante de daño en órganos diana que la PA medida en la consulta hospitalaria.

Por su parte, Verdecchia y cols.⁴⁹ estudiaron inicialmente 1.187 pacientes, procedentes de una región del centro de Italia, con el diagnóstico de hipertensión arterial esencial que participaron en el denominado Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA). En el momento de su inclusión en el estudio, a los pacientes se les realizó una MAPA de 24 horas, una ecocardiografía, una evaluación metabólica y una evaluación clínica, incluyendo mediciones de PA casual y determinación de factores de riesgo cardiovascular. Los límites de normalidad para la media diurna de la PA (percentil 90) en hombres y mujeres, establecidos a partir de los datos de un

grupo de sujetos normotensos, fueron de 136/87 mmHg y 131/86 mmHg, respectivamente. Los pacientes hipertensos con valores de MAPA por debajo de estos límites fueron clasificados como hipertensos de “bata blanca”. Por otra parte, los autores dividieron el grupo de pacientes hipertensos en dippers y no-dippers, utilizando el criterio habitual del descenso nocturno de la PA de 10% o menor del 10% con respecto a la media diurna, respectivamente⁵⁹. Después de un período de seguimiento medio de 3.2 años, los pacientes con hipertensión de “bata blanca” tuvieron una incidencia de eventos cardiovasculares similar a la del grupo de sujetos normotensos⁶⁰. Dentro del grupo de pacientes hipertensos, los sujetos clasificados como no-dippers tuvieron aproximadamente tres veces más eventos que los dippers.

En una valoración de seguimiento del grupo del estudio PIUMA⁶¹, se evaluó la importancia de la variabilidad de la PA nocturna y diurna en relación con el desarrollo de eventos cardiovasculares. En este estudio se clasificó a 1.372 pacientes en función de la variabilidad, baja o alta, de la PA. Dicha variabilidad presoria se analizó en base a si la desviación estándar de la PA diurna o nocturna era mayor o menor que la media del grupo. Las tasas de eventos cardiovasculares fueron claramente mayores en los pacientes que tenían una variabilidad elevada de la **PA sistólica (PAS)** diurna y nocturna que en los que tenían una PA poco variable (**Figura 1.1**). Además, los pacientes con un aumento de la variabilidad de la PA se caracterizaban por tener valores de la PA más elevados, una edad más avanzada y una mayor prevalencia de diabetes mellitus. Así, en el análisis multivariable de los datos del PIUMA, estos factores altamente correlacionados con las complicaciones hipertensivas confundieron la significación de una alta variabilidad de la PA.

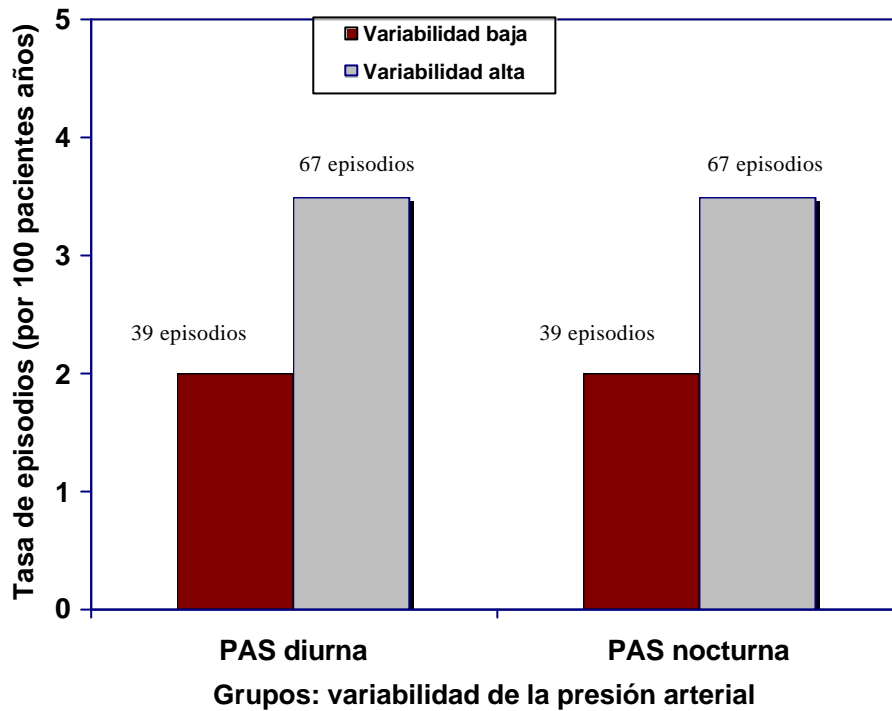


Figura 1.1. Tasas de episodios cardiovasculares en función de la presión arterial sistólica (PAS) diurna y nocturna. Ó Verdecchia y cols.⁶¹

El riesgo cardiovascular relativo de la hipertensión de “bata blanca” definida a partir de valores de MAPA ha sido investigado también por los autores del Northwick Park Study⁶² y, al menos de forma preliminar, en el Cornell Study⁶³. En un ensayo observacional prospectivo, Khattar y cols.⁶² estudiaron 479 pacientes hipertensos mediante monitorización de PA intra-arterial durante 24 horas. Los autores dividieron los pacientes en un grupo de 126 sujetos con hipertensión de “bata blanca” (definida como una PA intra-arterial media de 24 horas inferior a 140/90 mmHg y valores casuales de PA >140/90 mmHg), y en un segundo grupo de 353 individuos con hipertensión intra-arterial sostenida - valor medio intra-arterial >140 mmHg en la PAS o superior a 90 mmHg en la **PA diastólica (PAD)** -. Después de un periodo medio de seguimiento de 9.1 años, los pacientes fueron evaluados con respecto al grado de daño en órganos diana (índice de masa ventricular izquierda, grosor de la íntima-media en la carótida) y a la incidencia de eventos cardiovasculares (accidente vascular cerebral, infarto de miocardio, admisión hospitalaria por

insuficiencia cardiaca congestiva y revascularización coronaria). Los pacientes con hipertensión de “bata blanca” tuvieron una incidencia de eventos cerebrovasculares y coronarios significativamente menor durante los años de seguimiento⁶². A título de ejemplo, el porcentaje de pacientes con hipertensión de “bata blanca” que tuvieron un evento coronario fue de un 7.9%, significativamente menor que los pacientes con HTA sostenida, con una prevalencia del 15.9% ($p < 0.001$).

Continuando con el potencial valor pronóstico de la MAPA, en la población de Ohasama, Ohkubo y cols.⁶⁴⁻⁶⁶ llevaron a cabo un estudio comparando los valores de PA ambulatorios y casuales en 1.542 individuos (565 hombres y 977 mujeres), con un seguimiento medio de más de 5 años. Los pacientes fueron divididos en quintiles en función de las medidas casuales de la PA y de los valores medios de 24 horas obtenidos con MAPA. Los resultados indicaron la ausencia de relación específica entre los valores de PA obtenidos en la consulta y la mortalidad por eventos cardiovasculares (**Figura 1.2**).

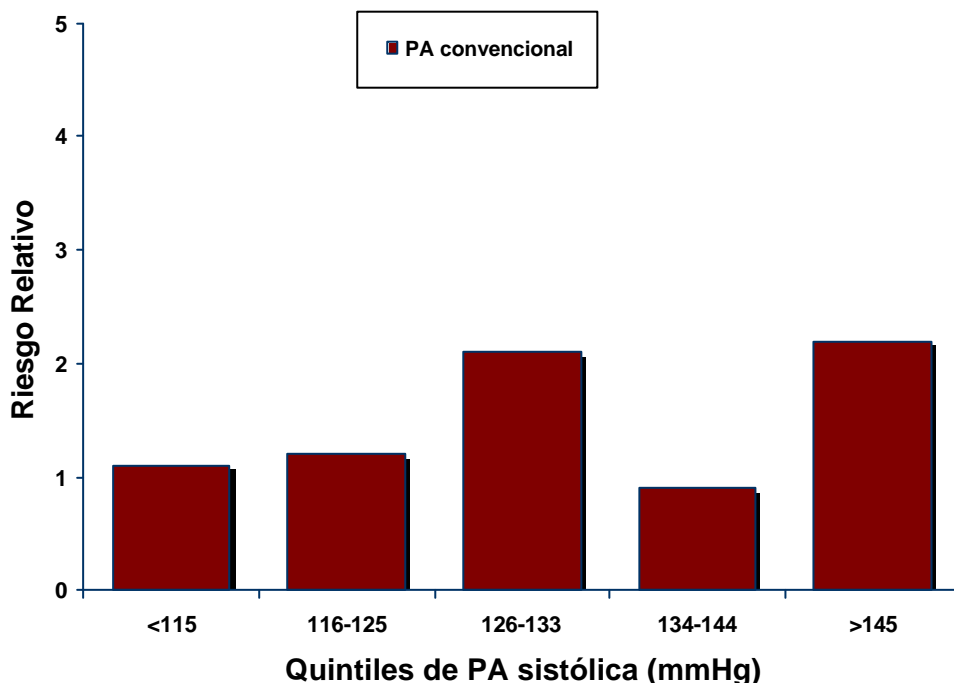


Figura 1.2. Tasas de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociada a los quintiles de presión arterial (PA) convencional obtenidas en el estudio prospectivo Ohasama (Japón). Ó Ohkubo y cols., 1997.⁶⁵

Sin embargo, los sujetos con media diaria de la PAS en el quintil superior (PAS >134 mmHg) tuvieron una mortalidad cardiovascular significativamente superior a la de los sujetos en el segundo quintil (PAS entre 112 y 118 mmHg; **Figura 1.3**).

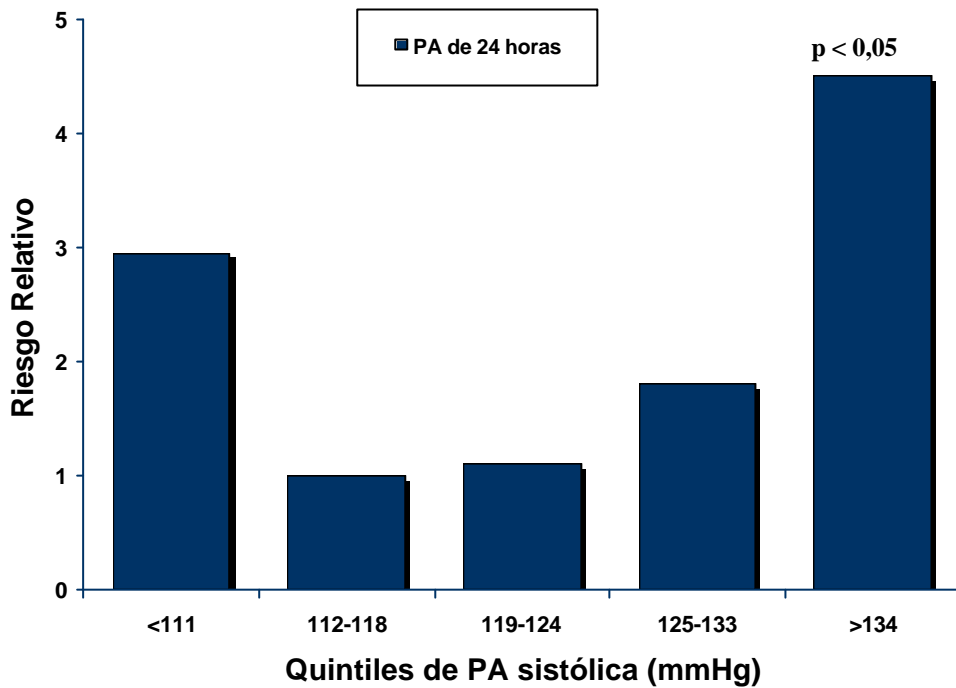


Figura 1.3. Tasas de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociada a los quintiles de presión arterial (PA) de 24 horas obtenidas en el estudio prospectivo Ohasama (Japón). Ó Ohkubo y cols., 1997.⁶⁵

La incidencia de mortalidad cardiovascular fue también significativamente más alta en los pacientes que tenían su media diaria de la PAD en el mayor quintil. Los resultados indicaron claramente que un único perfil de MAPA es marcadamente superior a las medidas casuales de PA en el pronóstico de eventos cardiovasculares. En este sentido, el inconveniente del estudio es que, debido a que no se hizo un seguimiento de la evolución de las medidas convencionales de PA, no se pudo evaluar hasta que punto las medidas casuales secuenciales podrían haber mejorado el poder predictivo de estos valores en comparación con la información obtenida de un único perfil de MAPA.

Una de las indicaciones de la MAPA, es la valoración de pacientes con HTA resistente al tratamiento o refractaria (HTAR), esto es, aquella HTA cuyo régimen terapéutico incluye al menos tres fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas y éste no consigue reducir suficientemente la PAS y PAD -. En pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada (HSA), se considera HTAR cuando las cifras de PAS son > 160 mmHg en la situación terapéutica antes mencionada^{6,7,67-69}. En este sentido, Redón y cols.⁵⁰ llevaron a cabo un estudio prospectivo en 86 pacientes con HTA refractaria. Los sujetos fueron divididos en terciles en función de la media diurna de la PAD. El número de fármacos antihipertensivos utilizados y la PA casual fue similar para los tres grupos. Al final de un período de seguimiento medio de 4,1 años, la incidencia de eventos cardiovasculares fue marcadamente inferior en el grupo de pacientes con HTA refractaria situados en el tercil más bajo (**Tabla 1.1**).

Tabla 1.1. Valor pronóstico de la presión arterial ambulatoria en la hipertensión refractaria.

	Tercil menor (<88 mmHg) n=29	Tercil medio (88-97 mmHg) n=29	Tercil mayor (>97 mmHg) n=28
Edad (años)	56 ± 8	53 ± 11	51 ± 8
Fármacos antihipertensivos (nº)	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.6	3.5 ± 0.9
Presión arterial (mmHg):			
Consultorio	175/106 ± 21/5	174/107 ± 20/6	182/111 ± 24/10
Diurna (08:00-22:00 h)	132/80 ± 18/5	145/92 ± 12/4	165/106 ± 15/7
Nocturna (22:00-08:00 h)	122/69 ± 17/8	130/77 ± 18/12	146/90 ± 18/12
Episodios cardiovasculares patológicos por 100 pacientes años	2.2	9.5	13.6

Terciles determinados en función del valor de la presión arterial diastólica diurna.
© Redón y cols., 1998⁵⁰

A pesar de sus potenciales limitaciones (reducido tamaño muestral, utilización de horas de reloj fijas - con períodos horarios predeterminados - en

lugar de la actividad individual para la determinación de la media diurna de la PA, uso de un número restringido de categorías de riesgo⁵²), este estudio proporciona evidencias a favor de la utilización rutinaria de la MAPA en la evaluación diagnóstica y terapéutica de los pacientes con HTA refractaria, tanto para evitar la prescripción de un número innecesario de fármacos como para intensificar el control de aquellos pacientes con verdadera hipertensión sostenida.

Más recientemente, el ensayo clínico Syst-Eur investigó si el tratamiento antihipertensivo activo (en comparación con el placebo) podía reducir las complicaciones cardiovasculares en 4.695 pacientes ancianos con HSA⁷⁰. Un subgrupo de 808 pacientes fue estudiado con MAPA en el momento de su inclusión en el ensayo⁵¹. Los resultados obtenidos en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de placebo demostraron que la MAPA predijo la morbilidad cardiovascular con mucha mayor precisión que las determinaciones hospitalarias de PA. Por otra parte, los pacientes con ausencia de descenso nocturno en la PAS (no-dippers) tuvieron mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales e infartos de miocardio que los pacientes con un patrón de descenso dipper normal. En este estudio con pacientes ancianos, la PAS nocturna fue de hecho superior a la diurna como predictor de eventos cardiovasculares. Las distintas medidas de la PAS que se asociaron al riesgo de episodios cardiovasculares se muestran en la **Tabla 1.2**.

Tabla 1.2. Presión arterial ambulatoria sistólica que implicaba el mismo riesgo que una presión arterial sistólica clínica de 160 mmHg en el ensayo *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)* (n=415).

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

© Staessen y cols., 1999B⁵¹.

Por el momento, falta por aclarar todavía cuál es la presión arterial del registro de MAPA que tiene mayor valor pronóstico. Así, mientras el estudio Syst-Eur parece indicar que, en ancianos, la media nocturna de la PA es mejor predictor de eventos cardiovasculares que la media diurna, los resultados del estudio Ohasama⁶⁴⁻⁶⁶ indican que, en población general, la media diurna es mejor predictor de la mortalidad cardiovascular. En este sentido, Pickering⁷¹ indicó que la discrepancia entre el valor predictivo de las medias diurna y nocturna de la PA depende de la actividad diurna. Si los sujetos están activos durante el día, la media diurna tendría mayor valor predictivo que la nocturna y, si no lo están, la potencial elevación nocturna de la PA tendría mayor valor predictivo de eventos cardiovasculares y de daño en órganos diana que la PA diurna. Estas observaciones son consistentes con las diferentes conclusiones de los estudios Syst-Eur realizado con población anciana y el de Ohasama llevado a cabo con población general.

1.2.2. Variación circadiana de la PA y pronóstico.

La variación circadiana de la PA se caracteriza por una marcada elevación de la PA durante el ciclo de actividad y su descenso durante el ciclo de descanso^{18,19,26,72}. Esta variación circadiana no sólo depende del ciclo de actividad y descanso y otros factores extrínsecos (temperatura, humedad, ingesta, etc), sino también de variaciones rítmicas circadianas claramente documentadas relativas al sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, al sistema renina-angiotensina-aldosterona, para la función renal, y para distintos péptidos vasoactivos^{26,73}. Sin embargo, bajo ciertas condiciones fisiopatológicas, este descenso nocturno disminuye o incluso se invierte hasta producirse una elevación nocturna de la PA^{26,72}. Como se ha descrito anteriormente, una forma ya habitual de clasificar a los pacientes, en función del descenso nocturno de la PA, es clasificarlos en dippers y no-dippers⁵⁹.

Así, se ha descrito la existencia de una variación circadiana anormal, asociada a un descenso nocturno reducido o incluso a una elevación de la PA nocturna con respecto a la diurna, entre muchas otras condiciones patológicas, en pacientes con preeclampsia^{41,74-78}, neuropatía autonómica⁷⁹, hipertensión maligna⁸⁰, feocromocitoma⁸¹, síndrome de Cushing⁸², fallo autonómico ortostático⁸³, hipertensión esencial con hipertrofia ventricular izquierda^{84,85} o microalbuminuria⁸⁶, enfermedad cerebrovascular⁸⁷⁻⁸⁹, demencia vascular⁹⁰, demencia del tipo Alzheimer⁹¹, atrofia cerebral⁹², hipertensión neurogénica⁹³, insomnio familiar fatal⁹⁴, diabetes⁹⁵⁻⁹⁹, apnea obstructiva del sueño¹⁰⁰⁻¹⁰², y enfermedad de Addison¹⁰³.

Cuando la media diurna de la PA es equivalente entre dippers y no-dippers, la carga de PA sobre la pared arterial es mayor en los pacientes no-dippers que en los dippers. Por ello, en los pacientes hipertensos no-dippers se aceleraría la aparición de daño en órganos diana y de complicaciones cardiovasculares. Así, O'Brien y cols.¹⁴ publicaron que los pacientes hipertensos no-dippers tenían mayor probabilidad de tener un ataque al

corazón que los pacientes hipertensos dippers. Resultados de diversos estudios posteriores han confirmado que la variación circadiana no-dipper en la PA supone un factor de riesgo de hipertrofia ventricular izquierda⁸⁴⁻⁸⁵, microalbuminuria⁸⁶, enfermedad cerebrovascular asintomática^{87,88} y demencia vascular⁹⁰.

Como hemos visto, los resultados del estudio PIUMA demostraron que los pacientes hipertensos clasificados como no-dippers tuvieron aproximadamente tres veces más eventos que los dippers⁴⁹. Estos resultados plantean, sin embargo, un aspecto adicional relevante con respecto a la utilización de la MAPA como parámetro pronóstico: la reproducibilidad de las diferencias entre la PA diurna y nocturna en pacientes hipertensos. Existe de hecho un cierto grado de controversia en los resultados que asocian la ausencia de reducción nocturna de la PA (sujetos no-dippers) con un aumento de daño en órganos diana y de desarrollo de eventos cardiovasculares^{49,88,104-107}. Así, Rizzo y cols.¹⁰⁷ investigaron los patrones de arritmia y la adaptación geométrica ventricular izquierda a sobrecargas de presión en 76 pacientes no tratados con HTA ligera-moderada. Los resultados, en aparente contraposición con los del estudio PIUMA que mostraron un aumento de eventos cardiovasculares con la ausencia de descenso nocturno de la PA, indicaron que el patrón no-dipper no estaba asociado a un substrato arritmogénico peor que el de los pacientes dippers. La discusión y aparente contradicción se debe en gran parte a la imposibilidad de reproducir adecuadamente a lo largo del tiempo la clasificación de pacientes en dippers y no-dippers¹⁰⁸⁻¹¹².

Otro aspecto importante de la variación circadiana de la PA es la relación existente entre un descenso excesivo de la PA durante el ciclo de descanso y el daño orgánico derivado de la HTA. En este sentido, los pacientes con un descenso nocturno de más del 20% de la media diurna de la PA han sido definidos como “dippers extremos”¹¹³. Algunos autores han encontrado que estos pacientes se caracterizan por una incidencia de lesiones cerebrovasculares y de ataque al corazón significativamente mayor que los

dippers y similar a la de los no-dippers^{113,114}. Una forma alternativa de categorizar el descenso nocturno de la PA con respecto a los valores diurnos es el cálculo de la amplitud circadiana, mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos por medio de estimación mínimo-cuadrática¹¹⁵⁻¹¹⁹. Así, los pacientes “dippers extremos” están caracterizados por lo que se ha denominado “hipertensión en amplitud”. Es decir, son pacientes con una amplitud circadiana (y, por ello, con una diferencia entre el máximo de PA en el día y el mínimo en la noche) mayor que la de los sujetos dippers. Utilizando este concepto, Otsuka y cols.¹²⁰ estudiaron 176 pacientes hipertensos durante 5 años y observaron que la hipertensión en amplitud está asociada con un aumento en el riesgo de morbilidad cardiovascular y disfunción renal, con independencia del valor medio de la PA. El aumento en la amplitud circadiana de la PA con anterioridad al actual desarrollo de hipertensión (elevación en la media diaria o diurna) ha sido descrito en diversos estudios²⁰. En concreto, la amplitud circadiana de la PA es estadísticamente mayor en neonatos con historia familiar de hipertensión y enfermedades cardiovasculares que en neonatos sin dicha historia familiar¹²¹⁻¹²². En pacientes de sólo 14 años de edad, se han encontrado correlaciones significativas entre la amplitud circadiana de la PA diastólica y daño en órganos diana, en concreto, con el grosor del septo cardiaco interventricular determinado por ecocardiografía¹²³. Por otra parte, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la amplitud circadiana de la PA entre gestantes sanas y con complicaciones hipertensivas en todos los trimestres del embarazo^{41,78,124}. Durante la primera mitad de la gestación, antes del diagnóstico clínico de hipertensión, la amplitud circadiana de la PA es mayor en las gestantes hipertensas, especialmente en aquellas que desarrollaron preeclampsia, que en las normotensas. Esta relación entre la amplitud circadiana de la PA y el riesgo de hipertensión se invierte a medida que avanza el embarazo, disminuyendo significativamente la amplitud en las gestantes que desarrollan preeclampsia durante la segunda mitad de la gestación⁴¹.

1.3. INCONVENIENTES DE LA MAPA.

Sobre la base de la evidencia acumulada especialmente en la última década, se puede concluir que la MAPA es útil clínicamente en la estratificación de riesgo cardiovascular, existiendo una clara asociación entre los valores de PA determinados mediante esta técnica no invasiva y el pronóstico de eventos cardiovasculares y daño en órganos diana derivados de la HTA. La MAPA ha demostrado también tener un mayor valor predictivo que las medidas casuales de PA del desarrollo futuro de hipertensión¹²⁵. Tanto la Organización Mundial de la Salud⁷ como el séptimo informe del Comité Conjunto⁶ han confirmado el valor pronóstico de la MAPA, proporcionando además una lista de condiciones en las que esta técnica está recomendada, incluyendo la sospecha de hipertensión de bata blanca, los síntomas de hipotensión con medicación antihipertensiva, la hipertensión refractaria y la variabilidad inusual de la PA.

Sin embargo, también existen algunos problemas asociados con la MAPA. Aparte de su alto coste, se discute la tolerancia de los pacientes a esta técnica como una posible limitación de la misma, ya que podría inducir moderadas alteraciones del sueño¹²⁶. Además, parece existir una baja reproducibilidad del patrón circadiano de la PA en perfiles de MAPA repetidos en los mismos pacientes^{16,108,127,128}. En cualquier caso, la MAPA se caracteriza por una menor varianza y una mayor reproducibilidad que las medidas casuales¹²⁹⁻¹³², tanto en estudios a corto¹³³ como a largo plazo¹³⁴.

Por otro lado, las definiciones de periodo 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 PA en los diferentes estudios clínicos.

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 como estrecho. Tiende a considerarse como correcto,

guiarse por la apreciación del paciente de la hora en que se acuesta y en la hora en que se levanta y a eliminar de los periodos de estudio determinados intervalos horarios, estudiándolos aparte, para evitar los posibles artefactos de aumento matutino de la presión y la inconsistencia de las horas previas al sueño¹³⁵.

Las definiciones de “dipping” tampoco han sido uniformes, existiendo al menos 5 diferentes definiciones utilizadas en diferentes estudios clínicos. Sin embargo, hasta hoy, no existen pruebas concluyentes para aprobar una definición con fuerza sobre el resto. Butkevich y cols., estudiaron registros de MAPA, analizando los resultados en función de los 5 diferentes criterios de disminución de presión arterial nocturnas, encontrando que el grupo de los dipper oscilaba entre el 35% y el 69% de los pacientes, en función del criterio utilizado¹³⁶.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios con MAPA se han basado en registros ambulatorios obtenidos durante 24 horas. La definición de “normalidad” en base a la MAPA²², los criterios para el diagnóstico de HTA, fundamentalmente basados en valores medios de PA calculados para todo el día o para las horas de actividad diurna o descanso nocturno^{6,7,137}, y los criterios para la evaluación del tratamiento antihipertensivo⁵⁴⁻⁵⁷ han sido establecidos a partir de datos monitorizados durante un periodo de sólo 24 horas.

Asimismo, el “efecto bata blanca”, asociado tanto a las medidas convencionales como a las auto-medidas de PA³⁴⁻³⁶, ha sido definido y utilizado en la valoración de los pacientes hipertensos, no existiendo una clara indicación en la literatura de que la MAPA pudiera influir en la presión arterial de aquellos pacientes que utilizan por primera vez un dispositivo sofisticado, valioso y en cierta forma inusual. De existir este efecto, 24 horas podrían ser un periodo insuficiente para una adecuada valoración del verdadero perfil circadiano de la PA^{25,108,130,138,139}.

Otro de los problemas está asociado con la utilización simplista de valores medios de PA extraídos de la MAPA como parámetros casi exclusivos en el estudio del valor pronóstico de esta técnica, el diagnóstico de hipertensión y la cuantificación de la respuesta antihipertensiva¹³⁷. Así, ya se ha comentado que la media de PA no proporciona un test adecuado para la identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia¹⁴⁰⁻¹⁴², y que los pacientes con hipertensión en amplitud (dippers extremos) tienen mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y disfunción renal, con independencia del valor medio de la PA¹²⁰. Así, se ha sugerido la utilización de otros parámetros para mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Entre ellos cabe destacar la **carga de PA**, definida como el porcentaje de valores por encima de un umbral constante, generalmente 140/90 mmHg durante las horas de actividad y 120/80 mmHg durante las horas de descanso¹⁴³⁻¹⁴⁴. Más recientemente se ha utilizado el índice hiperbárico (**HBI**)^{130,139,145-148}, definido como el área total (en un ciclo, generalmente 24 horas) de exceso de la PA de un paciente por encima del umbral definido por el límite superior de un intervalo de tolerancia. Este HBI, como medida de la carga total ejercida sobre la pared arterial, posee mayor reproducibilidad y sensibilidad diagnóstica que la carga de PA, que las medias diurna, nocturna o diaria, y que las medidas casuales de PA^{130,148}. Además, se ha descrito que el HBI tiene mayor correlación que la media diaria de la PA con el grosor del septo interventricular, el grosor de la pared posterior y la masa ventricular izquierda (con o sin corrección por el área de superficie corporal)¹⁴⁹. A pesar de sus potenciales limitaciones, la MAPA es una herramienta de indiscutible utilidad clínica en la evaluación clínica y manejo terapéutico de los pacientes con HTA.

1.4. CRONOBIOLOGÍA Y CRONOFARMACOLOGÍA

La ritmicidad es la característica más ubicua de la naturaleza. Se han descrito ritmos en todo tipo de organismos, desde los unicelulares hasta los multicelulares complejos, tanto en plantas como en animales y en el ser humano. Las frecuencias de los ritmos en la naturaleza abarcan casi cualquier división de tiempo: desde ritmos de una vez por segundo (por ejemplo, en el electroencefalograma) o de una vez cada varios segundos (como la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca), hasta los ritmos de periodicidad anual (ritmo circanual).

El cambio medioambiental más evidente, que es consecuencia de las vueltas regulares de la Tierra alrededor de su eje central y da lugar a la alternancia entre el día y la noche, parece haber inducido la oscilación predominante, el ritmo circadiano, de cerca de 24 horas (el término procede de las palabras latinas *circa*, “alrededor”, y *dies*, “día”). Se dispone de pruebas sólidas que demuestran que los sistemas vivos, incluido el ser humano, no sólo están organizados en el espacio, sino que también están sumamente organizados en el tiempo.

Los ritmos circadianos se han documentado en el reino vegetal y animal en cada nivel de organización eucariótica. Por definición, los ritmos circadianos son de naturaleza endógena, dirigidos por osciladores o relojes¹⁵⁰ y persisten en condiciones de curso libre. En diversas especies incluso se han identificado los genes que controlan los ritmos circadianos (los genes *per*, *frq*, *clock* y *tau*)^{151,152}. También se han proporcionado pruebas de que el reloj biológico está determinado genéticamente e incluso puede ser trasplantado de un animal a otro, induciendo de este modo la ritmicidad del donante al receptor^{153,154}.

Es interesante destacar que los genes *clock* se han identificado en células individuales de la piel y mucosas del cuerpo humano¹⁵⁵; además, se ha

demostrado que alrededor del 8-10% de todos los genes están regulados de forma circadiana¹⁵⁶.

En general, el reloj endógeno en el ser humano no funciona exactamente con una frecuencia de 24 horas, sino algo más lento. El ritmo de la temperatura corporal humana que está sincronizado por el reloj biológico tiene un periodo de unas 25 horas en condiciones de curso libre, es decir, sin los indicios medioambientales de tiempo o *zeitgebers* (por ejemplo, la luz y la temperatura). Los *zeitgebers*¹⁵⁷ acoplan el ritmo circadiano hasta un periodo preciso de 24 horas. Por consiguiente, son necesarios para acostumbrar a un individuo vivo a un periodo “normal” de 24 horas. Y la consideración más importante es que los ritmos biológicos endógenos son de naturaleza anticipatoria. Así, la ritmicidad inherente a todos los sistemas vivos permite que se adapten más fácilmente y mejora la supervivencia en condiciones medioambientales cambiantes durante las 24 horas del día, al igual que durante las diversas condiciones de los cambios estacionales.

En farmacología clínica es habitual considerar que los parámetros farmacocinéticos no están influidos por el momento del día de la administración del fármaco. A la hora de seleccionar los fármacos, también es habitual considerar que, en la relación concentraciones-tiempo, el objetivo es “cuanto más uniformes, mejor”. No obstante, existen pruebas convincentes de que este paradigma no puede seguir sosteniéndose. La razón de ello es que en la actualidad está bien establecido que casi todas las funciones corporales, incluyendo las que influyen en los parámetros farmacocinéticos, manifiestan variaciones diarias significativas. Se han descrito ritmos circadianos o de 24 horas para la frecuencia cardíaca, temperatura corporal, presión arterial, flujo sanguíneo, volumen sistólico, resistencia periférica, parámetros de los registros electrocardiográficos, concentraciones plasmáticas de hormonas, neurotransmisores y segundos mensajeros (por ejemplo cortisol, melatonina, insulina, prolactina, hormona natriurética auricular, noradrenalina y adenosinmonofosfato cíclico –AMPC-), para el sistema renina-angiotensina-

aldosterona, la viscosidad, agregabilidad y actividad fibrinolítica sanguíneas, para las concentraciones plasmáticas de glucosa, electrolitos, proteínas plasmáticas, enzimas, y el número de hematíes, leucocitos y plaquetas circulantes, etc. Además, diversas funciones pulmonares (como el volumen por minuto, el flujo espiratorio máximo, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo y la distensibilidad dinámica), las funciones del hígado (metabolismo, flujo sanguíneo hepático estimado, efecto de primer paso) y las de los riñones (filtración glomerular, flujo plasmático renal, pH, volumen de orina y excreción de electrolitos) varían con el momento del día. Asimismo, la secreción ácida gástrica, la motilidad gastrointestinal, el tiempo de vaciado gástrico y la perfusión del tracto gastrointestinal manifiestan una pronunciada variación circadiana¹⁵⁸⁻¹⁶².

En el ser humano, la organización en el tiempo también puede observarse en ciertos estados patológicos en los que el inicio del proceso y sus síntomas no acontecen al azar a lo largo de las 24 horas del día. Este es el caso de múltiples episodios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular¹⁶²⁻¹⁶⁶. Así, el inicio de un infarto de miocardio, mortal o no, predomina en torno a las 6-12 de la mañana. Se ha demostrado un patrón similar de tiempo circadiano para la muerte cardíaca súbita, los ictus, las arritmias ventriculares y la embolia arterial. Los síntomas en pacientes con coronariopatía, como la isquemia miocárdica, episodios de angina o isquemia silente, también son significativamente más frecuentes durante el día que por la noche, mientras que el inicio de los episodios de angina en la angina variante alcanza un máximo en torno a las 4 de la mañana.

Durante las primeras horas del día, no sólo predominan los episodios cardiovasculares, sino que también se observa un aumento rápido de la PA, un incremento rápido del tono simpático y de las concentraciones de las hormonas presoras y los mayores valores de resistencia periférica¹⁶¹⁻¹⁶². Por consiguiente, parece ser que las primeras horas de la mañana constituyen el momento de mayor riesgo cardiovascular.

Teniendo en cuenta la organización en el tiempo de los sistemas vivos, incluido el ser humano, es fácil imaginar que no sólo debe administrarse la *cantidad* correcta de la *sustancia* correcta en el *lugar* correcto, sino que también debe tener lugar en el *momento* correcto. Esto reviste especial importancia cuando un organismo o el propio individuo tiene que actuar o reaccionar en condiciones bióticas o medioambientales favorables, que, por sí mismas, son sumamente periódicas. Por consiguiente, es fácil entender que los agentes exógenos, incluidos los fármacos, pueden estimular de manera diferente a un individuo según el *momento* de la exposición.

En la actualidad, estos hallazgos han contribuido notablemente a considerar que el “momento del día” de la administración de un fármaco desempeña un papel cada vez mayor en el tratamiento farmacológico. La **cronofarmacocinética** estudia las diferencias en la cinética de los fármacos en función de su hora de administración, habiendo numerosos estudios en animales, al igual que estudios clínicos, que proporcionan pruebas convincentes de que el tiempo circadiano y/o el momento de la administración o aplicación del fármaco en el transcurso de las 24 horas del día pueden modificar la farmacocinética^{162,167-169}. Por otro lado, la **cronofarmacodinámica** analiza las diferencias clínicamente relevantes, tanto en efectos beneficiosos como en efectos secundarios, de los fármacos dependiendo de su hora de administración, diferencias que también han sido descritas^{159-162,165,167-169}.

1.5. CRONOFARMACOLOGÍA ANTIHIPERTENSIVA

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial incluye la utilización de diversos tipos de fármacos, como diuréticos, alfabloqueadores y betabloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de los canales del calcio (BCC), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y agonistas selectivos de los receptores de angiotensina II (ARA-II), que difieren en su mecanismo de acción. Si tenemos en cuenta que los factores implicados en la regulación de la PA se caracterizan por una marcada variación circadiana²⁶ no es sorprendente que los fármacos antihipertensivos presenten una dependencia de la hora de su administración, tanto en sus efectos sobre la PA como en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas^{5,170}, modificando la eficacia y la dosificación recomendable. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios publicados sobre la eficacia terapéutica obtenida con fármacos antihipertensivos, la posible modificación de sus propiedades farmacológicas según la hora del día de su administración constituye un aspecto poco investigado.

Existen evidencias que sugieren que la terapéutica (antihipertensiva o de otro tipo) podría tener un impacto positivo sobre los eventos cardiovasculares que se producen en la crítica franja horaria matutina. Así, el tratamiento con antiagregantes plaquetarios (aspirina 325 mg) demostró, en un estudio randomizado¹⁷¹, 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 con anterioridad. 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 mañana¹⁷².

Dentro de la relativamente escasa información en cuanto al efecto de los fármacos antihipertensivos sobre el período horario matutino, en el estudio ACAMPA, se concluyó que en un porcentaje elevado de pacientes hipertensos aparentemente bien controlados, los valores de PA al levantarse se encontraban por encima de valores normales¹⁷³. Otros 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 realizados sobre el tema, parecería que los fármacos más efectivos en reducir el incremento matutino de la PA serían aquellos que atenúan los efectos periféricos de las catecolaminas¹⁷⁴ o aquellos que tienen una marcada actividad alfa-bloqueadora¹⁷⁵, efecto que un estudio cronoterapéutico de Pickering y cols. parece confirmar cuando el alfabloqueante se administra por la noche¹⁷⁶.

La introducción de la MAPA ha modificado realmente las posibilidades de la aproximación al estudio de los efectos de los tratamientos antihipertensivos y, recientemente, la aparición de los conceptos de cronofarmacología y cronoterapia, permitirán modificar en ciertos aspectos los hábitos de tratamiento utilizando dosis de fármacos más en conjunción con los patrones circadianos y ritmos nictamerales propios de cada paciente, además del diseño galénico de fármacos cuya liberación de sustancia activa se hará de acorde a estos ritmos individuales¹⁷⁷.

Pero antes de centrarse en la cronofarmacología de los fármacos antihipertensivos, puede resultar adecuado mostrar como ejemplo de cronoterapia vascular el estudio realizado con un fármaco de uso frecuente, el ácido acetilsalicílico (AAS), o aspirina. Con el AAS se había demostrado un efecto sobre la PA marcadamente dependiente de la hora de administración del fármaco en voluntarios normotensos¹⁷⁸, en pacientes no tratados con HTA ligera¹⁷⁹ y en mujeres embarazadas con alto riesgo de desarrollo de hipertensión gestacional o preeclampsia¹⁸⁰. Estos resultados han sido corroborados en un estudio reciente, cuyo objetivo fue investigar los

posibles efectos del AAS sobre la PA en pacientes con hipertensión arterial esencial ligera que recibieron AAS a distintas horas del día en función de su ciclo de actividad y descanso¹⁸¹. Los resultados del mismo corroboran la existencia de un efecto muy significativo del AAS sobre la PA en pacientes con hipertensión ligera sin tratamiento antihipertensivo, que es marcadamente dependiente de la hora de administración del fármaco. La administración temporalizada de AAS en una dosis baja podría suponer una aportación valiosa no sólo en prevención secundaria, sino también para mejorar el grado de control de PA en pacientes hipertensos con escaso cumplimiento de recomendaciones higiénico-dietéticas¹⁷⁹.

Analizadas hasta el momento determinadas experiencias de cronoterapia en medicina cardiovascular, a continuación se exponen evidencias disponibles hasta el momento actual sobre cronoterapia antihipertensiva, analizando de forma sintética investigaciones realizadas con los distintos tipos de fármacos antihipertensivos: IECAS, BCC, β -bloqueantes, ARA-II y α -bloqueantes.

Los efectos de dosificación matutina frente a la vespertina de IECA se han abordado en varios estudios cruzados con pacientes hipertensos. Los resultados indican que, en contraste con la administración por la mañana, la utilización de benacepril, enalapril, quinapril y perindopril por la tarde produce una mayor reducción de la PA nocturna, con la consiguiente modificación del perfil de variación de PA a lo largo de las 24 horas. En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron ramipril a la hora de acostarse. Los resultados de un pequeño subestudio con pacientes evaluados mediante MAPA mostraron una marcada reducción en la PA durante las horas de descanso nocturno, con la consiguiente reducción en la prevalencia de pacientes *no dipper* tras la administración nocturna de ramipril¹⁸². Debido a la escasa influencia del tratamiento sobre las medidas clínicas convencionales de PA, los autores concluyeron que la reducción significativa en morbilidad cardiovascular

demostrada en el estudio HOPE podía estar relacionada con este aumento de profundidad (relación de PA diurna/nocturna) y la reversión del patrón *no dipper* hacia uno *dipper* de demostrado menor riesgo cardiovascular¹⁸².

También se han realizado estudios de los efectos sobre la PA de la administración matutina frente a la nocturna con BCC. Particularmente con isradipino, el patrón de variación circadiano de PA claramente alterado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal (predominantemente *riser*) sólo se normalizó cuando se administró el fármaco por la tarde, pero no cuando se administró por la mañana¹⁸³.

Hasta el momento, no se ha publicado ningún estudio cruzado de cronoterapia con betabloqueadores adrenérgicos en pacientes hipertensos. En general, existe una tendencia en los β -bloqueantes a reducir predominantemente los valores diurnos de PA y a afectar en menor medida a los valores nocturnos, siendo poco o nada efectivos en la reducción del incremento matutino de la PA¹⁶⁵. Estos resultados están relacionados con el ritmo circadiano en el tono simpático, como se refleja a través de las variaciones predecibles en la noradrenalina plasmática.

Los ARA-II constituyen el grupo más reciente de fármacos antihipertensivos. Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio sobre las posibles ventajas de la administración temporalizada de un ARA-II: valsartán¹⁸⁴. La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento en monoterapia con valsartán fue similar con la dosis matutina y la dosis nocturna. El perfil de las curvas de respuesta terapéutica (descenso de PA a lo largo del tiempo) fue similar para ambos grupos, mostrándose en ambos casos una cobertura terapéutica plena a lo largo de las 24 horas del día. Pero la dosis nocturna de valsartán fue particularmente eficaz en la reducción de la media nocturna de la PA, obteniendo una reducción relativa del 73% en el porcentaje de pacientes *no dipper* después del tratamiento¹⁸⁴. De esta forma, los resultados sugieren que la hora óptima de administración de valsartán para una

mejora de eficacia terapéutica podría elegirse en función del perfil circadiano basal *dipper* o *no dipper* de cada paciente.

Aparte de los mencionados anteriormente, pocos fármacos antihipertensivos más han sido estudiados en relación con posibles modificaciones de sus efectos según la hora de administración. La administración de una dosis única por la noche de doxazosina redujo significativamente la PA sistólica y diastólica tanto durante el día como durante la noche, pero el mayor efecto se observó en las primeras horas de la mañana¹⁷⁶. Teniendo en cuenta que el bloqueo de receptores α -adrenérgicos reduce de forma más efectiva la resistencia periférica durante las primeras horas del ciclo de actividad que durante el resto del día, estos resultados subrayaron la importancia de la regulación de la PA a primeras horas del día mediante la administración temporalizada de doxazosina, recomendada por ello al final del ciclo de actividad. Quizá lo más relevante de este estudio fue que el efecto de pico terapéutico tras la administración de doxazosina por la noche ocurrió mucho más tarde de lo que se había predicho en función de las características farmacocinéticas del fármaco¹⁷⁶.

En otro estudio reciente se investigaron los efectos cronofarmacológicos de la nueva formulación GITS (sistema terapéutico gastrointestinal, en sus siglas en inglés) de doxazosina sobre el patrón circadiano de variación de la PA¹⁸⁵. Se asignaron pacientes aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 4 mg/día de doxazosina GITS: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. Después de 3 meses de tratamiento, la reducción de PA fue mayor y estadísticamente significativa cuando el fármaco se administró antes de la hora de acostarse. Esta reducción de la PA fue similar tanto durante las horas de actividad diurna como durante las horas de descanso nocturno, mostrándose una cobertura terapéutica durante la práctica totalidad de las 24 horas del día. Posteriormente, se ha demostrado que estos efectos cronofarmacológicos de la doxazosina GITS se

verifican tanto si se utiliza este fármaco en monoterapia como en terapia combinada¹⁸⁶.

A modo de síntesis, resultados recientes han demostrado que, frente a la consideración exclusiva del riesgo cardiovascular asociado a la elevación de la PA, cada vez cobra más relevancia la necesidad de identificar el carácter *dipper* o *no dipper* del paciente¹⁸⁷. De acuerdo con la evidencia científica disponible, un paciente hipertenso *dipper* debería, al menos *a priori*, ser tratado con un fármaco de alta cobertura y buen índice de homogeneidad (reducción de PA mantenida a lo largo de 24 horas), administrado posiblemente en dosis matutina. La utilización de un fármaco de alta cobertura, sin embargo, podría ser cuestionada en un paciente *dipper extremo* con niveles basales de PA nocturna dentro del rango de la normalidad. La evidencia científica⁵ también parece indicar que en los pacientes *no dipper* será necesario añadir una segunda dosis por la noche o incluso administrar una dosis única nocturna a fin no sólo de reducir la PA, sino también de normalizar el perfil de variación de PA alterado y, por consiguiente, de alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, si tenemos en cuenta que las características farmacocinéticas pueden depender de la hora de administración del fármaco, este aspecto debería ser considerado en la administración nocturna del mismo. Por desgracia, como se ha visto, son muy pocos los fármacos cuyas propiedades hayan sido examinadas en función de la hora de su administración

1.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL REFRACTARIA.

La hipertensión se ha definido como resistente al tratamiento o refractaria, cuando el régimen terapéutico que incluye al menos tres fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas no consigue reducir suficientemente la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)^{6,7}.

La hipertensión resistente es relativamente frecuente, con una prevalencia general en torno al 10% de los pacientes hipertensos¹⁸⁸. Los estudios publicados describen una prevalencia del 21% en las unidades especializadas en hospitales terciarios¹⁸⁹, que oscila entre el 3% y el 29%, debido en parte a la selección en los criterios de remisión del paciente desde los centros de atención primaria¹⁹⁰⁻¹⁹¹. Además, la existencia de diferentes protocolos diagnósticos y terapéuticos dificulta la comparación entre los distintos estudios.

Los factores que contribuyen en la hipertensión refractaria son numerosos y aparecen recogidos en la **Tabla 1.3**. Uno o más de los factores descritos puede influir en la respuesta individual de un paciente. Una aproximación sistemática a cada paciente puede permitir la identificación adecuada de estos factores, reduciendo drásticamente la proporción de pacientes resistentes al tratamiento¹⁹².

La causa más frecuente de hipertensión refractaria es la sobrecarga de volumen. En estos casos, una excesiva ingesta de sodio eleva los niveles de PA y puede contribuir en la refractariedad al tratamiento de estos pacientes^{193,194}.

Tabla 1.3. Factores relacionados con la hipertensión arterial refractaria

FACTOR	CATEGORIA	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Pseudoresistencia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipertensión clínica aislada ➤ Pseudohipertensión 	
Fármacos antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dosis inadecuadas ➤ Combinaciones inapropiadas ➤ Tratamiento diurético inapropiado ➤ Sobrecarga de volumen ➤ Excesiva ingesta de sodio ➤ Intolerancia objetiva a algún fármaco (efectos secundarios) ➤ Inactivación rápida (hidralazina) ➤ Interacciones farmacológicas 	<p>Antiinflamatorios no esteroideos Anticonceptivos orales Fármacos simpaticomiméticos Corticoides Cocaína Antidepresivos Descongestivos nasales Ciclosporina Eritropoyetina</p>
Otros factores asociados	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obesidad-hiperinsulinemia ➤ Abuso del alcohol ➤ Síndrome de sleep-apnea 	
Falta de adherencia al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Coste de la medicación ➤ Nivel educativo ➤ Complejidad del esquema terapéutico ➤ Dosificación inadecuada ➤ Falta de educación sanitaria del paciente ➤ Déficit de memoria, demencia ➤ Intolerancia subjetiva a algún fármaco 	
Hipertensión secundaria	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enfermedad renal parenquimatosa ➤ Estenosis de arteria renal ➤ Hiperaldosteronismo primario ➤ Enfermedad tiroidea ➤ Feocromocitoma 	

Con la única excepción de los antagonistas del calcio, el resto de los fármacos antihipertensivos muestran una mayor eficacia cuando el paciente sigue una dieta pobre en sodio^{195,196}. Asimismo, el tratamiento con vasodilatadores directos o bloqueantes adrenérgicos puede favorecer una expansión de volumen y una resistencia a dicho tratamiento (pseudoresistencia). El control del volumen intravascular con una restricción apropiada de la ingesta de sodio y la administración de una dosis adecuada de diurético suele acompañarse de una mejora de los niveles de PA^{193,195,197,198}. Este es el principal argumento por el que cualquier paciente sometido a una triple terapia antihipertensiva, debe incluir en su esquema terapéutico un diurético.

En una revisión sobre los casos de hipertensión refractaria en una unidad especializada en hipertensión arterial, Yakovlevitch y Black¹⁸⁹ observaron que la causa más frecuente de resistencia era la instauración de un esquema terapéutico inadecuado. Tras la correspondiente adecuación de dichos esquemas terapéuticos, especialmente la utilización de diuréticos, la PA se controló en la mayor parte de los pacientes.

La mayoría de los nuevos fármacos antihipertensivos han sido diseñados para ser administrados en una dosis única diaria, ya que poseen la duración de sus efectos que abarca, o incluso supera, las 24 horas^{199,200}. La administración de un fármaco con un bajo índice valle: pico puede conllevar un control insuficiente de la PA y una aparente resistencia al tratamiento. Asimismo, el uso de una combinación de fármacos inadecuada, bien pertenecientes al mismo grupo farmacológico, bien con similares mecanismos de acción o bien con efectos opuestos puede tener consecuencias negativas a la hora de obtener un adecuado control tensional. Por el contrario, la administración de una combinación adecuada de fármacos, con efectos sinérgicos, incluyendo el uso de combinaciones a dosis fijas, puede mejorar de forma significativa las tasas de respuesta observadas con cada fármaco por separado²⁰¹⁻²⁰³.

A título de ejemplo, la **Figura 1.4.** recoge un algoritmo que puede ser de utilidad en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con hipertensión arterial refractaria²⁰⁴. Queda patente que el manejo adecuado del paciente con hipertensión refractaria pasa necesariamente por una cuidadosa historia clínica que recoja sus antecedentes sobre medicaciones previas, dosificaciones, tiempo de administración, efectos secundarios, valores de PA en la consulta y en el domicilio, uso asociado de otros fármacos con interacciones (AINE, anticonceptivos orales, simpaticomiméticos, corticoides, antidepresivos, ciclosporina, eritropoyetina), hábitos de vida, consumo de tóxicos, nivel educativo y síntomas atribuibles a otras patologías. Asimismo, la exploración física debe ser especialmente detallada para detectar signos asociados a una posible etiología de hipertensión secundaria. La puesta en práctica de estas medidas puede desvelar en determinados casos el motivo de la refractariedad al tratamiento¹⁹².

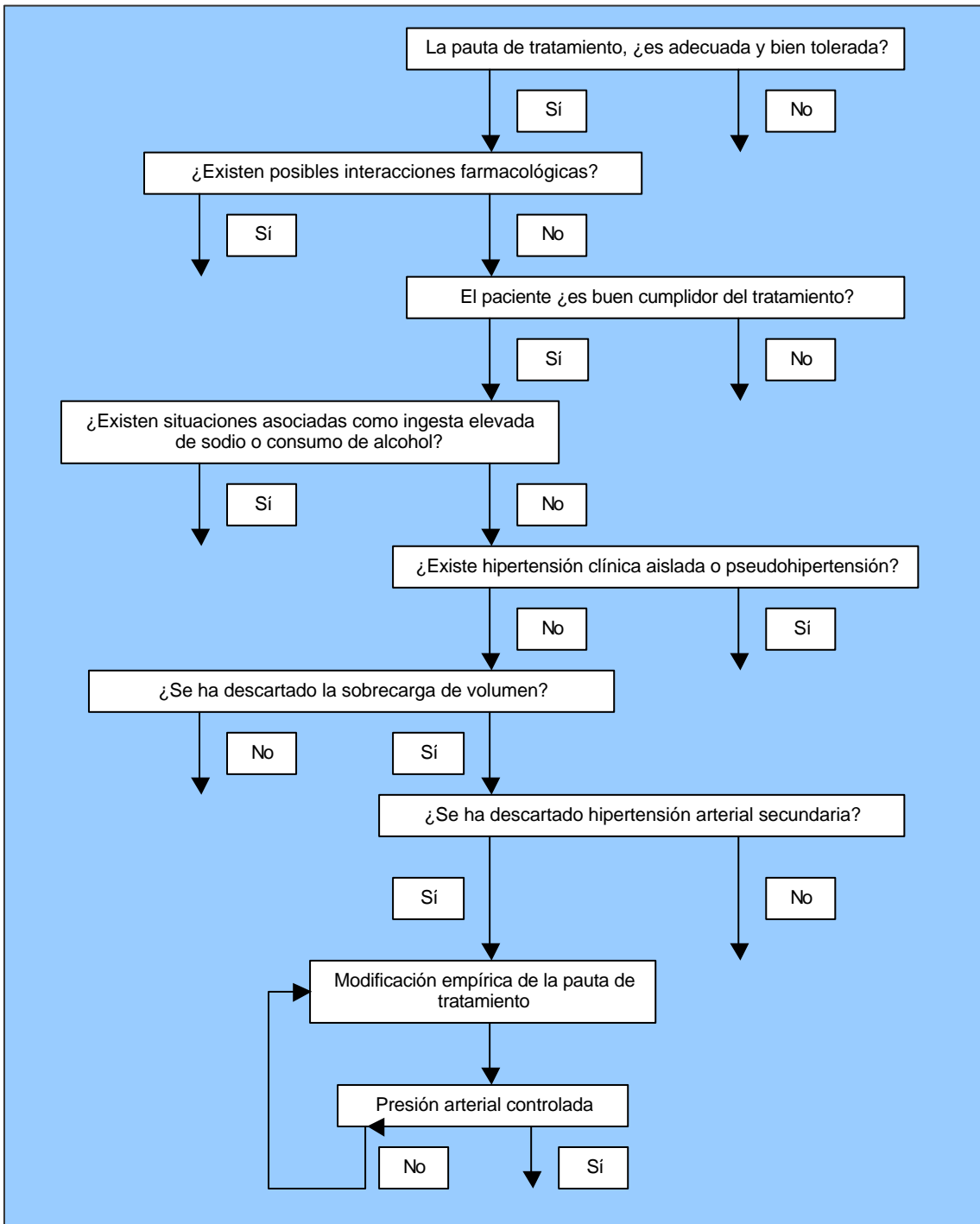


Figura 1.4. Algoritmo para el manejo diagnóstico y terapéutico de un paciente con hipertensión refractaria. Ó Gifford RW Jr, 1988²⁰⁴

Los pacientes con hipertensión resistente tienen mayor riesgo de accidente vascular cerebral, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares que los pacientes con PA controlada con la medicación^{205,206}. De hecho, en los pacientes con hipertensión resistente el pobre control de la PA puede generar mayor daño en órganos diana y éste, a su vez, puede ser causa de mayor resistencia al tratamiento²⁰⁷. La hipertensión resistente puede ser debida a varias causas^{6,7}, entre las que se encuentran un bajo cumplimiento o inadecuada adherencia al tratamiento, expansión del volumen plasmático²⁰⁸, utilización de fármacos que elevan la PA, e hipertensión secundaria^{188,189,209}. Sin embargo, sólo un 10% de los pacientes con hipertensión resistente aparentemente tienen una causa secundaria tratable²¹⁰. También se ha documentado que la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo presentan un “efecto bata-blanca” que podría causar una sobreestimación de su PA real^{207,211,212}. El impacto de este efecto sobre la prevalencia de la hipertensión resistente es muy variable entre diferentes estudios, situándose entre el 20 y el 43% de los pacientes tratados con tres o más fármacos antihipertensivos²¹³⁻²¹⁵. La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) es el único método que permite diferenciar la hipertensión resistente de bata blanca de la hipertensión resistente real^{212,213,215}. Se ha sugerido que la MAPA debe ser realizada como método de valoración inicial en todos los pacientes con aparente hipertensión resistente^{6,7,216}. La MAPA tiene la ventaja adicional de proporcionar mayor valor pronóstico que las medidas clínicas de PA en la valoración de pacientes con hipertensión resistente⁵⁰.

Las estrategias terapéuticas en este tipo de pacientes incluyen añadir un nuevo fármaco, o cambiar un fármaco por otro buscando una mejor combinación sinérgica^{6,7,189}. Sin embargo, la mayoría de los pacientes hipertensos, incluyendo los pacientes con hipertensión resistente, reciben toda su medicación antihipertensiva en dosis única matutina²¹⁷. Estudios previos sobre el perfil de MAPA de pacientes con hipertensión resistente^{214,215} no han tenido en cuenta la posible influencia en los resultados de la hora de tratamiento.

1.7. OBJETIVOS.

La hora de administración de los fármacos antihipertensivos y su posible impacto en el grado de control de la PA de pacientes con hipertensión resistente sólo se ha evaluado de forma ocasional^{218,219}.

Por ello, el **objetivo general** de este ensayo prospectivo y aleatorizado ha sido evaluar el impacto sobre el perfil circadiano y el grado de control de la PA del cambio de la hora de administración del tratamiento – relacionado con el ciclo de actividad y descanso de cada sujeto –, sin modificar el número de fármacos, en pacientes con hipertensión resistente.

Como **objetivos específicos** se han planteado los siguientes:

- Analizar la influencia de la administración temporalizada del tratamiento antihipertensivo sobre la relación de PA diurna/nocturna (profundidad) de ambos grupos de tratamiento.
- Estudiar las diferencias existentes en la medida clínica de PAS, PAD y PD antes y después de la intervención.
- Establecer las diferencias en la variación circadiana de la PAS, PAM, PAD y PD de los 2 grupos de tratamiento antes y después de la intervención.
- Medir las diferencias de la intervención en los parámetros bioquímicos.
- Conocer los cambios en la variación circadiana de FC y actividad medida en la muñeca antes y después de 3 meses de tratamiento.
- Determinar la prevalencia de perfil no-dipper en hipertensos resistentes.

Para minimizar en lo posible, tanto el “efecto bata blanca”, como el “efecto MAPA” y en busca de la máxima reproducibilidad de los perfiles dipper y no-dipper, se realizó MAPA de 48 horas en todos los casos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Capítulo 2: PACIENTES Y MÉTODOS

2.1. PACIENTES

Este estudio se realizó en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. En todos los casos, se realizó una evaluación clínica completa siguiendo el protocolo estandarizado en la Unidad. Los pacientes con hipertensión arterial grave, hipertensión arterial secundaria, patología cardiovascular grave, síndrome de apnea obstructiva del sueño y trabajadores con cambio de turno laboral, fueron excluidos del estudio.

Los criterios de inclusión requerían el diagnóstico de hipertensión no controlada, basado en las medidas clínicas de PA (PAS=140 y/o PAD=90 mm Hg^{6,7,220}, y corroborado en todos los casos mediante MAPA. En este estudio, un diagnóstico de hipertensión no controlada en base a MAPA requería que la media de 24 horas de la PAS/PAD estuviese por encima de 130/80 mm Hg, o que la media diurna fuese superior a 135/85 mm Hg, o bien que la media nocturna fuese superior a 120/70 mm Hg^{137,220,221}. Además, como criterio de inclusión se requería que los pacientes estuviesen recibiendo tres fármacos antihipertensivos, todos ellos en dosis matutina, con un esquema adecuado⁷ y estable durante al menos los últimos tres meses.

El esquema básico de tratamiento basal de los pacientes era una combinación fija de un diurético con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA; 39% de los pacientes) o un agonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (ARA II; 61% de los pacientes). El tercer fármaco era un antagonista del calcio no dihidropiridínico (51% de los casos) o un α -bloqueante adrenérgico (doxazosina, 49% de los casos).

Con estos criterios de inclusión se identificaron y aleatorizaron 129 pacientes, de los que 123 (73 varones y 50 mujeres), de 59,9±11,9 años de edad, completaron el estudio.

Después de dar su consentimiento informado para participar en este estudio de cronoterapia prospectivo, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y con variable de observación ciega (estudio PROBE), los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos, de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico: en un primer grupo, se mantuvo la asociación diurético con IECA o ARA-II, intercambiando el tercero (cambio de un fármaco por otro), manteniendo la administración de los tres fármacos a la hora de levantarse. En el segundo grupo, se hizo el mismo cambio y además se cambió la hora de administración de un fármaco a la hora de acostarse. Las ventajas de un diseño PROBE en la valoración de eficacia antihipertensiva en función de medidas de MAPA ciegas han sido demostradas previamente²²².

Las características demográficas y analíticas de los pacientes que completaron el estudio se incluyen en la **Tabla 2.1**.

Las muestras de sangre se obtuvieron en el Hospital entre las 08:00 y las 09:00 horas, después de ayuno nocturno, en los mismos días de comienzo de las sesiones de MAPA, antes y tres meses después de la intervención terapéutica. Los pacientes recogieron su orina durante las primeras 24 horas de MAPA.

Las medidas clínicas de PA (6 en cada visita, justo antes del comienzo de la sesión de MAPA, realizadas a intervalos de 1 minuto y después de que el paciente hubiese estado sentado durante al menos 5 minutos), fueron realizadas siempre por el mismo investigador, utilizando un dispositivo automático validado y calibrado (HEM-737, Omron Care Inc., Vernon Hills, Illinois, USA)²²³.

La asignación de sujetos a cada uno de los dos grupos de intervención fue realizada por un miembro del grupo de investigación, de acuerdo con el orden de reclutamiento, y siguiendo una tabla de asignación construida con un generador de números aleatorios. La asignación de pacientes a cada grupo de intervención se mantuvo ciega para el investigador encargado de efectuar las medidas convencionales de PA, así como para los encargados de analizar los datos obtenidos a lo largo del estudio.

Tabla 2.1. Características demográficas y analíticas de los pacientes investigados.

Variable	3 fármacos al levantarse	2 al levantarse 1 al acostarse	P de comparación entre grupos
Pacientes, n	60	63	
Sexo, % de varones	56.7	61.9	0.554
Edad, años	60.2±12.0	59.7±12.0	0.822
Altura, cm	160.9±10.1	159.8±10.8	0.563

Antes del tratamiento

Peso, Kg	79.6±16.7	79.6±16.5	0.995
IMC, Kg/m ²	30.5±4.6	30.9±4.6	0.583
Cintura, cm	98.9±11.6	98.5±11.8	0.860
Cadera, cm	108.3±8.4	107.4±8.65	0.536
PAS, mm Hg†	157.7±17.7	159.1±23.6	0.559
PAD, mm Hg†	87.7±10.7	88.5±12.2	0.383
PD, mm Hg†	70.0±17.2	70.6±17.3	0.824
No-dippers, %	78.0	87.3	0.172
Glucosa, mg/dL	110.9±22.6	117.7±30.9	0.231
Creatinina, mg/dL	1.00±0.34	1.02±0.25	0.782
Acido úrico, mg/dL	6.2±2.0	6.0±1.8	0.549
Colesterol, mg/dL	217±33.2	218.2±39.5	0.896
Triglicéridos, mg/dL	110.9±46.9	104.2±45.3	0.469
Fibrinógeno, mg/dL	336.8±119.9	312.5±74.2	0.321
Sodio (suero), mM/L	139.1±2.1	139.3±2.3	0.547
Potasio (suero), mM/L	4.3±0.5	4.2±0.4	0.466
Sodio (orina), mEq/24h	114.4±66.2	106.1±47.9	0.741
Potasio (orina), mEq/24h	65.6±30.8	74.6±23.7	0.455

Después del tratamiento (en paréntesis, P-valor de la comparación con los valores antes del tratamiento)

Peso, Kg	79.2±16.9	(0.288)	78.9±16.9	(0.109)	0.922
IMC, Kg/m ²	30.4±4.7	(0.295)	30.7±4.6	(0.103)	0.693
Cintura, cm	98.8±11.5	(0.880)	98.7±10.9	(0.776)	0.981
Cadera, cm	108.4±9.1	(0.929)	107.4±9.4	(0.977)	0.542
PAS, mm Hg†	152.5±15.3	(0.022)	154.9±20.2	(0.153)	0.380
PAD, mm Hg†	84.9±11.0	(0.013)	85.1±12.8	(0.027)	0.512
PD, mm Hg†	67.6±15.6	(0.202)	69.8±14.2	(0.640)	0.419
No-dippers, %	84.8	(0.344)	47.6	(<0.001)	<0.001
Glucosa, mg/dL	110.0±25.6	(0.579)	116.3±26.3	(0.802)	0.189
Creatinina, mg/dL	1.02±0.32	(0.883)	0.99±0.22	(0.521)	0.490
Acido úrico, mg/dL	6.1±1.5	(0.686)	5.8±1.4	(0.533)	0.305
Colesterol, mg/dL	209.9±34.5	(0.256)	212.3±33.3	(0.419)	0.717
Triglicéridos, mg/dL	108.0±49.4	(0.758)	97.6±42.6	(0.463)	0.257
Fibrinógeno, mg/dL	334.2±74.3	(0.915)	320.7±67.9	(0.544)	0.316
Sodio (suero), mM/L	139.4±2.6	(0.278)	138.9±2.4	(0.369)	0.226
Potasio (suero), mM/L	4.3±0.4	(0.713)	4.3±0.4	(0.725)	0.391
Sodio (orina), mEq/24h	148.2±64.0	(0.230)	137.3±81.4	(0.237)	0.672
Potasio (orina), mEq/24h	56.6±13.3	(0.328)	76.5±33.4	(0.865)	0.072

Todos los valores en media±DE. No-dippers: pacientes con <10% de descenso en la media de PA durante las horas de descanso nocturno con respecto a la media de PA durante las horas de actividad diurna utilizando todos los datos monitorizados durante 48 horas consecutivas.

† Media de 6 medidas clínicas de PA obtenidas para cada paciente en el entorno hospitalario antes del comienzo de la sesión de MAPA.

2.2. MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La PAS, PAD y la frecuencia cardíaca (FC) de cada paciente se midieron de forma automática cada 20 minutos entre las 07:00 a 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas con un dispositivo validado y calibrado SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, USA), antes y después de tres meses de la intervención terapéutica con el nuevo esquema de tratamiento.

A fin de minimizar el posible efecto “bata blanca” asociado a la presencia del observador y el entorno hospitalario, sólo la primera medida de PA se hace en la Unidad para validar el correcto funcionamiento del monitor. Asimismo, transcurridas 48 horas de monitorización, los propios pacientes se quitan el monitor para evitar cualquier posible alteración en la última o últimas medidas de PA.

Ningún paciente estuvo hospitalizado durante la MAPA. Los pacientes mantuvieron su ritmo habitual de actividad diurna (~08:00 a las ~23:00 horas para la mayoría de los sujetos) y de descanso nocturno durante los días de la MAPA, con condiciones de vida habitual y restricciones mínimas. Se les pidió que mantuvieran un horario de actividad diurna y descanso nocturno similar en los 2 días de monitorización, y que evitaran tomar la siesta durante la MAPA.

Se eliminaron del estudio las series de PA de los pacientes que mostraban un ciclo de actividad y descanso irregular durante los dos días de monitorización; aquellas con un horario de descanso nocturno inferior a 6 horas o superior a 12 horas; series con más de 3 horas consecutivas sin medida de PA; y aquellas en las que el número de medidas de PA no alcanzaba el 70% de los valores previstos.

Con estos criterios se obtuvo información basal y post-intervención de los 123 pacientes descritos en la **Tabla 2.1**. Los registros basales de otros 6

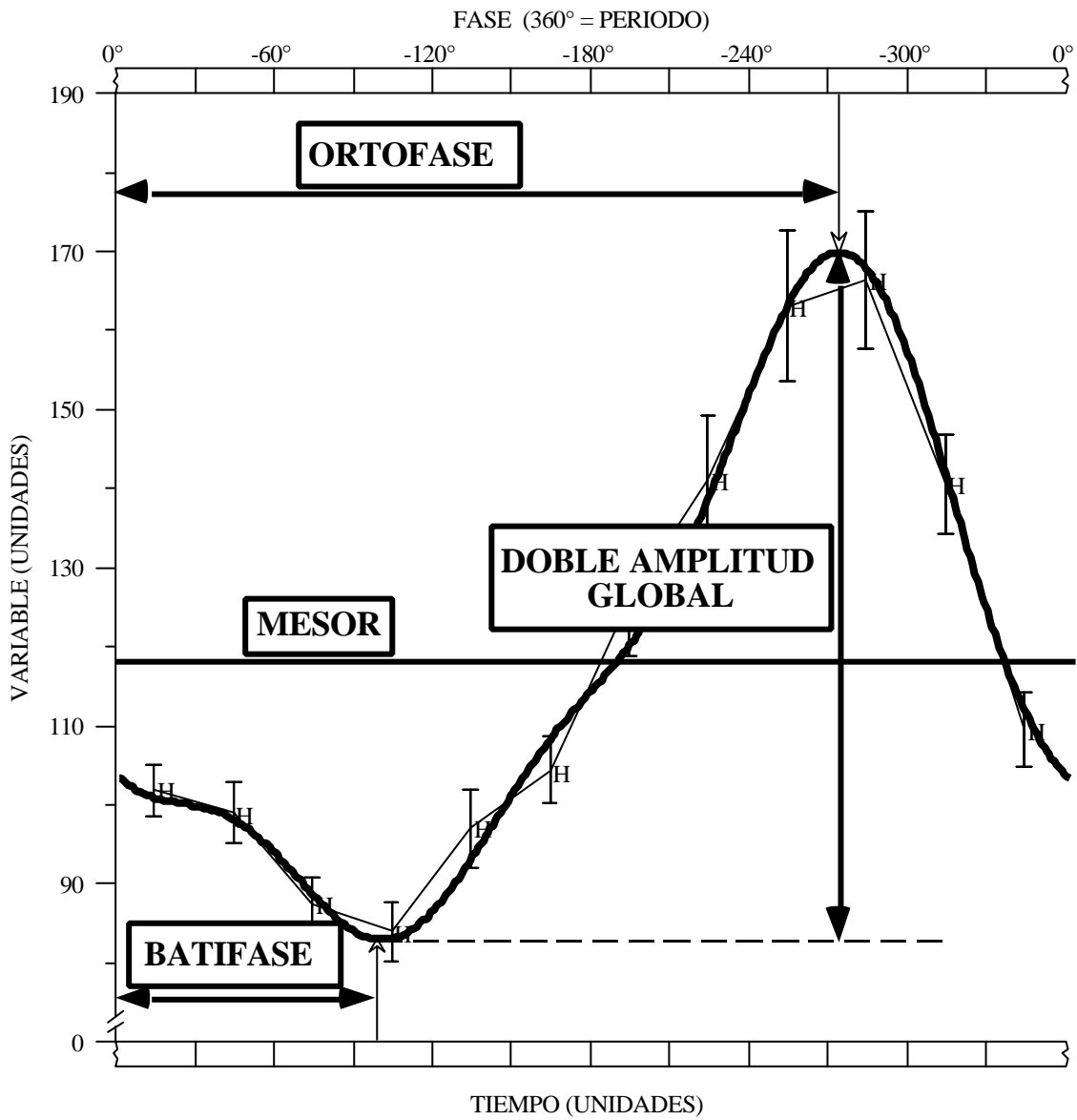
pacientes originalmente aleatorizados en el estudio fueron eliminados debido a que los sujetos no volvieron a la Unidad para la segunda sesión de MAPA.

La valoración clínica de este dispositivo ambulatorio de acuerdo con el estándar publicado por la Association for Advancement of Medical Instrumentation²²⁴ y la British Hipertension Society²²⁵ ha sido establecida previamente²²⁶. Toda la metodología de la monitorización, incluyendo la preparación de los monitores, explicación individualizada de su utilización, y procesado de la información muestreada en cada paciente, estuvieron siempre a cargo del mismo investigador. Las consultas de evaluación clínica de todos los pacientes, realizadas en el mismo día en el que se completaba el registro de MAPA, fueron efectuadas por otros miembros de la Unidad de Hipertensión. El manguito de presión siempre se colocó en el brazo no dominante, cuya circunferencia determinó el tamaño del manguito. La MAPA siempre se inició entre las 10:00 y las 12:00 horas. El dispositivo de MAPA se programó para funcionar siempre en la denominada “función ciega”. De esta forma, la pantalla del monitor no muestra los valores de PA después de la medida, manteniendo la información oculta para el paciente. Con el objeto de asegurar la exactitud de las medidas de PA a lo largo de las 48 horas de MAPA, se utilizaron pilas recargables de hidruro de níquel. Estas pilas no tienen efecto de memoria, por lo que se pueden recargar siempre a su máxima capacidad. Un monitor SpaceLabs 90207 puede funcionar con estas pilas hasta 21 días consecutivos²²⁷. Durante los días de monitorización, cada paciente relleno un diario de actividades indicando las horas de acostarse, levantarse, ingesta de alimentos, ejercicio o actividad física inusual, así como eventos y estado emocional que pudiesen afectar la PA.

2.3. ACTIGRAFÍA

Los pacientes usaron también un actígrafo MiniMotionLogger (Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, New York, EE.UU.) en la muñeca del brazo dominante con el objetivo de monitorizar su actividad física cada minuto durante los dos días de MAPA. Este dispositivo compacto (su tamaño es aproximadamente la mitad del de un reloj de pulsera) funciona como un acelerómetro. Los relojes internos del actígrafo y el dispositivo de MAPA fueron siempre sincronizados para cada paciente, a través de sus respectivas interfases, con el mismo ordenador. Los datos de actigrafía se utilizaron para determinar de forma precisa las horas de comienzo y final del ciclo de descanso nocturno y de actividad diurna, a fin de poder calcular las medias diurna y nocturna de PA en cada paciente. De acuerdo con los resultados de estudios previos^{217,228-232}, se calculó el valor de actividad media durante los 5 minutos anteriores a cada registro de PA para el análisis posterior de la variación circadiana en actividad motora.

Figura 2.1. Definición de parámetros rítmicos obtenidos en el método de ajuste de componentes múltiples.



2.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los tiempos de registro de los valores de PA, FC y actividad fueron sincronizados para cada paciente transformando las horas de reloj en horas transcurridas desde el momento de levantarse, a partir de la información proporcionada por el actígrafo. De esta forma se evita la introducción de sesgos en los resultados debido a las diferencias existentes entre los pacientes en su horario de actividad diurna y descanso nocturno^{19,25,217}. Los datos de PA y FC se editaron siguiendo criterios habituales para la eliminación de valores anómalos (outliers) y errores de medida^{12,232}. Los datos restantes se analizaron utilizando un paquete de software, Chronolab, específicamente diseñado para la detección de variaciones periódicas en series temporales biológicas mediante estimación lineal y no lineal por mínimos cuadrados²³³.

La variación rítmica de la PA, FC y actividad para cada grupo de pacientes antes y después de la intervención terapéutica se estableció mediante análisis de componentes múltiples poblacional¹¹⁹, un método aplicable al análisis de series temporales híbridas (series temporales de datos obtenidos en un grupo de sujetos) con muestreo no equidistante. Mediante este método se puede obtener una estimación de la amplitud y acrofase de cada una de las componentes ajustadas. Además, para la forma de onda global de componentes múltiples ajustada a los datos, el método proporciona estimaciones del **MESOR** (valor medio de la curva ajustada a los datos), **amplitud global** (definida como la mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva de componentes múltiples ajustada a los datos), **ortofase** y **batifase** (definidas como el retardo desde un instante de referencia, aquí la hora de levantarse, hasta el momento en el que aparece el máximo y el mínimo, respectivamente, de la curva de componentes múltiples ajustada a los datos; **Figura 2.1**)¹¹⁹.

Los parámetros circadianos calculados para cada grupo de pacientes antes y después de la intervención fueron comparados mediante un test no

paramétrico pareado²³⁴. Además, se compararon las medias horarias de cada variable entre perfiles de MAPA mediante un test *t* ajustado para comprobación múltiple mediante el procedimiento de Holm^{235,236}. Los cambios absolutos y relativos después de la intervención terapéutica con respecto a la PA basal en la media diurna (actividad), nocturna (descanso) y de 24 horas de la PA se compararon entre grupos mediante análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Las características demográficas y clínicas de la **Tabla 2.1** se compararon entre grupos mediante ANOVA (variables cuantitativas) o test no-paramétrico chi-cuadrado (proporciones). Las comparaciones, dentro de cada grupo de tratamiento, de las variables incluidas en la **Tabla 2.1** medidas antes y después de los 3 meses de intervención se realizaron mediante test *t* pareado.

RESULTADOS

CAPÍTULO 3: RESULTADOS

3.1 Características demográficas y parámetros analíticos.

Las características basales de los 2 grupos de pacientes fueron similares en edad, altura, peso, índice de masa corporal (IMC), perímetros de cintura y cadera, así como en el promedio de 6 medidas convencionales de PA obtenidas antes del comienzo de la MAPA ($P>0,383$; **Tabla 2.1**).

La **PA diferencial** o de pulso (**PD**, diferencia entre PAS y PAD en cada instante de medida) determinada en la consulta también fue similar entre grupos. Los resultados indican la ausencia de cambios significativos en peso, índice de masa corporal (IMC), y perímetros de cintura y cadera después de 3 meses de intervención en ambos grupos de pacientes.

Las medidas convencionales de PA disminuyeron ligeramente después de la intervención. Estas medias clínicas de PA fueron de nuevo similares entre grupos después de los 3 meses con el nuevo esquema terapéutico (**Tabla 2.1**).

Los valores séricos de glucosa, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, fibrinógeno (**Tabla 2.1**) y otros parámetros bioquímicos de los 2 grupos de tratamiento eran similares antes de la intervención y no se modificaron después del tratamiento.

3.2. Grupo 1: Tres fármacos a la hora de levantarse.

En las **Figuras 3.1 a 3.3** se muestra la variación circadiana de la PAS, PAM y PAD antes y después de 3 meses de intervención en los pacientes que recibieron tres fármacos antihipertensivos todos ellos a la hora de levantarse. Las gráficas representan las medias y los errores estándar de los datos a intervalos de 1 hora, obtenidas como sigue: las medias se calculan a intervalos de 1 hora para cada serie individual, con el tiempo de cada medida expresado en horas transcurridas desde el momento de levantarse. A continuación, se calcula el promedio de esas medias individuales en cada intervalo de 1 hora para todas las series. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. La franja oscura del eje horizontal inferior de las gráficas indica las horas de descanso nocturno (promedio de todos los pacientes en este grupo). Las curvas de forma no sinusoidal representadas para los datos obtenidos antes y después de la intervención terapéutica, corresponden al mejor modelo obtenido por el método de componentes múltiples poblacional (modelo ajustado a todos los datos originales y no sólo a las medias horarias). Las flechas que descienden desde el eje horizontal superior hasta cada una de las dos curvas señalan la ortofase circadiana para cada grupo, calculada en horas desde la referencia (momento de levantarse). Los parámetros rítmicos circadianos obtenidos antes y después de los 3 meses de tratamiento están incluidos en las tablas situadas debajo de cada gráfica.

Los resultados indican la ausencia de modificaciones significativas en la PA, con respecto a valores basales, después del tratamiento con 3 fármacos a la hora de levantarse. La **Figura 3.1** indica que el valle post-prandial, aquí aumentado excesivamente, posiblemente debido al efecto de pico de los fármacos antihipertensivos, es comparable al descenso nocturno de la PA.

Los resultados en la **Tabla 2.1** indican que un 78% de los pacientes en este grupo eran no-dipper en su PA basal (<10% de descenso nocturno en

relación a la media diurna de la PA). Después del tratamiento, este porcentaje aumentó todavía más hasta alcanzar un 85%.

La **Figura 3.4** presenta la variación circadiana de la PD antes y después del tratamiento. Al igual que con los valores clínicos (**Tabla 2.1**), el tratamiento con 3 fármacos a la hora de levantarse no produjo modificaciones significativas en la PD ambulatoria.

La FC disminuyó ligera y no significativamente (descenso de 1,3 pulsaciones/minuto en la media de 24 horas, $P=0,504$; **Figura 3.5**) después del tratamiento.

Tampoco se documentaron cambios significativos en la variación circadiana de actividad medida en la muñeca entre los perfiles monitorizados antes y después de 3 meses de tratamiento (**Figura 3.6**).

El promedio de horas de descanso nocturno durante los días de MAPA fue también comparable entre los registros obtenidos antes y después del tratamiento (**Tabla 3.1**).

Tabla 3.1. Características de presión ambulatoria en los sujetos investigados.

Variable	3 fármacos al levantarse	2 al levantarse y 1 al acostarse	P de comparación entre grupos
Pacientes, n	60	63	

Antes del tratamiento

Descanso nocturno, h	9.1±1.2	8.8±1.2	0.141
Media diurna de la PAS, mm Hg	139.6±11.9	140.3±13.2	0.764
Media nocturna de la PAS, mm Hg	135.3±16.8	136.8±17.8	0.634
Media de 24 horas de la PAS, mm Hg	138.3±12.1	139.3±13.6	0.660
Profundidad de la PAS, %	2.9±10.3	2.5±9.2	0.777
Media diurna de la PAD, mm Hg	82.4±12.1	84.5±11.1	0.305
Media nocturna de la PAD, mm Hg	74.8±11.9	77.7±10.3	0.153
Media de 24 horas de la PAD, mm Hg	80.0±11.6	82.5±10.3	0.189
Profundidad de la PAD, %	8.9±8.9	7.7±8.7	0.470

Después del tratamiento (en paréntesis, P-valor de la comparación con los valores antes del tratamiento)

Descanso nocturno, h	9.0±1.3	(0.345)	9.0±1.0	(0.132)	0.915
Media diurna de la PAS, mm Hg	138.9±12.9	(0.684)	135.1±13.7	(<0.001)	0.119
Media nocturna de la PAS, mm Hg	134.6±15.9	(0.724)	123.0±17.4	(<0.001)	<0.001
Media de 24 horas de la PAS, mm Hg	137.6±12.5	(0.661)	131.2±14.2	(<0.001)	0.011
Profundidad de la PAS, %	2.9±10.0	(0.936)	8.9±9.1	(<0.001)	<0.001
Media diurna de la PAD, mm Hg	81.3±11.8	(0.184)	80.6±10.5	(<0.001)	0.755
Media nocturna de la PAD, mm Hg	74.1±10.8	(0.531)	69.1±9.3	(<0.001)	0.007
Media de 24 horas de la PAD, mm Hg	79.0±11.0	(0.281)	76.9±9.6	(<0.001)	0.274
Profundidad de la PAD, %	8.3±9.5	(0.532)	13.9±8.5	(<0.001)	<0.001

Reducción porcentual media con respecto a valores basales

Media diurna de la PAS	0.2±8.9	3.4±8.4	0.022
Media nocturna de la PAS	0.1±9.0	9.6±10.4	<0.001
Media de 24 horas de la PAS	0.2±8.4	5.5±8.3	<0.001
Media diurna de la PAD	1.0±7.4	4.1±9.7	0.028
Media nocturna de la PAD	0.2±9.7	10.3±11.2	<0.001
Media de 24 horas de la PAD	0.7±7.4	6.3±9.3	<0.001

Todos los valores en media±DE. La profundidad se define como el porcentaje de descenso de PA durante las horas de descanso nocturno en relación a la media de PA obtenida durante las horas de actividad diurna.

3.3. Grupo 2: Dos fármacos al levantarse y uno al acostarse.

Las **Figuras 3.7 a 3.9** muestran la reducción significativa respecto al valor basal en la media de 24 horas de la PAS, PAM y PAD, respectivamente ($P < 0,001$) a los 3 meses de tomar 3 fármacos antihipertensivos de los cuales uno se administró a la hora de acostarse. Estas gráficas muestran que el efecto del cambio en la hora de administración de un fármaco con respecto al grupo anterior supuso especialmente una marcada eficacia terapéutica en la media nocturna de la PA. Así, la amplitud circadiana se duplicó después del tratamiento, indicando una mayor diferencia entre los valores máximos de PA obtenidos durante el ciclo de actividad y el valor de valle del ciclo de descanso nocturno con respecto a la obtenida en el perfil de MAPA basal. Antes de la intervención terapéutica, el 87% de los pacientes en este grupo eran no-dipper. Este porcentaje se redujo significativamente hasta un 47% ($P < 0,001$) después del tratamiento (**Tabla 2.1**).

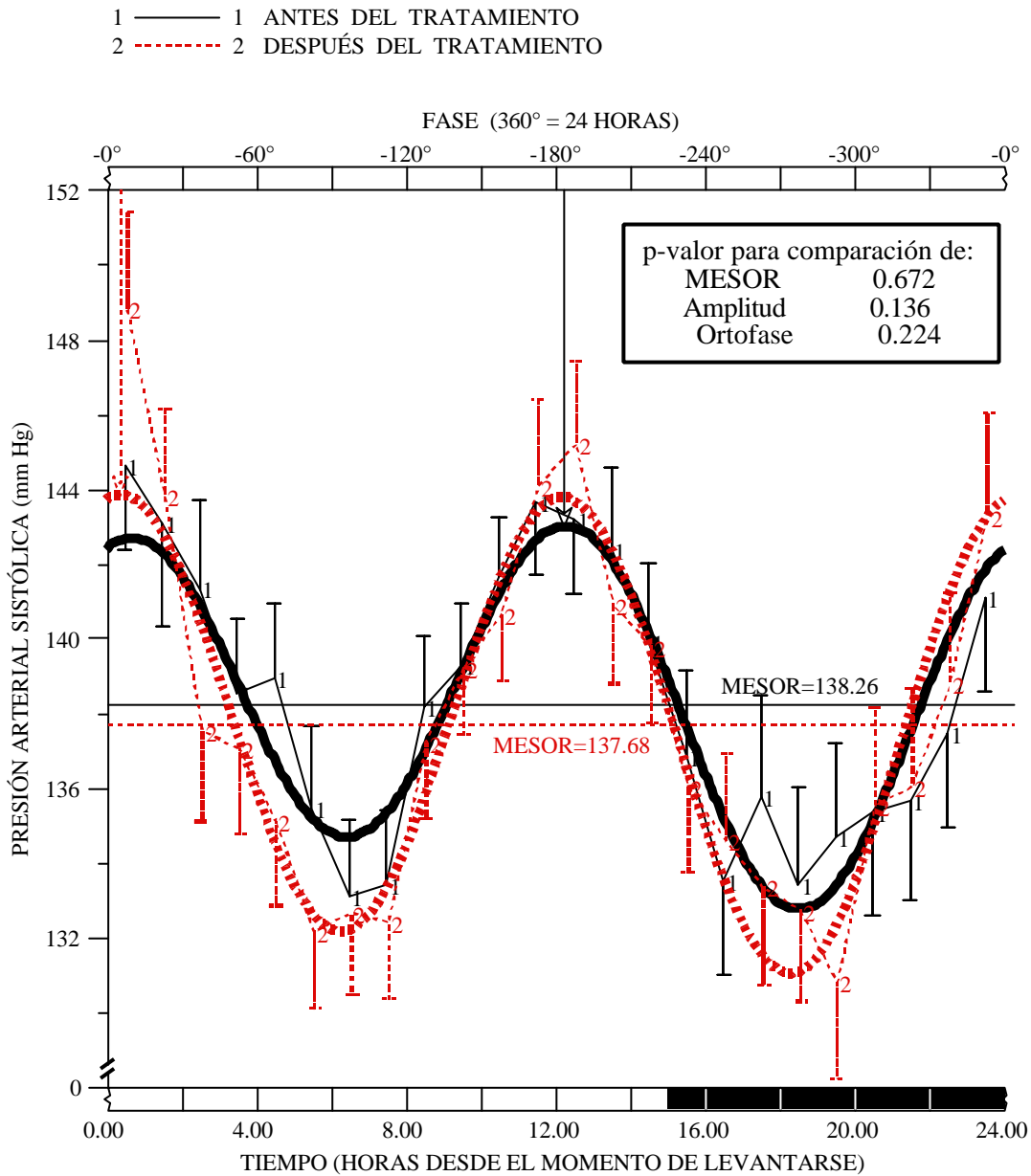
La **Figura 3.10** indica que el tratamiento con un fármaco antes de acostarse produjo además un descenso ligero pero estadísticamente significativo en la PD ambulatoria ($P < 0,001$). Este efecto del tratamiento sobre la PD fue mucho más notorio durante las horas de descanso nocturno. A pesar del efecto significativo del tratamiento sobre la PA, la FC no cambió después de los 3 meses de intervención (**Figura 3.11**). El patrón circadiano de actividad física medida con el actígrafo de muñeca también fue similar antes y después de los 3 meses de tratamiento ($P = 0,622$ para la comparación de MESOR circadiano; **Figura 3.12**). El tiempo promedio de descanso nocturno no fue estadísticamente diferente en los perfiles obtenidos antes y después del tratamiento (**Tabla 3.1**).

3.4. Comparación entre grupos.

La comparación de las gráficas anteriores indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la PA ambulatoria basal entre los dos grupos de tratamiento (**Tabla 3.1**). Después de 3 meses de tratamiento se produjeron diferencias significativas entre grupos en las medias diurna, nocturna y de 24 horas, tanto de la PAS como de la PAD. Así, mientras que el nuevo esquema terapéutico no produjo cambios significativos en la PA ambulatoria cuando los 3 fármacos se administraron a la hora de levantarse, con la administración de un fármaco a la hora de acostarse y dos a la hora de levantarse se documentó una reducción significativa de PA, tanto durante el ciclo de actividad como, de forma más notoria, durante las horas de descanso nocturno.

Las **Figuras 3.13** y **3.14** proporcionan información adicional sobre la comparación entre los grupos de tratamiento respecto de los cambios en las medias diurna, nocturna y de 24 horas después de los 3 meses de tratamiento. Los resultados indican que, cuando se administraron los 3 fármacos a la hora de levantarse, la reducción (no significativa) de PA fue similar tanto en media diurna como en media nocturna. Sin embargo, cuando se administró uno de los fármacos a la hora de acostarse, el descenso porcentual con respecto a los valores basales se triplicó en la media nocturna en relación al descenso observado en media diurna (**Tabla 3.1**). Por ello, se produjo un aumento significativo en profundidad (porcentaje de descenso de PA durante las horas de descanso nocturno en relación a la media de PA obtenida durante las horas de actividad diurna) sólo en este grupo de tratamiento (**Figura 3.15**), pero no cuando todos los fármacos antihipertensivos se administraron a la hora de levantarse.

Figura 3.1. Variación circadiana de la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse

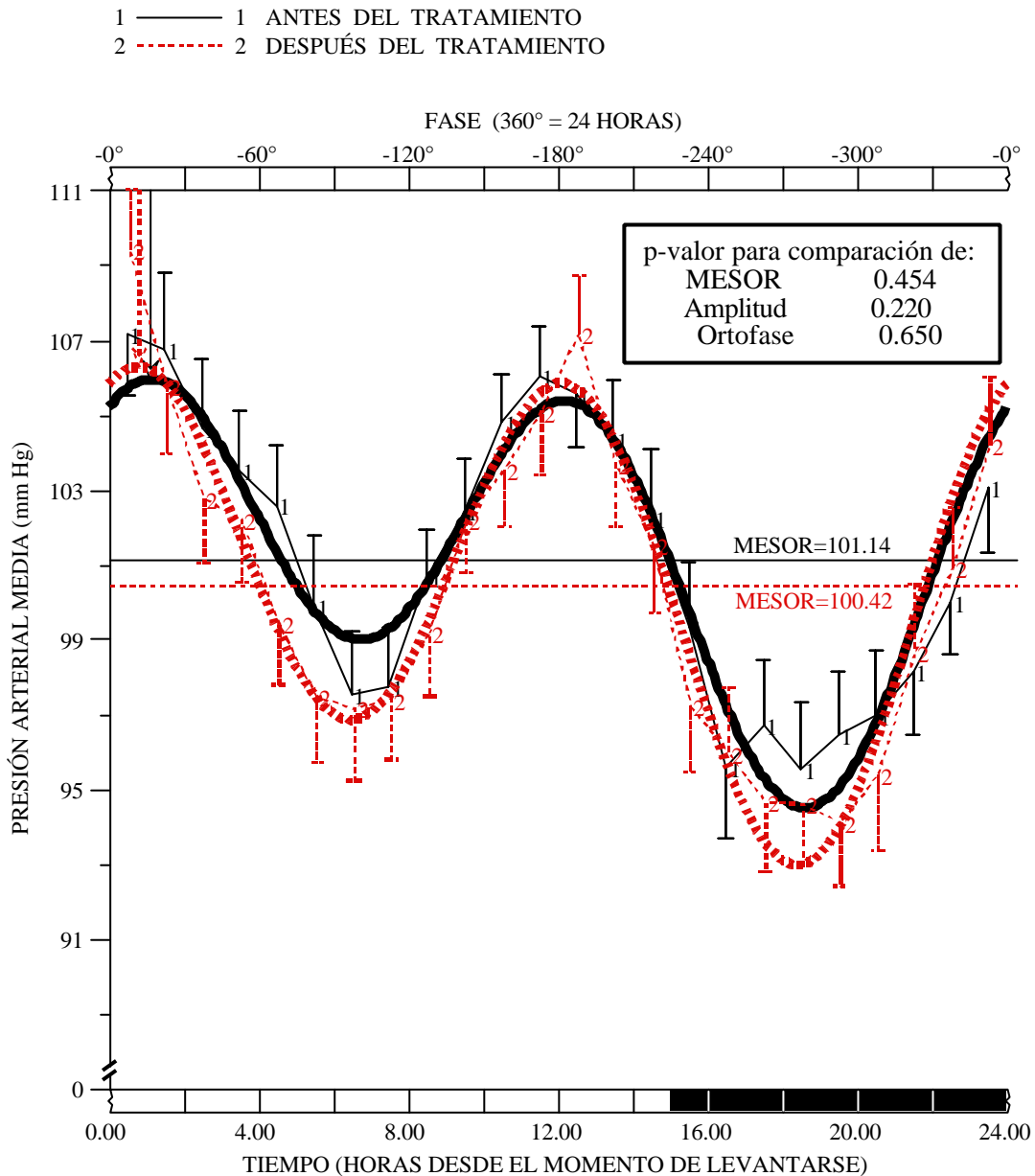


RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	60	<0.001	138.26	(134.9,141.6)	5.14	12.27	18.53
2 - - - 2	60	<0.001	137.68	(134.3,141.1)	6.40	0.40	18.27

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.2. Variación circadiana de la presión arterial media en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse



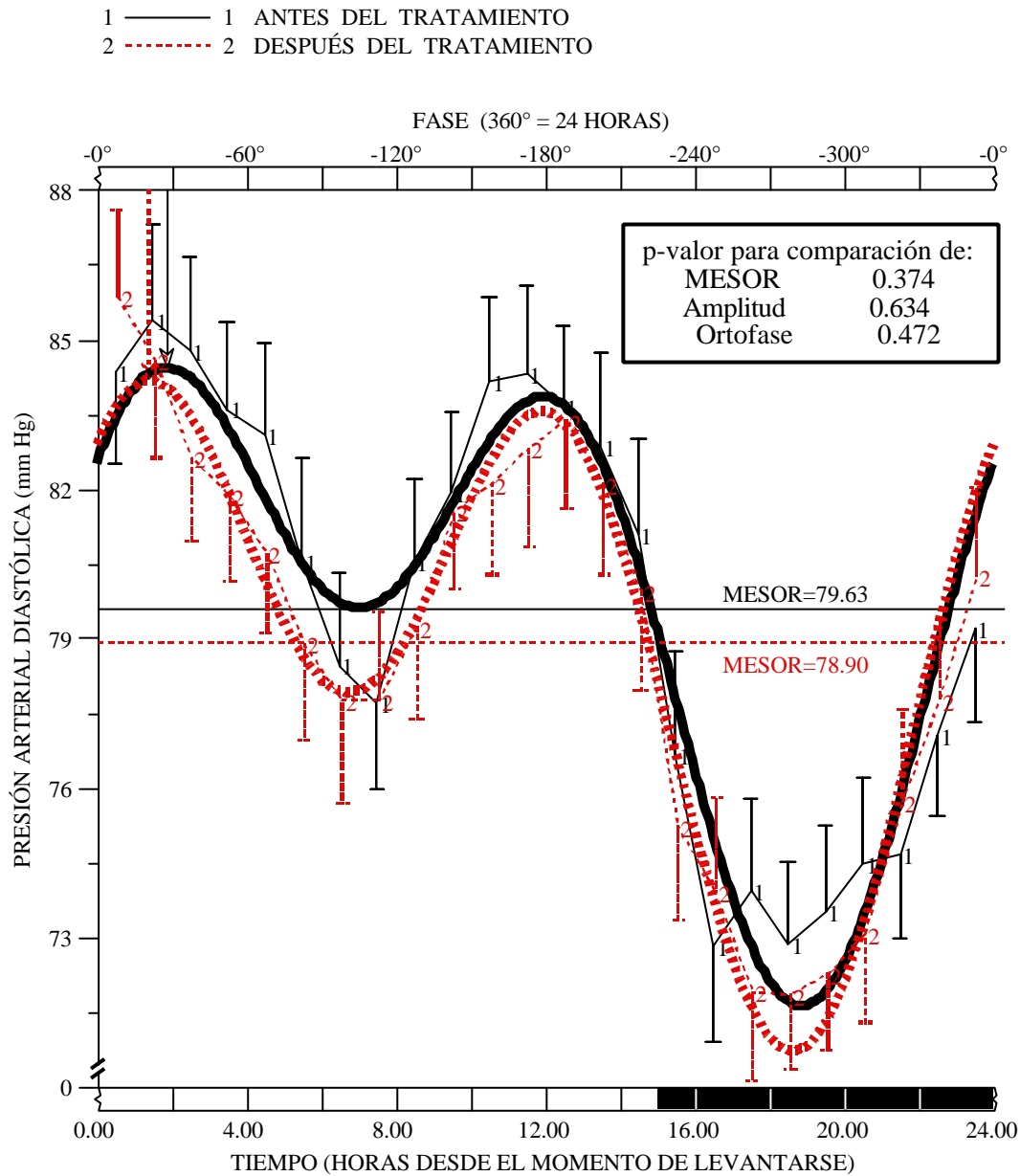
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	60	<0.001	101.14	(98.7,103.6)	5.74	1.13	18.60
2 - - - 2	60	<0.001	100.42	(98.0,102.8)	6.66	0.80	18.40

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.3. Variación circadiana de la presión arterial diastólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse

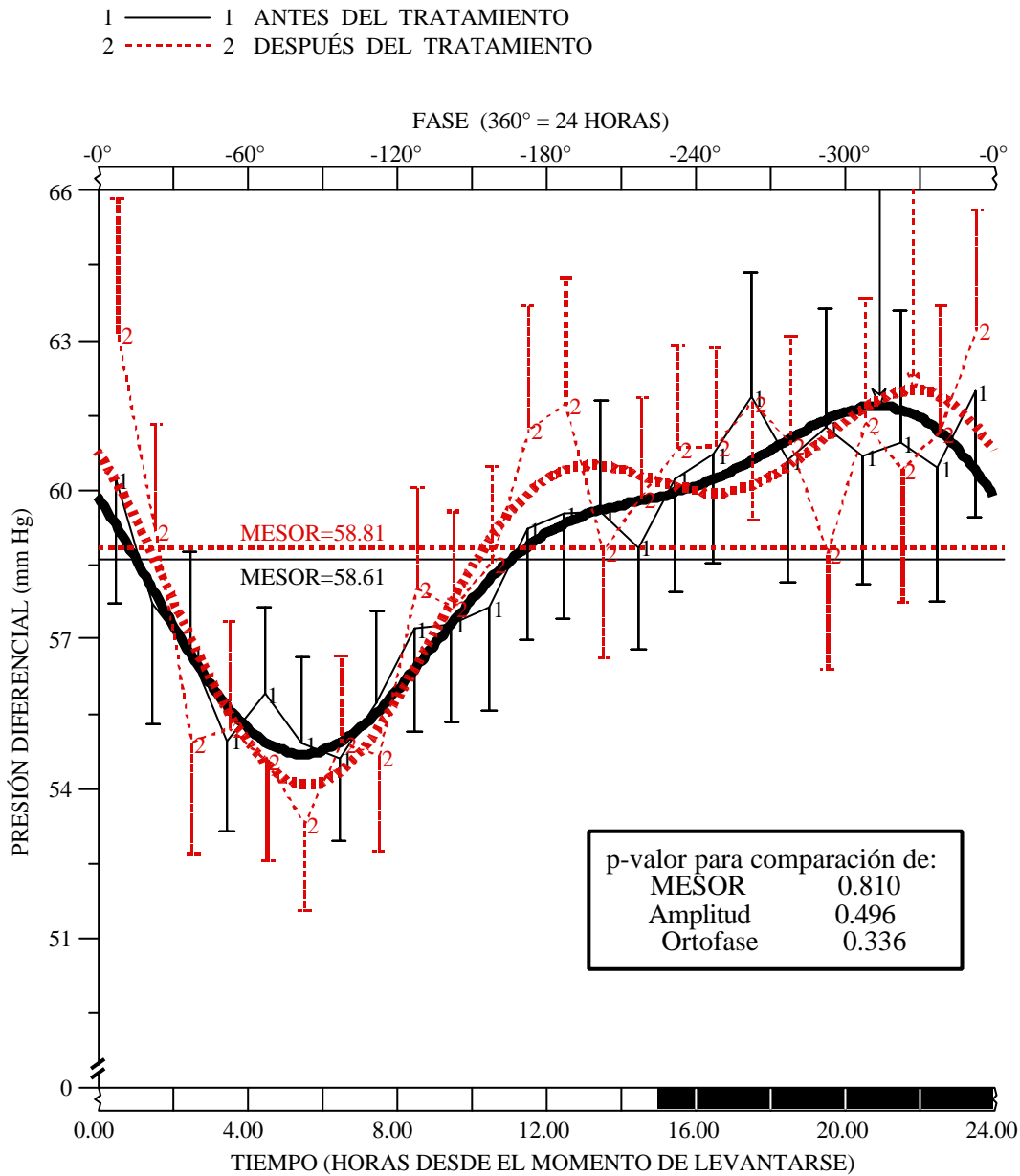


RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	60	<0.001	79.63	(76.5, 82.7)	6.41	1.87	18.87
2 - - - 2	60	<0.001	78.90	(76.0, 81.8)	6.72	1.40	18.60

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.4. Variación circadiana de la presión diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse

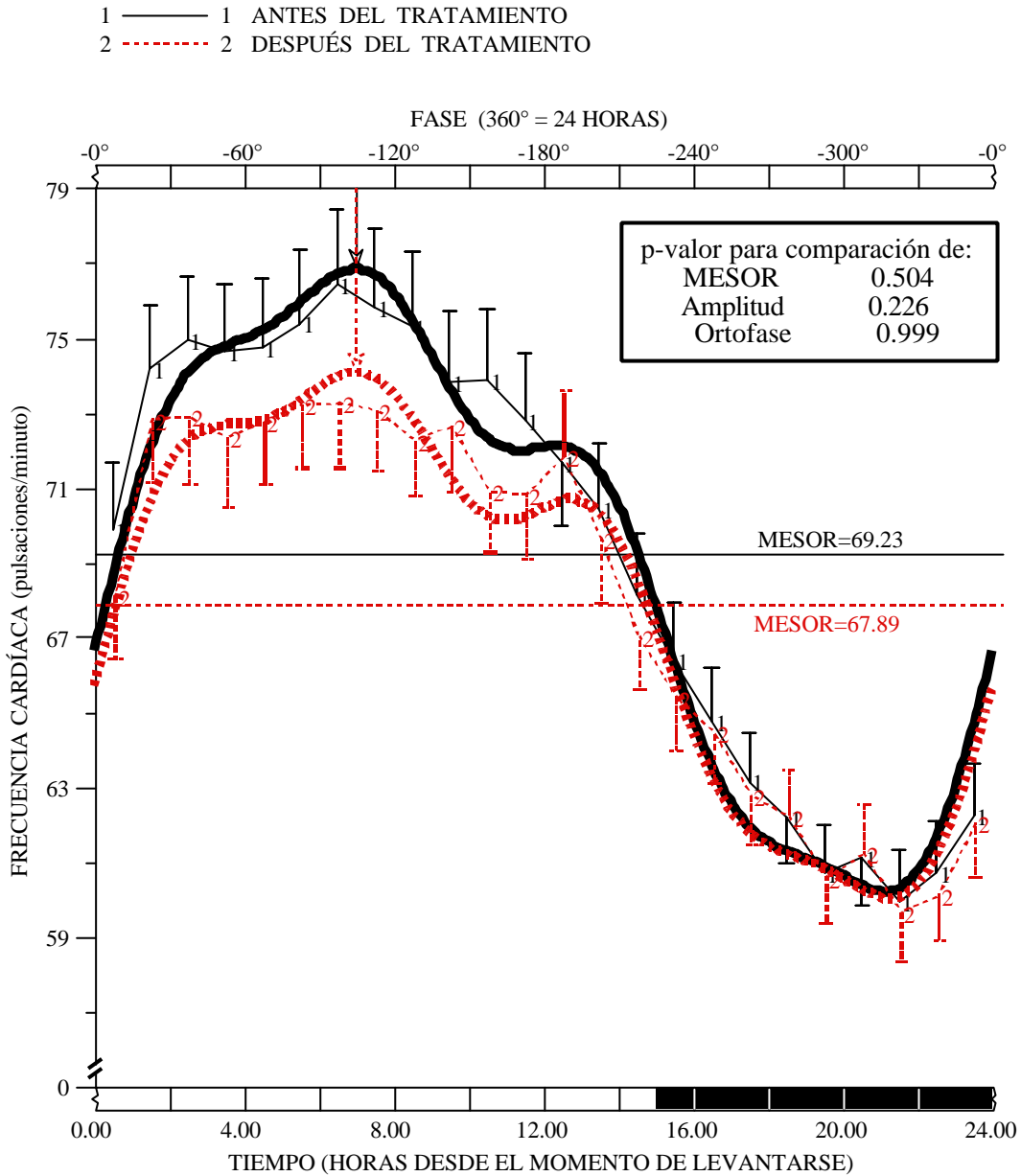


RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	60	<0.001	58.61	(54.6, 62.6)	3.49	20.93	5.53
2 - - - 2	60	<0.001	58.81	(54.9, 62.8)	3.96	21.87	5.67

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.5. Variación circadiana de la frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse

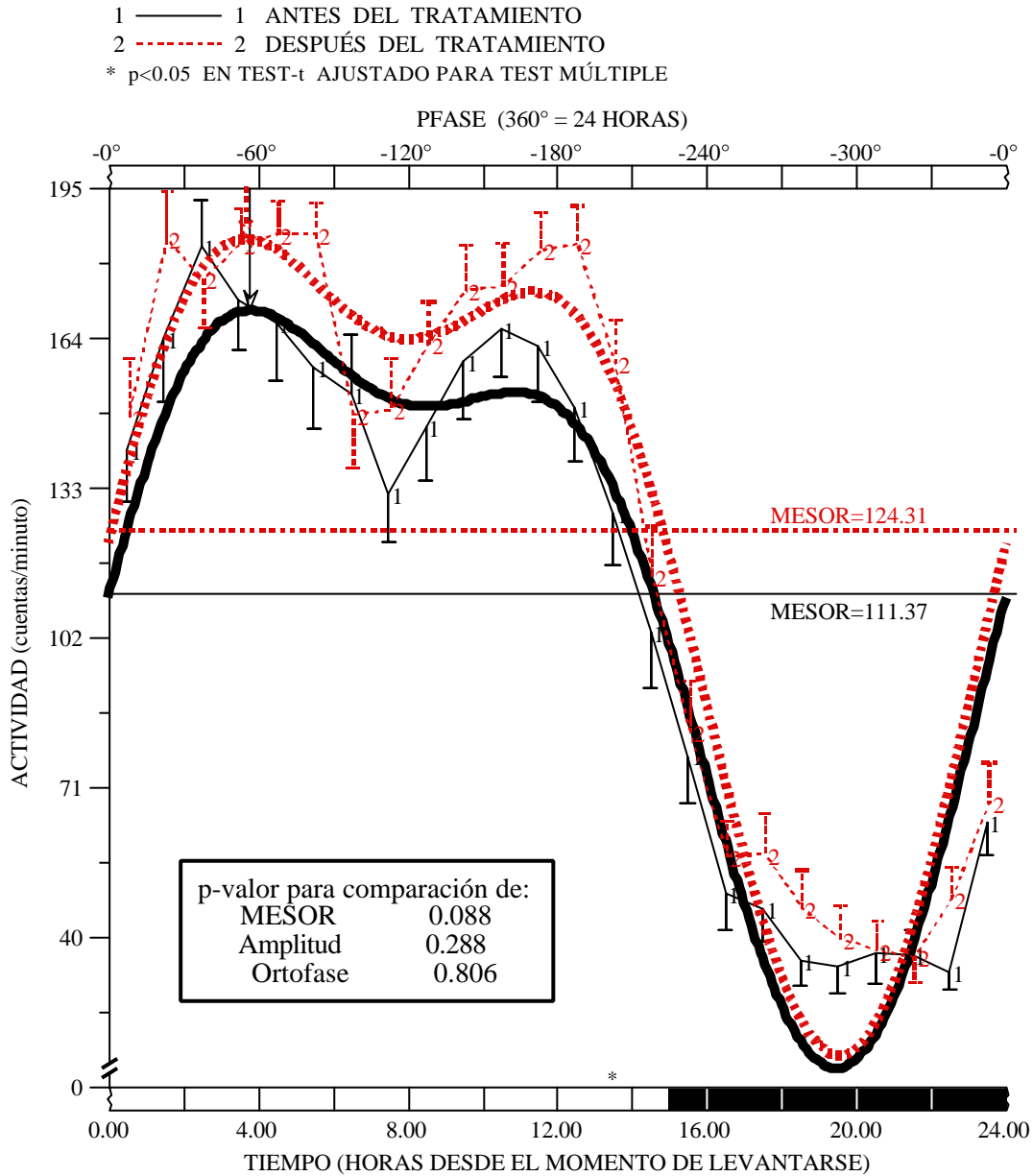


RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0, 6.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 ——— 1	60	<0.001	69.23	(66.3, 72.2)	8.32	7.00	21.13
2 - - - - - 2	60	<0.001	67.89	(65.2, 70.6)	7.03	7.00	21.27

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.6. Variación circadiana de la actividad en la muñeca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse



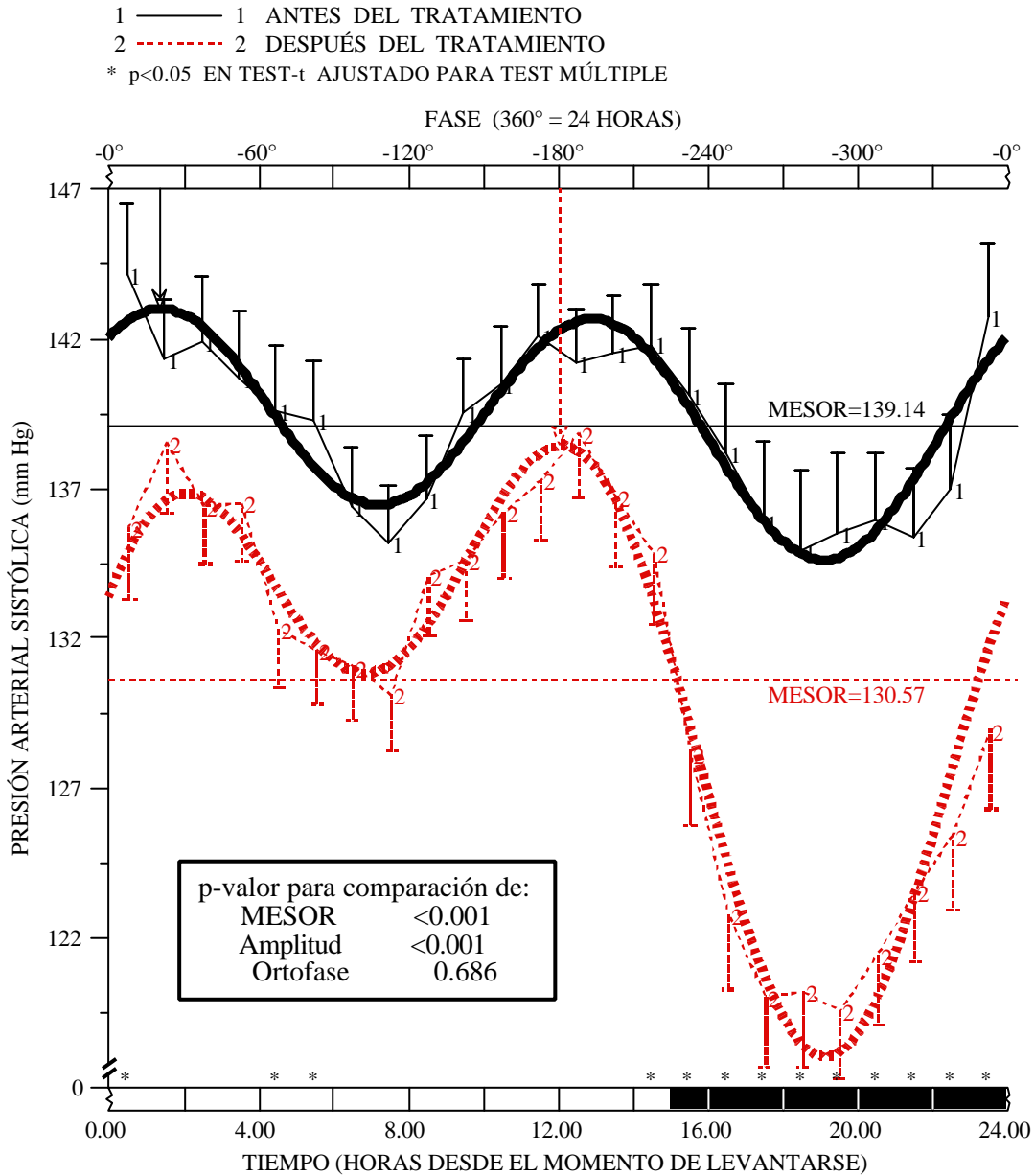
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	60	<0.001	111.37	(98.6,124.1)	78.37	3.80	19.47
2 - - - 2	60	<0.001	124.31	(117.3,131.3)	84.48	3.67	19.53

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.7. Variación circadiana de la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse

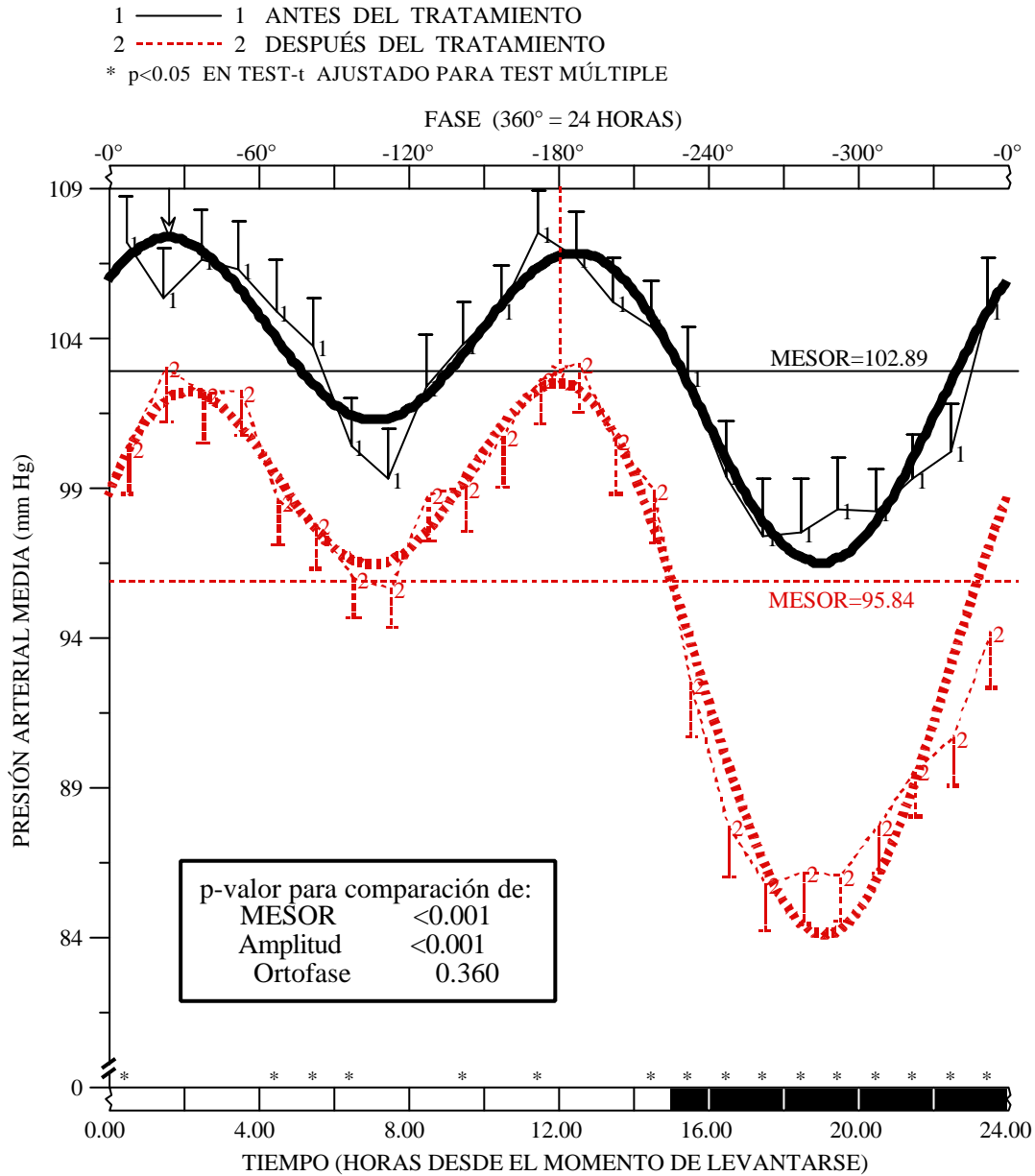


RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
 COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	63	<0.001	139.14	(135.6,142.6)	4.19	1.40	19.13
2 - - - 2	63	<0.001	130.57	(126.9,134.2)	10.20	12.07	19.13

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.8. Variación circadiana de la presión arterial media en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



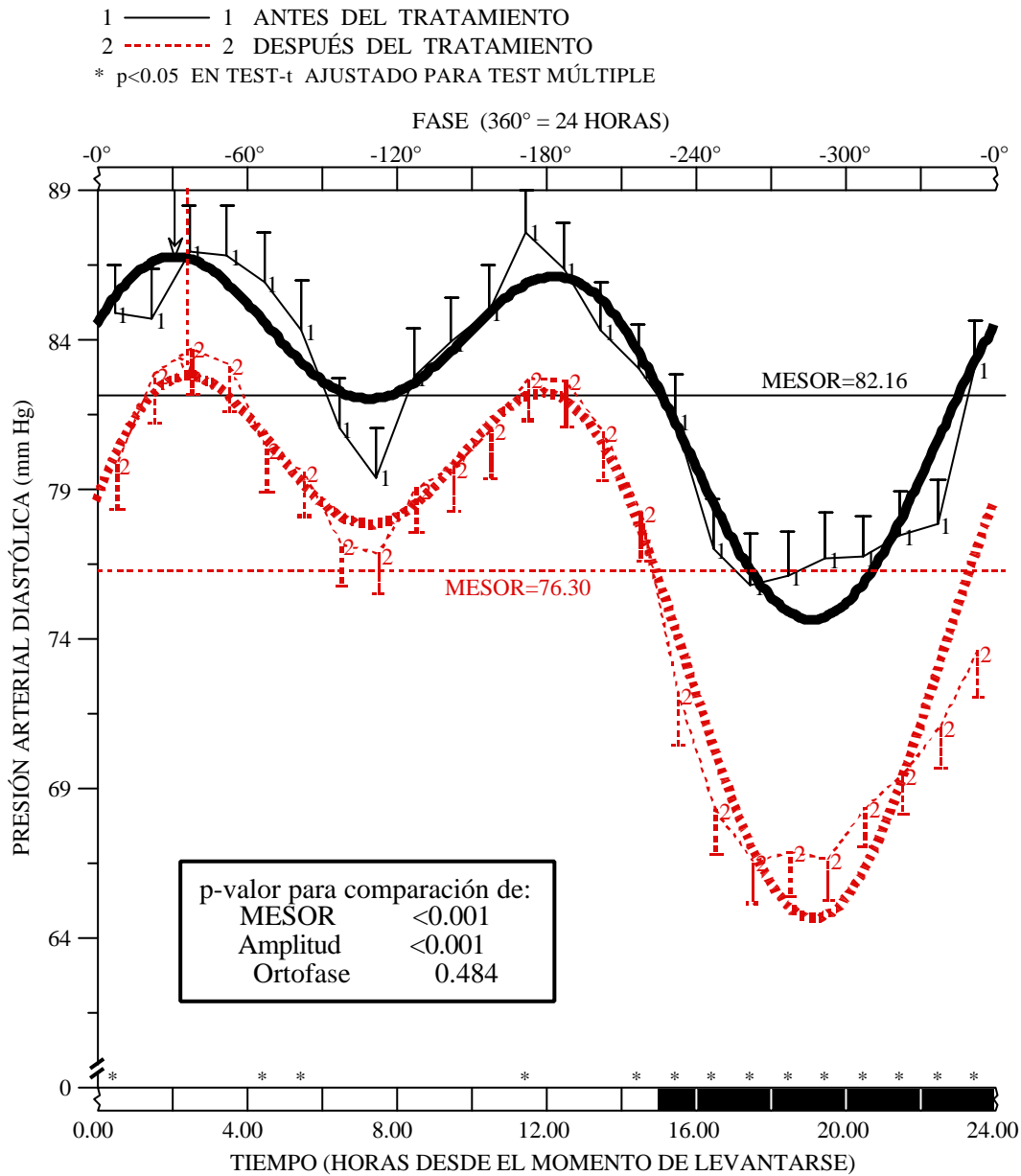
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	63	<0.001	102.89	(100.4,105.4)	5.42	1.60	19.00
2 - - - 2	63	<0.001	95.84	(93.4, 98.3)	9.21	12.07	19.13

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.9. Variación circadiana de la presión arterial diastólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



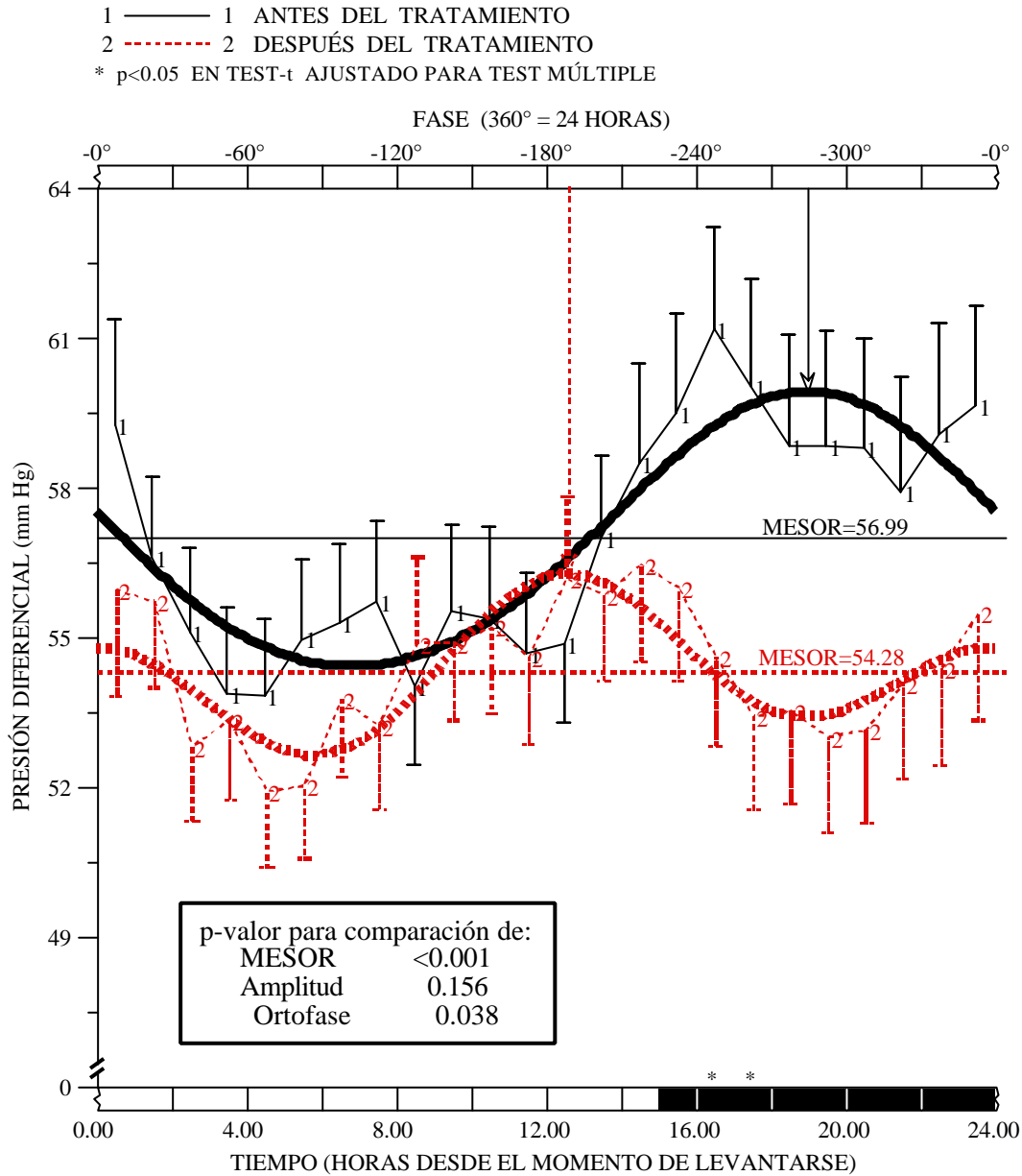
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	63	<0.001	82.16	(79.6, 84.8)	6.06	2.13	19.13
2 - - - 2	63	<0.001	76.30	(73.9, 78.7)	9.07	2.47	19.20

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.10. Variación circadiana de la presión diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



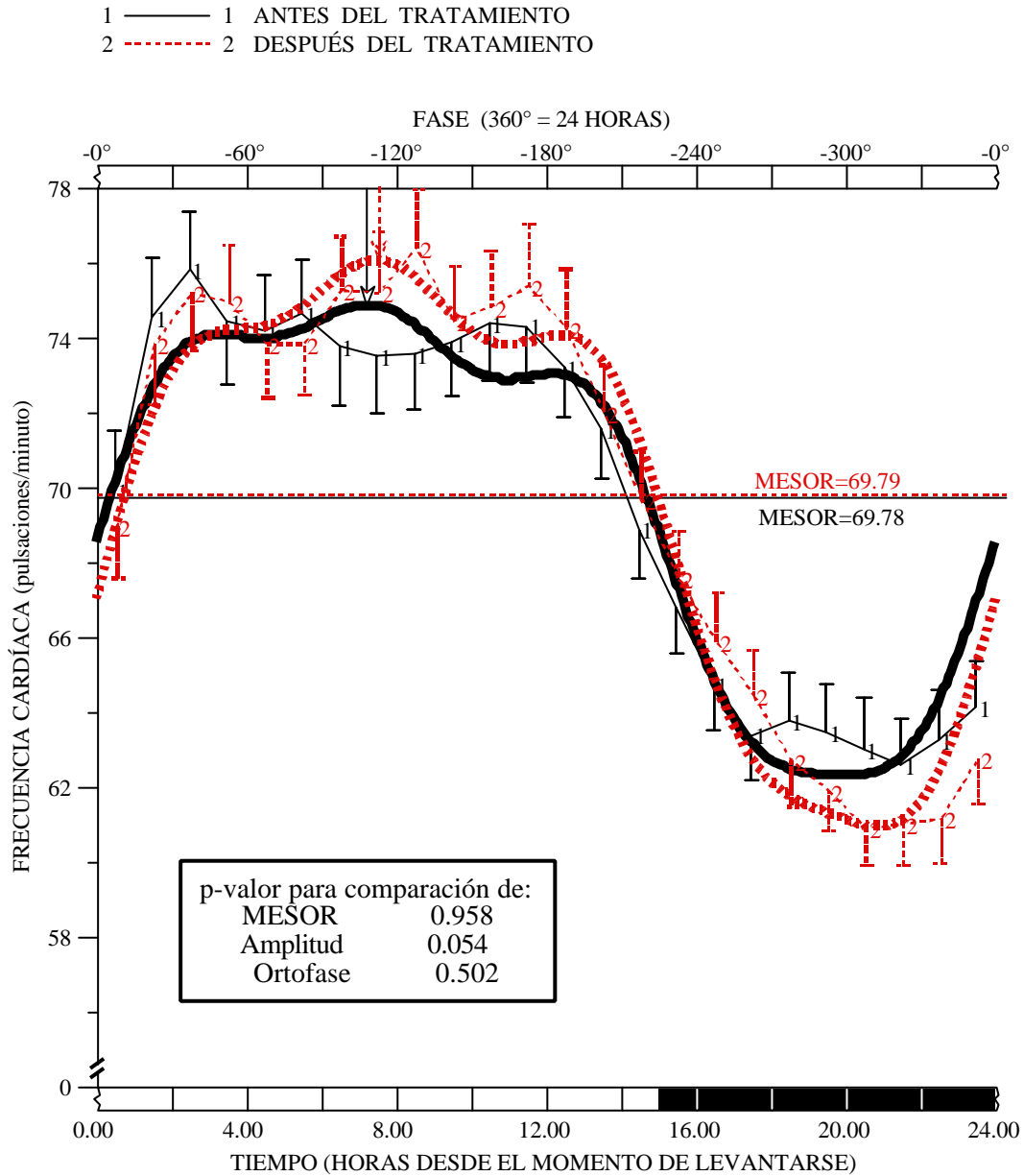
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	63	<0.001	56.99	(53.6, 60.4)	2.76	19.00	6.80
2 - - - 2	63	<0.001	54.28	(51.1, 57.4)	1.82	12.60	5.80

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.11. Variación circadiana de la frecuencia cardíaca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



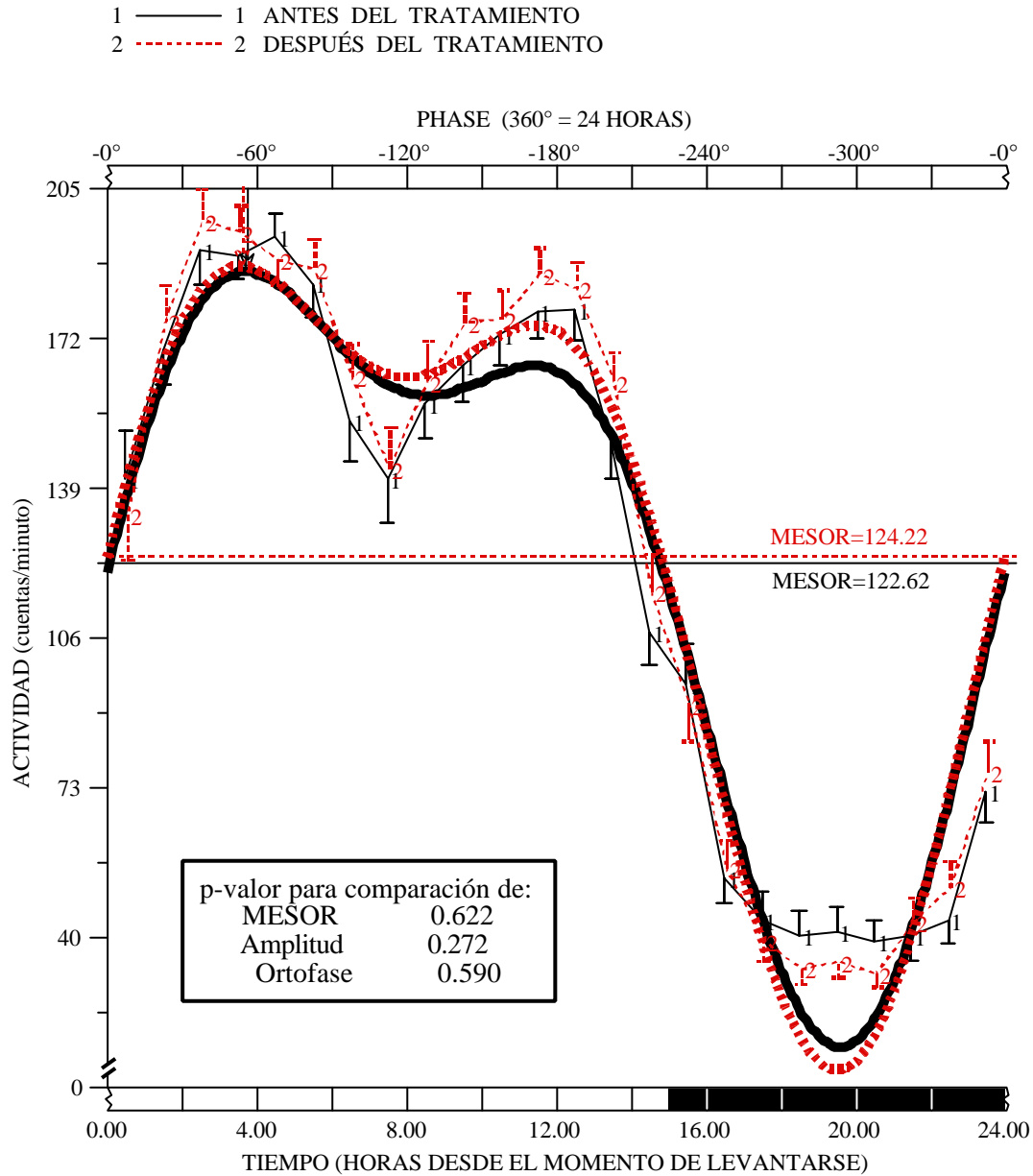
RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES

COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0, 6.0 horas

CLAVE	# Ind.	p	MESOR	I.C.	AMP	ORTOFASE†	BATIFASE†
1 — 1	63	<0.001	69.78	(67.4, 72.2)	6.31	7.27	20.00
2 - - - 2	63	<0.001	69.79	(67.5, 72.1)	7.57	7.53	20.87

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.12. Variación circadiana de la actividad en la muñeca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



POPULATION MULTIPLE COMPONENTS RHYTHMOMETRY

FITTED COMPONENTS: 24.0, 12.0 hours

KEY	# Ind.	p	MESOR	C.I.	AMP	ORTHOPH†	BATHYPH†
1 — 1	63	<0.001	122.62	(116.1,129.1)	85.35	3.73	19.60
2 - - - 2	63	<0.001	124.22	(118.3,130.1)	88.51	3.60	19.53

† Horas desde el momento de levantarse

Figura 3.13. Efectos sobre la PAS del cambio en la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica.

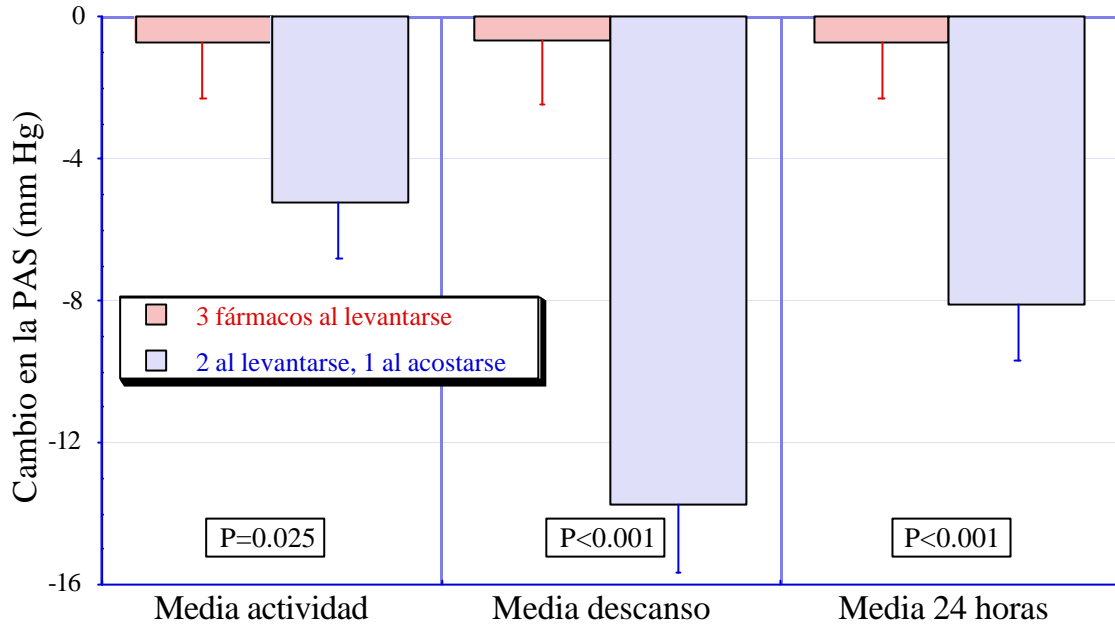


Figura 3.14. Efectos sobre la PAD del cambio en la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica.

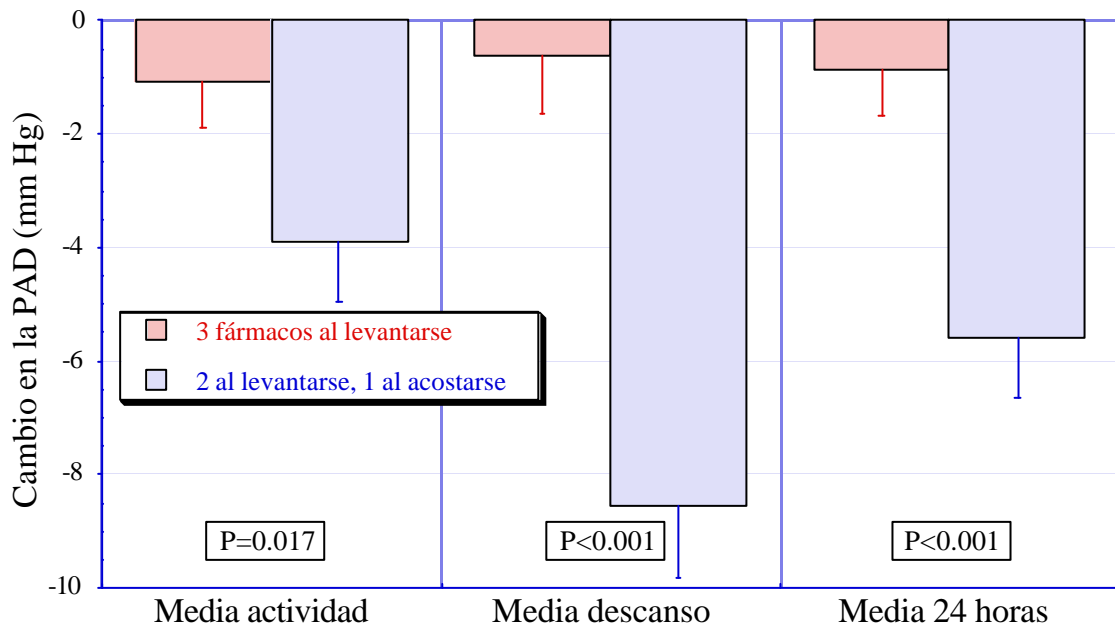
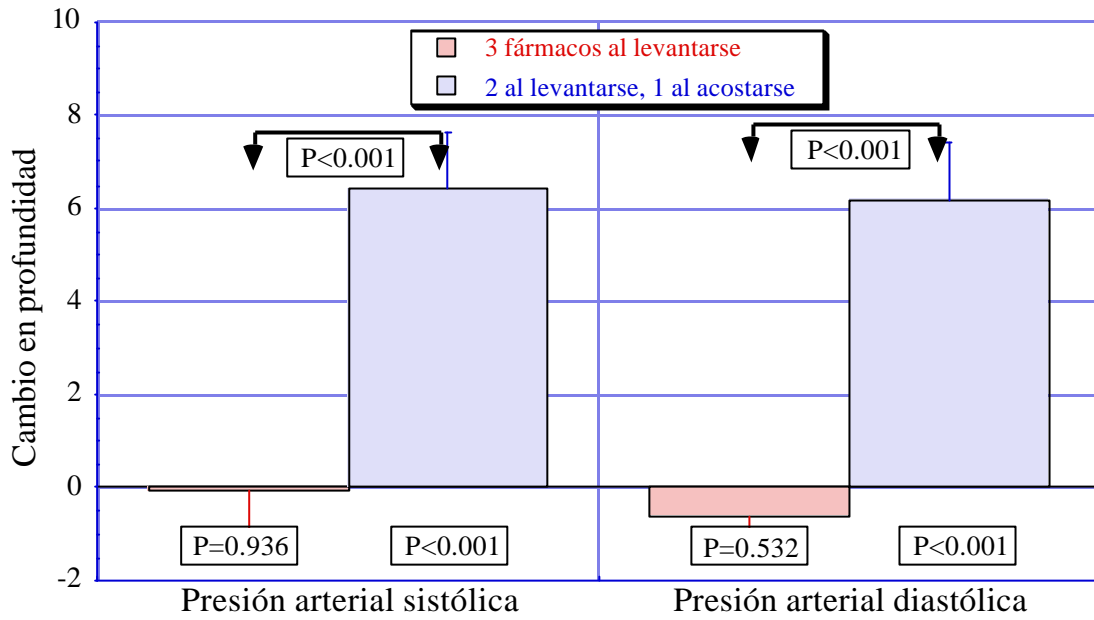


Figura 3.15. Efectos sobre la relación de presión arterial diurna/nocturna (profundidad) del cambio e la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica.



DISCUSIÓN

CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN

Los pacientes hipertensos presentan una mayor variabilidad en la PA entre días de monitorización que los sujetos normotensos¹³⁸. A pesar de que la mayoría de los estudios realizados para evaluar la variación circadiana de la PA han utilizado datos obtenidos mediante MAPA de sólo 24 horas, la extensión del período de monitorización (al menos 48 horas) presenta claras ventajas en el análisis de la variabilidad de la PA^{25,138,139,237}, en el diagnóstico de hipertensión^{130,148}, y en la valoración de la respuesta antihipertensiva¹³⁹.

Asimismo, la estimación individualizada de los parámetros rítmicos habituales (MESOR, amplitud, ortofase) es mucho más precisa^{24,138}, y es posible obtener otros parámetros, como el verdadero valor del período circadiano, que no se pueden estimar a partir de registros de 24 horas²³⁸. Abitbol y cols. estudiaron la variabilidad del período circadiano de la PA en sujetos normotensos e hipertensos evaluados mediante MAPA de 48 horas. Los resultados indicaron que la existencia de un período diferente de 24 horas (generalmente menor) fue mucho más frecuente en pacientes hipertensos que en sujetos normotensos. Los autores concluyeron que la MAPA realizada durante sólo 24 horas puede ser ineficaz para describir adecuadamente las características de la variación circadiana de la PA a lo largo del ciclo de actividad y descanso, incluyendo la estimación precisa del período de dicha variación. Además, pueden existir cambios en la PA entre días consecutivos debidos a las diferencias existentes en la actividad y en otros estímulos internos y externos, que deben ser tenidas en cuenta a la hora de evaluar adecuadamente los resultados si la monitorización se extiende durante dos o más días^{24,138}.

Los resultados de este estudio prospectivo en pacientes con hipertensión resistente indican que tener en cuenta la hora de tratamiento en relación al ciclo de actividad y descanso de cada sujeto puede ser más

importante en el control del paciente y en el modelado adecuado del perfil circadiano de la PA que el cambio en la combinación terapéutica. Los pacientes con hipertensión resistente asignados a recibir uno de sus tres fármacos antihipertensivos antes de acostarse, sin cambios en la dosis o número de fármacos con respecto a su esquema terapéutico previo, presentaron después de la intervención terapéutica medidas de PA clínicas y ambulatorias significativamente menores que los valores basales. La reducción en los valores medios de PA ambulatoria resultó en el control del 34% de los pacientes en este grupo. Por el contrario sólo uno de los pacientes que recibieron toda su medicación a la hora de levantarse presentó una PA ambulatoria controlada después de la intervención.

Un estudio previo en un reducido número de pacientes con hipertensión resistente sugirió también que la combinación de la MAPA y la cronoterapia, administrando fármacos en los momentos del día con máximos valores de PA, era recomendable para el aumento del control de la PA²¹⁸. Los resultados llevaron al autor a postular que el concepto de hipertensión resistente debería ser modificado para incorporar, después de la ausencia de control de PA con al menos 3 fármacos, la frase “administrados con criterios de cronoterapia”²¹⁹.

Los resultados en la **Tabla 2.1** indican una alta prevalencia de un perfil no-dipper en la PA basal en ambos grupos de tratamiento. Esta elevación en la prevalencia de pacientes no-dipper fue documentada previamente en otro trabajo sobre el perfil circadiano de la PA en pacientes con hipertensión resistente²¹⁵. En este estudio, los pacientes con hipertensión resistente real tuvieron media nocturna de la PA y prevalencia del patrón no-dipper incluso superior a la de los pacientes con hipertensión resistente de bata-blanca²¹⁵. Sin embargo, en este estudio no se prestó atención a la hora de tratamiento antihipertensivo. En un estudio epidemiológico previo, encontramos una reducción del 82 al 52% en la prevalencia de un patrón no-dipper cuando los pacientes con hipertensión resistente que recibían toda su medicación por la

mañana se compararon con una muestra independiente de pacientes que recibían al menos un fármaco antihipertensivo a la hora de acostarse²³⁹.

En el estudio de intervención actual, los resultados en la **Figura 3.13** indican que los efectos beneficiosos del nuevo esquema terapéutico consistente en administrar un fármaco a la hora de acostarse fueron significativamente mayores en la media nocturna que en la media diurna de la PA. La intervención terapéutica produjo así una reducción significativa desde el 87% hasta el 47% en la prevalencia de pacientes no-dipper (**Tabla 2.1**).

La relación entre el aumento de prevalencia del patrón no-dipper y el posible aumento de riesgo cardiovascular no ha sido investigado prospectivamente en pacientes con hipertensión resistente. Aunque el mecanismo de la pérdida de regulación nocturna de la PA no está claro²⁴⁰, el patrón no-dipper se ha asociado con un aumento de lesión en órganos diana^{241,242} y de eventos cardiovasculares^{49,51,59,187}. O'Brien y cols.⁵⁹ reportaron que los pacientes hipertensos no-dipper tenían mayor probabilidad de tener un ataque vascular cerebral que los pacientes hipertensos dipper. Por su parte, Verdecchia y cols.⁴⁹ demostraron que, después de un periodo de seguimiento medio de 3,2 años, los sujetos clasificados como no-dipper tuvieron aproximadamente tres veces más eventos cardiovasculares que los dipper. Más recientemente, Staessen y cols.⁵¹, resumiendo los resultados del ensayo clínico Syst-Eur en el que el nitrendipino se administró por la noche, reportaron que los pacientes no-dipper tuvieron mayor incidencia de ictus e infarto de miocardio que los pacientes que mantenían un patrón dipper después del tratamiento. Los resultados de este estudio también sugirieron que el mejor predictor de riesgo fue la media nocturna de la PA. La última valoración de los datos del estudio Ohasama indicaron que, después de un periodo de seguimiento medio de 9,2 años, una pérdida del 5% en el descenso de la media nocturna de la PAS en pacientes hipertensos estuvo asociada con un aumento del 31% en el riesgo de mortalidad cardiovascular¹⁸⁷. Y lo que es más importante, el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de los pacientes

hipertensos dipper (2,37) fue similar al de los sujetos normotensos no-dipper (2,16)¹⁸⁷.

La posible reducción de riesgo cardiovascular asociada a la normalización del patrón circadiano de la PA (convertir un no-dipper en dipper) no ha podido ser claramente demostrada hasta el momento. Aparte de los resultados del estudio Syst-Eur mencionado antes⁵¹, los resultados de un subestudio del ensayo HOPE (Heart Outcomes Prevention Trial) en el que los pacientes fueron evaluados con MAPA, indicaron una significativa reducción de la PA durante las horas de descanso nocturno¹⁸². Los autores concluyeron que los efectos beneficiosos sobre la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en el estudio HOPE podrían estar relacionados con el aumento del 8% en la relación de medias diurna/nocturna de la PA observada después de la administración de ramipril por la noche.

De forma similar, el patrón de variación circadiano de PA claramente alterado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica (predominantemente no-dipper) sólo se normalizó cuando se administró isradipino en la tarde, pero no cuando se administró en la mañana¹⁸³. Este nuevo estudio, sin embargo, no proporcionó evidencias en cuanto a la posible modificación de riesgo cardiovascular, debido al corto periodo de tratamiento (4 semanas).

En nuestro estudio, debido al reducido tiempo de intervención, tampoco se evaluaron posibles marcadores de riesgo, aspecto que deberá ser investigado prospectivamente. En cualquier caso, las guías internacionales recientes para tratamiento de hipertensión proporcionan valores de referencia para las medias diurna y nocturna de la PA medida mediante MAPA^{6,220,221}. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con PA controlada siguiendo estrictos criterios de MAPA aumentó del 1 al 34% ($P < 0,001$) cuando un fármaco se administró a la hora de acostarse.

La definición de hipertensión nocturna y el concepto de patrón no-dipper han sido criticados con frecuencia debido a la imposibilidad de reproducir en el tiempo la clasificación de pacientes como dipper o no-dipper¹⁰⁸. Esto es consecuencia en parte de que la mayoría de los estudios se han basado en registros de 24 horas. Las ventajas de la monitorización de PA durante 48 horas, en comparación con el periodo de registro de 24 horas más habitual, en términos de reproducibilidad de los resultados y de la clasificación de pacientes no-dipper ha sido demostrada previamente^{108,112,217}. La incertidumbre en la clasificación de un paciente como dipper se puede reducir del 42% a sólo un 6% extendiendo la monitorización de 24 a 48 horas¹¹². Esto se debe a que la estimación de los valores medios diurno y nocturno de la PA depende más de la duración de la MAPA que de la frecuencia de muestreo²⁴³.

Los resultados de la **Figura 3.14** indican además que, cuando un fármaco se administra antes de acostarse, pero no cuando los tres fármacos se administran a la hora de levantarse, se produce un descenso significativo en la PD ambulatoria. Resultados previos concluyeron que la hipertensión resistente real se caracteriza por una elevación significativa en PD en comparación con la hipertensión resistente de bata blanca²¹⁵. La elevación en PD ha sido reconocida como un marcador independiente de riesgo cardiovascular, principalmente de infarto de miocardio, insuficiencia coronaria congestiva, y muerte cardiovascular²⁴⁴⁻²⁵⁰. El valor predictivo de la PD está influenciado tanto por el aumento en PAS como por el descenso en PAD. Estudios epidemiológicos previos han demostrado que la mortalidad cardiovascular está correlacionada positivamente con el nivel de PAS²⁵¹. Sin embargo, para un valor dado de PAS, la mortalidad cardiovascular es mayor cuando la PAD disminuye²⁵¹. Por ello, la medida de la PD puede ayudar en la valoración del riesgo individual y en la elección del esquema terapéutico. El beneficio potencial en términos de reducción global de riesgo asociado a la disminución de la PD ambulatoria debida a la cronoterapia en pacientes con hipertensión resistente deberá ser investigada prospectivamente.

Las diferencias en la cinética de los fármacos antihipertensivos en función de su hora de administración (es decir, cronofarmacocinética) son bien conocidas^{165,252,253}. Las diferencias clínicamente relevantes tanto en efectos beneficiosos como en efectos secundarios de los antihipertensivos dependientes de su hora de administración (cronofarmacodinámica) también han sido descritas²⁵⁴. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios publicados acerca de la eficacia terapéutica obtenida con fármacos antihipertensivos, la posible modificación de sus propiedades farmacológicas en relación a la hora del día de su administración ha sido un aspecto poco investigado^{253,255}.

En el presente estudio, aparte del cambio en la hora de administración de un fármaco en uno de los grupos de tratamiento, básicamente procedimos a intercambiar un antagonista del calcio no dihidropiridínico (bloqueante de los canales del calcio-BCC) y un α -bloqueante adrenérgico. Aunque no todos los BCC presentan cambios en eficacia en función de su hora de administración²⁵⁵, ya hemos mencionado que la dosis vespertina de isradipino en pacientes con insuficiencia renal crónica se asoció a una mayor eficacia sobre la PAS y PAD nocturnas, de forma que el patrón no-dipper de PA en esos pacientes sólo se normalizó después de la administración de isradipino por la tarde, pero no por la mañana¹⁸³.

En otro estudio reciente, la administración a la hora de acostarse de una dosis máxima de 60 mg/día de nifedipino GITS, en pacientes previamente no controlados con 30 mg/día del mismo fármaco, duplicó la eficacia terapéutica y el grado de control de la misma dosis alta administrada a la hora de levantarse²⁵⁶.

Por otra parte, el bloqueo α -adrenérgico reduce la resistencia periférica de forma más efectiva a primeras horas de la mañana que a otras horas del día¹⁷⁵. Así, una dosis única nocturna de doxazosina reduce la PAS y PAD a lo largo de las 24 horas, pero su mayor efecto se produce a primeras horas de la

mañana¹⁷⁶. Un estudio reciente sobre los efectos dependientes de la hora de administración de la nueva formulación GITS de doxazosina evaluó 91 pacientes con hipertensión arterial esencial grado 1-2 aleatoriamente asignados a recibir 4 mg/día del fármaco bien a la hora de levantarse o a la hora de acostarse¹⁸⁶. Después de 3 meses de administración de doxazosina GITS a la hora de levantarse, la reducción de PA no fue estadísticamente significativa, principalmente debido a la ausencia de cobertura terapéutica durante las horas de descanso nocturno. La reducción de PA se duplicó cuando la doxazosina GITS se administró a la hora de acostarse. Esta reducción de PA fue similar tanto durante las horas de actividad diurna como durante las horas de descanso nocturno, mostrándose una cobertura terapéutica durante la práctica totalidad de las 24 horas del día tanto si se utiliza la doxazosina en monoterapia como en terapia combinada¹⁸⁶.

Desafortunadamente no se han publicado estudios sobre la eficacia dependiente de la hora de administración de otros fármacos antihipertensivos en terapia combinada. En cualquier caso, los resultados del presente estudio indican que la aproximación cronoterapéutica mejora el grado de control de los pacientes con hipertensión resistente, al tiempo que permite en un alto porcentaje la reversión del patrón no-dipper, característico de la mayoría de los pacientes con hipertensión resistente y claramente asociado a un mayor riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES

1. En la hipertensión arterial resistente o refractaria, tener en cuenta la hora de tratamiento en relación al ciclo de actividad y descanso de cada sujeto, puede ser más importante en el control del paciente y en el modelado adecuado del perfil circadiano de la PA que el cambio en la combinación terapéutica.
2. La HTAR se asocia a una alta prevalencia de un perfil no-dipper.
3. Los efectos beneficiosos del nuevo esquema terapéutico consistente en administrar un fármaco a la hora de acostarse son significativamente mayores en la media nocturna que en la media diurna de la PA.
4. Cuando un fármaco se administra antes de acostarse, pero no cuando los tres fármacos se administran a la hora de levantarse, se produce un descenso significativo en la PD ambulatoria.
5. La cronoterapia mejora el grado de control de los pacientes con hipertensión resistente, al tiempo que permite en un alto porcentaje la reversión del patrón no-dipper, característico de la mayoría de los pacientes con hipertensión resistente y claramente asociado a un mayor riesgo cardiovascular.
6. La cronoterapia puede ofrecer protección en el incremento matutino de la PA en pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HTAR).
7. La cronoterapia aporta nuevas evidencias en el tratamiento individualizado de la hipertensión arterial (HTA), en función del perfil circadiano de PA de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, Sorlie P. Some factors affecting morbidity and mortality in hypertension. The Framingham Study. *Milbank Memorial Fund Q* 1969; 47: 116-142.
- [2] Weber MA, Drayer JI, Brewer DD. Repetitive blood pressure measurements: clinical issues, techniques, and data analysis. In: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF, eds. *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering*. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff, 1987; 270-277. (NATO ASI series; series E: Applied Sciences, no 120).
- [3] Otsuka K, Cornélissen G, Aslanian N, Helou B, Watanabe H, Holte JE, Halberg F. Circadian period of human blood pressure and heart rate in clinical health under ordinary conditions. *Proc 2nd Ann IEEE Symp Computer-Based Medical Systems*. Minneapolis, MN, June 26-27, 1989; 206-213.
- [4] Halberg F, Cornélissen G, Jinyi W, Zachariah PK. Chronopharmacologic individualized and group assessment of outcomes in antihypertensive drug trials. *Proc 2nd Ann IEEE Symp Computer-Based Medical Systems*. Minneapolis, MN, June 26-27, 1989; 253-259.
- [5] Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin: Springer-Verlag, 1992; 418-427.
- [6] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ, and the National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2571.

- [7] Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011-1053.
- [8] Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white-coat hypertension?. *JAMA.* 1988; 259: 225-228.
- [9] Halberg E, Delmore P, Finch M, Cornélissen G, Halberg F. Chronobiologic assessment of deviant human blood pressure: An invitation for improvements. In: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ, eds. *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A.* New York: Wiley-Liss, 1990; 305-318. A
- [10] Wilcox J. Observer factors in the measurement of blood pressure. *Nursing Res.* 1961; 10: 4-17.
- [11] Patterson HR. Sources of error in recording the blood pressure of patients with hypertension in general practice. *BMJ.* 1984; 289: 1661-1664.
- [12] Cornélissen G. Instrumentation and data analysis methods needed for blood pressure monitoring in chronobiology. In: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF, eds. *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering.* Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff, NATO ASI Series No 120; 1987: 241-261.
- [13] Sassano P, Chatellier G, Corvol P, Ménard J. Influence of observer's expectation on the placebo effect in blood pressure trials. *Curr Ther Res.* 1987; 41: 305-312.
- [14] O'Brien E, O'Malley K. Techniques for measuring blood pressure and their interpretation. In: Birkenhagen WH, ed. *Practical Management of Hypertension.* Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1990: 1-24.

- [15] O'Brien E, O'Malley K. Clinical blood pressure measurement. In: Robertson JIS, ed. *Clinical Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1992: 14-50.
- [16] Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W, and the Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 319-331. A
- [17] Sica DA, Wilson DK. Sodium, potassium, the sympathetic nervous system, and the renin-angiotensin system: Impact on the circadian variability in blood pressure. In: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 171-190.
- [18] Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet*. 1978; 1: 795-797.
- [19] Baumgart P. Circadian rhythm of blood pressure: Internal and external triggers. *Chronobiol Int*. 1991; 8: 444-450.
- [20] Cornélissen G, Haus E, Halberg F. Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1992: 428-452.
- [21] James GD, Pickering TG. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure. *Am J Hypertens*. 1993; 6: 170S-173S.
- [22] O'Brien E, Atkins N, O'Malley K. Defining normal ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1993; 6: 201S-206S. A
- [23] Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995; 25: 305-313.

- [24] Portaluppi F, Smolensky MH, eds. Time-Dependent and Control of Arterial Blood Pressure. *Ann NY Acad Sci.* 1996; 783: 1-342.
- [25] Hermida RC. Time-qualified reference values for 24h ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 1999; 4: 137-147.
- [26] Portaluppi F, Smolensky MH. Circadian rhythm and environmental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. In: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics.* Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 79-118.
- [27] Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, Zannad F, Genes N, Elkik F, Menard J: Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 644-652.
- [28] Velasco Suárez AR, García Alonso M, Fernández Sánchez I, Tuero Fernández R, López Fernández V, Herrera Pérez del Villar J: Estado de calibración de los esfigmomanómetros en los centros de salud de Oviedo. *Hipertensión* 1997; 14: 267-270.
- [29] O'Brien E, Petri J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, Jamieson M, Altman D, Bland M, Atkins N: The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619.
- [30] O'Brien E, Petri J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, Altman D, Bland M, Cotas A, Atkins N: Short report: an outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993; 11: 677-679.
- [31] O'Brien E: Automated blood pressure measurement: state of the market in 1998 and need for an international validation protocol for blood pressure measuring devices. *Blood Pressure Monitoring* 1998; 3: 205-211.

- [32] Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S: Increase blood pressure reproducibility by repeated semiautomatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypert* 1994; 12: 469-463.
- [33] División JA, Puras A, Sanchís C, Artigao LM, López Abril J, López de Coca E y cols: Estudio comparativo de las automedidas domiciliarias con la medida de la presión arterial en la consulta y la monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Aten Primaria* 2001; 27: 299-307.
- [34] Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Mountokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed?. *J Hypertens*. 1998; 16: 725-731.
- [35] Mengden T, Chamontin B, Phong Chau N, Palma JL, Chanudet X. User procedure for self-measurement of blood pressure. *Blood Press Monit*. 2000; 5: 111-129.
- [36] Staessen JA, Thijs L, and the participants of the First International Consensus Conference on Blood Pressure Self-Measurement. Development of diagnostic thresholds for automated self-measurement of blood pressure in adults. *Blood Press Monit*. 2000; 5: 101-109.
- [37] Mancia G, Frattola A, Ulian L, Santuociu C, Parati G. Blood pressures other than the one in the clinic. *Blood Press*. 1997; 6(suppl 2): 81-85.
- [38] Mancia G, O'Brien E, Imai Y, Redón J. Task Force II: Ambulatory blood pressure monitoring in population studies. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 295-301.
- [39] White WB, Asmar R, Imai Y, Mansoor GA, Padfield P, Thijs L, Waeber B. Task Force VI: Self-monitoring of the blood pressure. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 343-351.
- [40] Celis H, Staessen JA. Circadian variation of the blood pressure in the population at large. In: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in*

Cardiovascular Medicine and Therapeutics. Totoya, NJ: Humana Press, 2000: 139-158.

- [41] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Alonso I, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 2000; 36: 149-158. A
- [42] Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mancia G. Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl*. 1990; 8: S33-S38.
- [43] Pickering TG. White coat hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven Press, 1995; 1913-1927.
- [44] Parati G, Redón J. Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens*. 2000; 18: 379-382.
- [45] Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983; 249: 2792-2798.
- [46] Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 51: 93-98.
- [47] Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens* 1989; 7(suppl 3): s3-s10.
- [48] White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J*. 1989; 118: 782-795.
- [49] Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G.

Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 793-801.

- [50] Redón J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31: 712-718.
- [51] Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282: 539-546. B
- [52] Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. Task Force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 303-317.
- [53] Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000; 35: 844-851.
- [54] Coats AJ. Benefits of ambulatory blood pressure monitoring in the design of antihypertensive drug trials. *Blood Press Monit*. 1996; 1: 157-160.
- [55] Mallion JM, Baguet JP, Siché JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 1999; 17: 585-595.
- [56] Mancia G, Omboni S, Parati G, Sega R, Trazzi S. Ambulatory blood pressure monitoring in the design of studies on antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens*. 1993; 6: 233S-235S.
- [57] Waeber B, Brunner HR. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit*. 1999; 4: 263-266.

- [58] Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966; 34: 279-298.
- [59] O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* (letter). 1988; 13: 397.
- [60] Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension. *Lancet*. 1996; 348: 1444-1445. B
- [61] Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996; 1: 3-11. A
- [62] Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10 year follow-up study. *Circulation*. 1998; 98: 1892-1897.
- [63] Pickering TG, James GD. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens*. 1994; 12(suppl 8): S29-S33.
- [64] Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit*. 1996; 1: 251-254.
- [65] Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens*. 1997; 15: 357-364.

- [66] Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference value for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criteria. The Ohasama Study. *Hypertension*. 1998; 32: 255-259.
- [67] Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med*. 1993; 118: 833-837.
- [68] White WB, Daragiati C, Mansoor GA, McCabe EJ. The management and follow-up of patients with white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1996; 1(suppl 2): S33-S36.
- [69] Mansoor GA, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis*. 1997; 30: 591-605.
- [70] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997; 350: 757-764.
- [71] Pickering TG. *Ambulatory monitoring and blood pressure variability*. London: Science Press, 1991.
- [72] Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2002; 19: 461-481. A
- [73] Sothorn RB, Vesely DL, Kanabrocki EL, Hermida RC, Bremner FW, Third JLHC, Boles MA, Nemchausky BM, Olwin JH, Scheving LE. Temporal (circadian) and functional relationship between atrial natriuretic peptides and blood pressure. *Chronobiol Int*. 1995; 12: 106-120.

- [74] Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J. Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies. *Clin Sci Mol Med.* 1976; 51: 687s-689s.
- [75] Beilin LJ, Deacon J, Michael CA, Vandongen R, Lalor CM, Barden AE, Davidson L, Rouse I. Diurnal rhythms of blood pressure, plasma renin activity, angiotensin II and catecholamines in normotensive and hypertensive pregnancies. *Clin Exp Hypertens B.* 1983; 2: 271-93.
- [76] Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H. Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 393-399.
- [77] Benedetto C, Zonca M, Marozio L, Dolco C, Carandente F, Massobrio M. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 503-510.
- [78] Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Iglesias M. Circadian blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension.* 1997; 30: 603-610.
- [79] Schalekamp MA, Man in 't Veld AJ, Wenting GJ. What regulates whole body autoregulation. *J Hypertens.* 1985; 3: 97-108.
- [80] Shaw DB, Knapp MS, Davies DH. Variations in blood pressure in hypertensives during sleep. *Lancet.* 1963; 1: 797-798.
- [81] Littler WA, Honour AH. Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram in unrestricted patients before and after removal of a pheochromocytoma. *Am J Med.* 1979; 53: 441-449.
- [82] Imai Y, Abe K, Sasakei S, Minami N, Nihei M, Munakata M, Murakami O, Matsue K, Sekino H, Miura Y, Yoshinaga K. Altered circadian blood

- pressure rhythm in patients with Cushing's syndrome. *Hypertension*. 1988; 12: 11-19.
- [83] Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation*. 1983; 68: 477-483.
- [84] Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 528-536.
- [85] Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1992; 123: 1307-1311.
- [86] Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1988; 1: 117S-120S.
- [87] Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*. 1990; 16: 692-699.
- [88] 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*. 1992; 10: 875-878.
- [89] Sander D, Klingelhöfer J. Changes in circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke*. 1994; 25: 1730-1737.
- [90] Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation in blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1991; 22: 603-608.

- [91] Otsuka A, Mikami H, Katahira K, Nakamoto Y, Minamitani K, Imaoka M, Nishide M, Ogihara T. Absence of nocturnal fall in blood pressure in elderly persons with Alzheimer-type dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1990; 38: 973-978.
- [92] Tominaga M, Tsuchihashi T, Kinoshita H, Abe I, Fujishima M. Disparate circadian variations of blood pressure and body temperature in bedridden elderly patients with cerebral atrophy. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 773-781.
- [93] Franklin SS, Sowers JR, Batzdorf U. Relationship between arterial blood pressure and plasma norepinephrine levels in a patient with neurogenic hypertension. *Am J Med.* 1986; 81: 1105-1107.
- [94] Portaluppi F, Cortelli P, Avoni P, Vergnani L, Contin E, Maltoni P, Pavani A, Sforza E, degli Uberti EC, Gambetti P. Diurnal blood pressure variation and hormonal correlates in fatal familial insomnia. *Hypertension.* 1994; 23: 569-576.
- [95] Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB. Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assessment of autonomic function. *Diabet Med.* 1989; 6: 579-585.
- [96] Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 1-7.
- [97] Wiegmann TB, Herron KG, Chonko AM, Mac Dougall ML, Moore WV. Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type I diabetes mellitus. *Diabetes.* 1990; 39: 1556-1560.
- [98] Rutter MK, McComb JM, Forster J, Brady S, Marshall SM. Increased left ventricular mass index and nocturnal systolic blood pressure in patients

with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med.* 2000; 17: 321-325.

- [99] Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Pannone A, Barini A, Gambardella S, Menzinger G. Factors determining the 24-h blood pressure profile in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Hum Hypertens.* 2001; 15: 239-246.
- [100] Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmonds FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med.* 1976; 85: 714-719.
- [101] Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV, Lohmann FW. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest.* 1997; 112: 1253-1258.
- [102] Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 887-892.
- [103] Fallo F, Fanelli G, Cipolla A, Betterle C, Boscaro M, Sonino N. 24-hour blood pressure profile in Addison's disease. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 1105-1109.
- [104] Kastrup J, Wroblewski H, Sindrup J, Rolighed Christensen H, Wiinberg N. Diurnal blood pressure profile in patients with severe congestive heart failure: dippers and non-dippers. *Scan J Clin Lab Invest.* 1993; 53: 577-583.
- [105] Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplat H, Klein W. "Non-dipping" related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca.* 1994; 21: 86-89.
- [106] Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage?. *J Hypertens.* 1997; 15: 969-978.

- [107] Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorigo A, Bianchi A, Goubadia I, Carmenini G. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2000; 139: 529-536.
- [108] Mochizuki Y, Okutani M, Dongfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, Mochizuki S, Umetani K, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 403-409.
- [109] Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens.* 1998; 16: 733-738.
- [110] Van der Steen MS, Lenders JW, Graafsma SJ, den Arend J, Thien T. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in daily practice. *J Hum Hypertens.* 1999; 13: 303-308.
- [111] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Diferencias en presión arterial entre días consecutivos de monitorización ambulatoria en pacientes hipertensos: El "efecto MAPA". *Med Clin (Barc).* 2002; 118: 521-528. B
- [112] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Ruilope LM, López JE. Evaluation of the extent and duration of the "ABPM effect" in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 710-717. D
- [113] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients. Advanced cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension.* 1996; 27: 130-135.
- [114] Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke.* 1995; 26: 1373-1378.

- [115] Halberg F, Carandente F, Cornélissen G, Katinas GS. Glossary of Chronobiology. *Chronobiologia*. 1997; 4 (Sup. 1).
- [116] Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia*. 1979; 6: 305-323.
- [117] Bingham C, Arbogast B, Cornélissen G, Lee JK, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia*. 1982; 9: 397-439.
- [118] Hermida RC. Chronobiologic data analysis systems with emphasis in chronotherapeutic marker rhythmometry and chronoepidemiologic risk assessment. In: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF, eds. *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering*. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff, NATO ASI Series No 120; 1987: 88-119.
- [119] Fernández JR, Hermida RC. Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int*. 1998; 15: 191-204.
- [120] Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F. Predictive value of blood pressure dipping and swinging with regard to vascular risk. *Clin Drug Invest*. 1996; 11-20-31.
- [121] Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Rey A, Rodríguez-Cervilla J, Fernández-Lorenzo JR, Fraga JM. Neonatal cardiovascular dynamics in relation to matroclinous and patroclinous history of high blood pressure. *Chronobiol Int*. 1993; 10: 214-223.
- [122] Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Fraga JM. Hardware-software approach for neonatal cardiovascular risk estimation. *Biomed Instrum Technol*. 1994; 28: 43-51.
- [123] Croppi E, Livi R, Scarpelli L, Romano S, de Leonardis V, Cagnoni M, Scarpelli PT. Chronobiologically assessed blood pressure (BP) and left ventricular wall thickness in children with and without a family history of

high blood pressure. En: Tarquini B, Vergassola R, eds. *Social Diseases and Chronobiology*. Bologna, Italy: Esculapio; 1986; 55-56.

[124]Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M. High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. II. Circadian blood pressure variability in healthy and hypertensive pregnant women. *J Perinatal Med* 1997; 25: 153-167. A

[125]Majahalme S, Turjanmaa V, Weder AB, Lu H, Tuomisto MT, Uusitalo A. Blood pressure level and variability in the prediction of blood pressure after 5-year follow-up. *Hypertension*. 1996; 28: 725-731.

[126]Degaute JP, Van de Borne P, Kerkhofs M, Dramaix M, Linkowski P. Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep?. *J Hypertens*. 1992; 10: 879-885.

[127]Musso NR, Vergassola C, Barone C, Lotti G. Ambulatory blood pressure monitoring: how reproducible is it?. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 936-939.

[128]Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring: test reproducibility and its implications. *Blood Press Monit*. 1998; 3: 221-225.

[129]Conway J, Johnston J, Coats A, Somers V, Sleight P. The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracy and to reduce the number of subjects in clinical trials of antihypertensive agents. *J Hypertens*. 1988; 6: 111-116.

[130]Hermida RC, Fernández JR, Mojón A, Ayala DE. Reproducibility of the hyperbaric index as a measure of blood pressure excess. *Hypertension*. 2000; 35: 118-125. B

[131]White WB. Advances in ambulatory blood pressure monitoring for the evaluation of antihypertensive therapy in research and practice. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 273-298. A

- [132] White WB. The evaluation of antihypertensive therapy using 24-h ambulatory monitoring technology. *Blood Press Monit.* 2000; 5 (suppl 2): S13-S17. B
- [133] James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average, ambulatory, home, and clinical pressures. *Hypertension.* 1988; 11: 545-549.
- [134] Mansoor GA, McCabe EJ, White WB. Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *J Hypertens.* 1994; 12: 703-708.
- [135] Ocón J, Ibeas J. Ritmo nictameral de la presión arterial. *Nefrología* 2002; 23 (Supl 3): 27-38.
- [136] 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.
- [137] O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension as defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press.* 1995; 4: 266-282.
- [138] Tamura K, Ishii H, Mukaiyama S, Halberg F. Clinical significance of ABPM over 48h rather than 24h. *The Statistician.* 1990; 39: 301-306.
- [139] Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Ayala DE. Computer-based medical system for the computation of blood pressure excess in the diagnosis of hypertension. *Biomed Instrum Technol.* 1996; 30: 267-283.
- [140] Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJS, De Swiet M, Redman CWG. Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia?. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100: 914-919.

- [141]Hermida RC, Ayala DE. Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. *Hypertension*. 1997; 30: 1531-1537.
- [142]Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MRN. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae?. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104: 356-362.
- [143]Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM. Blood pressure load-a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1085-1091.
- [144]Hermida RC, Ayala DE. Evaluation of the blood pressure load in the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension*. 2001; 38: 723-729.
- [145]Halberg F, Ahlgren A, Haus E. Circadian systolic and diastolic hyperbaric indices of high school and college students. *Chronobiologia*. 1984; 11: 299-309.
- [146]Halberg F, Bakken E, Cornélissen G, Halberg J, Halberg E, Jinyi W, Sánchez de la Peña S, Delmore P, Tarquini B. Chronobiologic blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron. In: Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds. *Blood Pressure Measurements*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1990: 297-326. B
- [147]Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. IV. Early detection of gestational hypertension and preeclampsia by the computation of a hyperbaric index. *J Perinatal Med* 1997; 25: 254-273. B
- [148]Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M. Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 1998; 31: 83-89.

-
- [149] Saito Y, Mukaiyama S, Ishii H, Komaya T, Tamura K. Clinical evaluation of chronobiological blood pressure data validated by echocardiogram. En: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ, eds. *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A*. New York: Wiley-Liss; 1990: 319-324.
- [150] Aschoff J. *Circadian Clocks*. Ámsterdam: North-Holland Publ. Comp., 1963.
- [151] Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melongaster*. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112.
- [152] Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *drosophila*. *Nature* 1984; 312:752.
- [153] Rensing L. Genetics and molecular biology of circadian clocks. En: Redfern P, Lemmer B (eds). *Handbook of Pharmacology, Vol 125: Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg-Nueva York: Springer, 55-77; 1997.
- [154] Tolkein JRR. Molecular biology of circadian pacemaker systems. En: Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ (eds). *Chronobiology-Biological Timekeeping*. Sunderland, Mass., (EE.UU.): Sinauer Assoc., 213-253; 2004.
- [155] Bjarnason GA, Jordan RCK, Word PA, Li Q, Lincoln DW, Sothorn RB, Hrushesky WJM, Ben-David Y. Circadian expresión of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific celicycle phases. *Am J Pathol* 2001; 158: 1793.
- [156] Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian gene expresion in liver and Heart. *Nature* 2002; 417: 78-83.
- [157] Aschoff J. Gesetzmäßigkeiten der biologischen Tagesperiodik. *Dtsch Med Wochenschr* 1963; 88: 1930.

- [158] Minors DS, Waterhouse JM. Circadian Rhythms and the Human Wright. Bristol-London-Boston: Wright; 1981.
- [159] Reinberg A, Smolensky MH (eds). Biological Rhythms and Medicine. Nueva York-Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 1983.
- [160] Lemmer B (ed). Chronopharmacology – Cellular and Biochemical Interactions. Nueva York: Basel, Marcel Dekker; 1989.
- [161] Lemmer B. Circadian rhythm in blood pressure: Signal transduction, regulatory mechanisms and cardiovascular medication. In: Lemmer B (ed) From the Biological Clock to Chronopharmacology. Stuttgart: Medpharm Publ: 91-117; 1996.
- [162] Lemmer B. Chronopharmakologie – Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 3ª ed; 2004.
- [163] Willich SN, Muller JE. Triggering of acute coronary syndromes. Dordrecht (Países Bajos): Kluwer Academic Publ.; 1996.
- [164] Lemmer B, Witte K. Chronopharmacological aspects of coronary heart disease. En: Willich SN, Muller JE (eds). Triggering of acute coronary heart disease – implications for prevention. Dordrecht (Países Bajos): Kluwer, 295-308; 1996.
- [165] Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: Redfern P, Lemmer B, eds. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 1997; 251-297.
- [166] Lemmer B, Witte K. Biologische Rhythmen und kardiovaskuläre Erkrankungen. Bremen: Uni-Med, 2000.
- [167] Reinberg A, Smolensky M. Circadian changes of drug disposition in man. *J Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 401-420.

- [168]Bruguerolle B, Lemmer B. Recent advances in chronopharmacokinetics: methodological problems. *Life Sci* 1993; 52: 1809-1824.
- [169]Lemmer B, Bruguerolle B. Chronopharmacokinetics – are they clinically relevant? *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 419-427.
- [170]Lemmer B. Differential effects of antihypertensive drugs on circadian rhythm in blood pressure from the chronobiological point of view. *Blood Pressure Monit* 1996; 1: 161-169.
- [171]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
- [172]Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercery I, Schroder R: Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior betaadrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 80: 1315-1322, 1989.
- [173]Redón J, Roca-Cusachs, Mora-Maciá J: Resultados preliminares del estudio ACAMPA. En: Incremento matutino de la presión arterial. Mora-Maciá J, González Juanatey JR, Redón J, Roca-Cusachs A, Lahera V, Poch E, eds. Barcelona: CEGE Creaciones Gráficas, S.A., p 131-144, 2000.
- [174]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.
- [175]Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA: Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991; 325: 986-990.
- [176]Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P for the Hipertensión and Lipid Trial Study Group: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 7: 844-847, 1994.

- [177]Smith David HG: Pharmacology of cardiovascular chronotherapy agents. *Am J Hypertens* 2001; 14: 296S-301S.
- [178]Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M. Influence of aspirin usage on blood pressure. Dose and administration-time dependencies. *Chronobiol Int* 1997; 14: 619-637.
- [179]Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Fernández JR, Mojón A, Domínguez MJ, Covelo M. Administration-time dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 1259-1267.
- [180]Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 2003; 41: 651-656.
- [181]Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, Fernández JR. Further evidence of the administration-time dependent effects of low-dose aspirin on blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21 Supl 4: S269.
- [182]Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Östergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. A HOPE substudy. *Hypertension*. 2001; 38: e28-e32.
- [183]Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, degli Uberti EC, Fersini C. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 1995; 8: 719-726.
- [184]Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Mojón A, López JE. Administration-time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42: 283-290.
- [185]Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, Fernández JR, López JE. Administration-time dependent effects of

- doxazosin GITS on blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21 Supl 4: S182.
- [186]Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Fontao MJ, López JE. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004; 21: 469-484.
- [187]Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; 20: 2183-2189.
- [188]Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *New Engl J Med*. 1992; 327: 543-547.
- [189]Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1786-92.
- [190]Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11 (3 Pt 2): 1171-5.
- [191]Swales JD, Bing RF, Heagerty A, Pohl JE, Russell GI, Thuroton H. Treatment of refractory hypertension. *Lancet* 1982; 1: 894-6.
- [192]Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. Truly refractory disease is rarely found in a properly conducted workup. *Postgrad Med* 2000; 107: 57-60, 63-4, 67-8, 70.
- [193]Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N Engl J Med* 1972; 286: 861-6.

- [194] Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED, Gifford RV Jr, Hoffman GC. Plasma volume and chronic hypertension. Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1970; 125: 835-42.
- [195] Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hipertensión* 1988; 11: 1167-70.
- [196] Nicholson JP, Resnick LM, Laragh JH. The antihypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intake. *Ann Intern Med* 1987; 107: 329-34.
- [197] Gifford RW Jr, Tarazi RC. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1978; 88: 661-5.
- [198] Finnerty FA Jr, Davidov M, Mroczek WJ, Gavrilovich L. Influence of extracellular fluid volume on response to antihypertensive drugs. *Circ Res* 1970; 27: 71-82.
- [199] Meredith PA, Elliott HL. Concentration-effect relationships and implications for trough-to-peak ratio. *Am J Hypertens* 1996; 9: 66S-70S.
- [200] Menard J, Bellet M, Brunner HR. Clinical development of antihypertensive drugs: Can we perform better? En: Laragh JH, Brenner HR editores. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York: Raven; 1990. p. 2331-50.
- [201] Frishman WH, Bryzinski BS, Coulson LR, De Quattro VL, Vlachakis ND, Mroczek WJ, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1461-8. Erratum appears in *Arch Intern Med* 1995; 155: 709.
- [202] Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-78.

- [203] Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 431-5.
- [204] Gifford RW Jr. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: II 101-5.
- [205] Isaksson H, Ostergren J. Prognosis in therapy-resistant hypertension. *J Int Med*. 1994; 236: 643-649.
- [206] Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19: 2063-2070.
- [207] Hernández del Rey R, Armanio P, Martín M, Sánchez P, Cárdenas P, Pardell H. Target organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white coat effect. *Blood Press Monit*. 1998; 3: 331-337.
- [208] Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew WM. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med*. 1989; 298: 361-365.
- [209] Mazza A, Della Rocca F, Casaglia E, Pessina C. When hypertension is resistant ...we think it over. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 578-579.
- [210] Anderson GH, Blakeman N, Streeten DHP. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994; 12: 609-615.
- [211] Myers MG, Reeves RA. White-coat phenomenon in patients receiving antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 844-849.

- [212] Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucci A, Gioacchino MD, Cuccurullo F. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 1302-1307.
- [213] Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant?. *Am J Hypertens*. 2001; 14: 1263-1269.
- [214] Veglio F, Rabbia F, Riva P, Martini G, Genova GC, Lilan A, Paglieri C, Carra R, Chiandissi L. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2001; 23: 203-211.
- [215] Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Pres Monit*. 2003; 8: 181-185.
- [216] Pickering TG. Blood pressure monitoring outside the office for evaluation of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11 (suppl II): 96-100.
- [217] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, López JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and nondipper hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002; 20: 1097-1104. C
- [218] Cugini P. The treatability of refractory or resistant hypertension by personalized antihypertensive chronotherapy based on ambulatory monitoring of the arterial pressure. *Recenti Prog Med*. 1996; 87: 51-57.
- [219] Cugini P. Compliance and the chronotherapy of refractory arterial hypertension. *Recenti Prog Med*. 1997; 88: 463-469.
- [220] Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. *Hypertension*. 2005; 45: 142-161.

-
- [221] O'Brien A, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21: 821-848.
- [222] Smith DH, Neutel JM, Lacourciere Y, Kempthorne-Rawson J. Prospective, randomized, open-label, blinded-endpoint (PROBE) designed trials yield the same results as double-blind, placebo-controlled trials with respect to ABPM measurements. *J Hypertens*. 2003; 21: 1291-1298.
- [223] Anwar YA, Giacco S, McCabe EJ, Tendler BE, White WB. Evaluation of the efficacy of the Omron HEM-737 Intellisense device for use on adults according to the recommendations of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit*. 1998; 3: 261-265.
- [224] Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10-1992. Arlington, Va: AAMI; 1993: 40.
- [225] O'Brien E, Petrie J, Littler WA, De Swiet M, Padfield PL, Altman D, Bland M, Coats A, Atkins N. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1993; 11 (suppl 2): S43-S63. B
- [226] O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens*. 1991; 9 (suppl 5): S25-S31.
- [227] Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Circadian time-qualified tolerance intervals for ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Chronobiol Int*. 2004; 21: 149-170.

- [228] Van Egeren LF. Monitoring activity and blood pressure. *J Hypertens.* 1991; 9 (suppl 8): S25-S27.
- [229] Gretler DD, Carlson GF, Montano AV, Murphy MB. Diurnal blood pressure variability and physical activity measured electronically and by diary. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 127-133.
- [230] Steward MJ, Brown H, Padfield PL. Can simultaneous ambulatory blood pressure and activity monitoring improve the definition of blood pressure?. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 174S-178S.
- [231] Mansoor GA, White WB, McCabe EJ, Giacco S. The relationship of electronically monitored physical activity to blood pressure, heart rate, and the circadian blood pressure profile. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 262-267.
- [232] Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Vaa Hoof R, Amery A. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hypertens.* 1991; 9 (suppl 1): s13-s19.
- [233] Mojón A, Fernández JR, Hermida RC. Chronolab: An interactive software package for chronobiologic time series analysis written for the Macintosh™ computer. *Chronobiol Int.* 1992; 9: 403-412.
- [234] Fernández JR, Mojón A, Hermida RC. Comparison of parameters from rhythmometric models with multiple components on hybrid data. *Chronobiol. Int.* 2004; 21: 469-484.
- [235] Aickin M, Gensler H. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health.* 1996; 86: 726-728.
- [236] Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat.* 1979; 6: 65-70.

- [237] Okutani M, Komori S, Iwasaki H, Mochizuki Y, Kohno I, Mochizuki S, Ishii H, Ijiri H, Tamura K. What time is the "biologic zero hour" of circadian variability?. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 756-762.
- [238] Abitbol G, Reinberg A, Mechkouri M. Variability in the period of the blood pressure circadian rhythm in human beings. *Chronobiol Internat*. 1997; 14: 307-317.
- [239] Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, Fernández JR, López JE. Ambulatory blood pressure pattern in patients with resistant hypertension as a function of the circadian time of antihypertensive therapy. *J Hypertens*. 2004; 22 (suppl. 2): S161.
- [240] Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation*. 1990; 81:700-702.
- [241] Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit*. 1997; 2: 333-338.
- [242] 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*. 1995; 43: 382-387.
- [243] Hermida RC, Ayala DE. Sampling requirements for ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension in pregnancy. *Hypertension*. 2003; 42: 619-624.
- [244] Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*. 1989; 13: 392-400.
- [245] Madhavan S, Ooi WJ, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994; 23: 395-401.

- [246] Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JI, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997; 30: 1410-1415.
- [247] Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96: 308-315.
- [248] Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure. A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998; 32: 983-988.
- [249] Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2001; 14: 91-97.
- [250] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 103: 2579-2584.
- [251] Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, Girerd X, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard R, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1085-1089.
- [252] Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics: Applications to cardiovascular medicine. In: Deedwania PC, ed. *Circadian Rhythms of Cardiovascular Disorders*. Armonk, N.Y.: Futura Publishing Co., Inc, 1997; 173-206.
- [253] Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. Importance of timing of dosing. In: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000; 255-271.

- [254] Witte K, Lemmer B. Rhythms and pharmacodynamics. In: Redfern P, ed. *Chronotherapeutics*. London, England: Pharmaceutical Press, 2003; 111-126.
- [255] Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13: 501-505.
- [256] Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Covelo M, López JE. Efectos de la administración temporalizada de nifedipino GITS en monoterapia sobre la presión arterial ambulatoria en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Hipertensión Clínica*. 2004; 5:249.

ANEXO

ANEXO

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Las figuras y tablas relacionadas en el texto siguen una numeración con dos dígitos, reflejando el primer dígito el capítulo correspondiente e indicando el segundo dígito el número de orden correlativo, dentro del mismo capítulo.

FIGURAS

- Figura 1.1.** Tasas de episodios cardiovasculares en función de la presión arterial sistólica (PAS) diurna y nocturna. © Verdecchia y cols.⁶¹ Página 28
- Figura 1.2.** Tasas de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociada a los quintiles de presión arterial (PA) convencional obtenidas en el estudio prospectivo Ohasama (Japón). © Ohkubo y cols., 1997.⁶⁵ Página 29
- Figura 1.3.** Tasas de riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociada a los quintiles de presión arterial (PA) de 24 horas obtenidas en el estudio prospectivo Ohasama (Japón). © Ohkubo y cols., 1997.⁶⁵ Página 30
- Figura 1.4.** Algoritmo para el manejo diagnóstico y terapéutico de un paciente con hipertensión refractaria. © Gifford RW Jr, 1988²⁰⁴ Página 54
- Figura 2.1.** Definición de parámetros rítmicos obtenidos en el método de ajuste de componentes múltiples. Página 65
- Figura 3.1.** Variación circadiana de la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 77

- Figura 3.2.** Variación circadiana de la presión arterial media en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 78
- Figura 3.3.** Variación circadiana de la presión arterial diastólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 79
- Figura 3.4.** Variación circadiana de la presión arterial diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 80
- Figura 3.5.** Variación circadiana de la frecuencia cardiaca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 81
- Figura 3.6.** Variación circadiana de la actividad en la muñeca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 3 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse. Página 82
- Figura 3.7.** Variación circadiana de la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 83
- Figura 3.8.** Variación circadiana de la presión arterial media en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 84
- Figura 3.9.** Variación circadiana de la presión arterial diastólica en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 85
- Figura 3.10.** Variación circadiana de la presión arterial diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 86

Figura 3.11. Variación circadiana de la frecuencia cardiaca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 87

Figura 3.12. Variación circadiana de la actividad en la muñeca en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse. Página 88

Figura 3.13. Efectos sobre la PAS del cambio en la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión arterial refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica. Página 89

Figura 3.14. Efectos sobre la PAD del cambio en la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión arterial refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica. Página 89

Figura 3.15. Efectos sobre la relación de presión arterial diurna/nocturna (profundidad) del cambio en la hora de administración de un fármaco en pacientes con hipertensión arterial refractaria monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de la intervención terapéutica. Página 90

TABLAS

Tabla 1.1. Valor pronóstico de la presión arterial ambulatoria en la hipertensión refractaria. Página 31

Tabla 1.2. Presión arterial ambulatoria sistólica que implicaba el mismo riesgo que una presión arterial sistólica clínica de 160 mmHg en el ensayo Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) (n=415). Página 33

Tabla 1.3. Factores relacionados con la hipertensión arterial refractaria Página 51

Tabla 2.1. Características demográficas y analíticas de los pacientes investigados. Página 62

Tabla 3.1. Características de presión ambulatoria en los sujetos investigados. Página 74

