



## **Importancia de variabilidad de la presión arterial.**

### **Importance of blood pressure variability.**

**Dra. Damaris Hernández Veliz, Dra. Johanna Díaz Landeir, Dr. Jorge Enrique Aguiar Pérez, Dra. Isis Betancourt, Dr. Nizahel Estévez Álvarez, Dr. Amaury Flores Sánchez.**

#### **RESUMEN**

Se realizó una revisión actualizada sobre ritmo circadiano y patrones de variabilidad de la presión arterial (PA), factores involucrados y repercusión. Entre los cambios de la presión arterial definidos que inciden en la variabilidad se describe la marea hipertensiva matutina, caracterizada por mayor presión y variabilidad de la misma en las primeras horas de la mañana que en el resto del día, la hipertensión de bata blanca o de consultorio, que es aquella que ocurre en sujetos normotensos en medios habituales y que en un entorno médico presentan cifras de hipertensión y los cambios del patrón durante el reposo nocturno que por convención se considera normal (dipper) cuando la caída nocturna es mayor de 10% y menor de 20%.

Se describen 3 patrones anormales de variaciones de la presión arterial durante el sueño: non dipper, dipper reverso o raiser y dipper extremo o acentuado. Se describen los efectos de la variabilidad sobre órganos diana y su valor pronóstico. Se concluye que los efectos adversos de la hipertensión arterial (HTA) sobre el sistema cardiovascular son reflejos y están determinados, no solo por el grado de elevación de la presión arterial, sino por la magnitud de la variabilidad de la misma en el período de 24 horas.

**Palabras clave:** MAPA, hipertensión de bata blanca, dipper, no-dipper, marea hipertensiva matutina, ritmo circadiano

#### **ABSTRACT**

A topic review about circadian rhythm and variability of blood pressure (BP), the association with target organ damage in essential hypertension and mechanisms involved in BP variability was done. The most significant circadian variation of the blood pressure describe was the morning surge of blood pressure, a morning increase of the BP and its variability greater than in the rest of the day, the white coat hypertension, a term used to describe blood pressure that only seems to be high when someone comes in to the doctor's office and the changes in the patron of BP lowering during the nocturnal rest. The nocturnal BP decline patients are classified as dippers or non-dippers. Dividing the patients into four possible groups has extended this classification: extreme-dippers (sleep-time relative BP decline more than 20%), dippers (decline between 10% and 20%), non-dippers (decline less than 10%), and inverse dippers or risers (decline 0%, indicating sleep-time BP greater than awake BP mean). The association between target organ damage, cardiovascular disease and the BP variability is describe. The most important conclusion was that the adverse effect of the hypertension over the cardiovascular system is not only determined by the severity either by the variability of the BP.

**Keywords:** ABPM, circadian rhythm, white coat hypertension, non-dippers, dippers, morning surge.





## Introducción

En las últimas décadas el desarrollo de técnicas que permiten la medición continua o periódica de la presión arterial (PA), tanto sistólica como diastólica, en diferentes individuos ha evidenciado que esta experimenta espontáneas variaciones en el período de 24 horas<sup>1-3</sup>.

Estas variaciones tienen su origen en cortos episodios presores y relajantes del tono vascular que le confieren a los registros de presión arterial el característico aspecto de irregularidad<sup>4</sup>, hecho que también se origina de la diferencia entre los mayores valores diurnos y los menores nocturnos, la cual es de alrededor de 15 a 20 mmHg<sup>5</sup>.

Los primeros en demostrar estos cambios fueron Mancia et al, en 1983, mediante registros continuos intraarteriales que mostraron una variabilidad entre 50 y 60 mmHg en el período de 24 horas<sup>4</sup>. Inicialmente los estudios se realizaban en unidades de investigación cardiovascular con registros intraarteriales directos. A partir de inicios de la década del 80 los investigadores concertaron en jerarquizar el monitoreo no invasivo de la presión arterial<sup>6</sup>.

La variabilidad de la presión arterial ha sido calculada sobre la base de la desviación estándar en el período de 24 horas de la presión sistólica, diastólica y media, lo que ha permitido determinar que la variabilidad de la presión arterial media es de alrededor del 10% del valor medio con grandes diferencias entre individuos y que la variabilidad de la presión sistólica es mayor que la de la diastólica. Se ha reportado además que la fluctuación es mayor en hipertensos que en normotensos<sup>3</sup>.

Se han realizado estudios con otros índices de variabilidad para tratar de complementar las desviaciones estándar de la presión arterial en el período de 24 horas. El grupo de Mancia, por ejemplo, ha encontrado diferencias de las desviaciones estándar entre los períodos de media hora; variabilidad que refleja, entre otras, las diferencias entre el día y la noche, y dentro del período de media hora, lo que muestra la corta duración de las fluctuaciones de la presión arterial que ocurren en subperíodos de duración limitada<sup>7,8</sup>.

### **Indicaciones del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA).**

Todavía existen numerosas interrogantes en lo relativo al uso óptimo del MAPA en el diagnóstico y

manejo de la hipertensión arterial (HTA) pues se necesitan investigaciones que evalúen si el monitoreo ambulatorio puede reducir la sobre-prescripción de drogas a pacientes que en el escenario de la consulta parecen resistentes al tratamiento.

Igualmente sería ventajoso verificar si con el uso del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) puede mejorarse el pronóstico al asegurar un incremento en el control de la presión arterial media de 24 horas en pacientes de alto riesgo cuya presión en consulta, al reposo o en el pico de acción de las drogas antihipertensivas, parece ser normal<sup>17</sup>.

Por el momento, y en el contexto de la práctica clínica habitual, su uso está recomendado para sujetos hipertensos de difícil control o resistentes al tratamiento, y también para los que han presentado eventos cardiovasculares o han tenido una repercusión notoria sobre órganos diana.

Se usa además en el diagnóstico de la hipertensión de bata blanca, en la identificación de hipertensión nocturna, en el manejo de la hipertensión durante el embarazo, en la decisión del tratamiento en pacientes de edad avanzada, así como para evaluar la existencia de síntomas sugerentes de hipotensión arterial o cuando hay una variabilidad importante en las cifras de presión arterial<sup>18, 19</sup>.

Por último, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) constituye una invaluable herramienta en la valoración de la eficacia de las diferentes drogas antihipertensivas<sup>3</sup>.

### **RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.**

La presión arterial sigue un ritmo circadiano reproducible, semejante al patrón de cualquier variable fisiológica<sup>20</sup>. Los cambios de la presión arterial están íntimamente ligados al nivel de vigilia, con los mayores valores cuando el paciente está despierto, física y mentalmente activo, y los más bajos durante el descanso y el sueño<sup>21,22</sup>.

En la primera hora del sueño normalmente existe una caída progresiva de la presión arterial, la que usualmente muestra su máximo decrecimiento —de un 15 a un 20%— dos horas después del comienzo. Esto coincide con el estado más profundo de la fase de ondas lentas del sueño.

Durante la fase REM (movimientos rápidos de ojos) la presión arterial se mantiene aproximadamente un 10% menor que cuando se encuentra despierto



pero es mucho más variable, con fluctuaciones de hasta 30 mmHg en pocos minutos<sup>22-24</sup>.

Existe una elevación de la presión arterial que tarda de tres a cinco horas y ocurre en la transición del sueño al completo despertar. En la vigilia, la presión arterial se eleva inmediatamente y esa relación queda evidenciada por el hecho de que en pacientes obnubilados aparecen episodios de ritmo alfa acompañados de elevaciones de la presión arterial<sup>25</sup>.

De la misma forma, elevaciones de la presión arterial similares a las mediadas por

vasoconstricción simpática, pueden observarse también durante los complejos K, que son breves periodos de despertar durante los estadios 1 y 2 del sueño en respuesta a estímulos externos. Estos cambios en los valores de presión arterial son más pronunciados en hipertensos que en normotensos<sup>21,22,26</sup>.

### **Fluctuación de la presión arterial.**

La presión arterial fluctúa siguiendo un patrón rítmico característico y no de manera aleatoria. Un ritmo de aprox. 0.1 Hz (6 ciclos/min) es fácilmente identificable cuando la presión arterial se monitoriza continuamente, patrón que fue establecido a finales del siglo XIX por Traube, Hering, y Mayer y que puede ser analizado usando análisis espectral en el rango de baja frecuencia.

Existe controversia sobre el origen de este ritmo. Dos teorías han sido propuestas, la del marcapasos y la del fenómeno de resonancia.

La primera sugiere que el ritmo es generado mediante oscilaciones dentro del sistema nervioso central, ya sea localizado en un marcapasos o en la red neuronal. La segunda explica que este ritmo puede ser el resultado de un fenómeno de resonancia debido a que el fenómeno baro-reflejo inhibe el tono simpático ante cada incremento de la presión arterial<sup>27</sup>.

Es decir, la presión arterial no es una entidad fija, por el contrario, continuas fluctuaciones ocurren durante el día y la noche, de corta y más larga duración, algunas siguiendo el patrón circadiano ya descrito, y otras en respuesta a diversos factores como estrés psíquico, esfuerzos físicos, cambios bruscos de temperatura, acción de medicamentos y de hormonas<sup>28,29</sup>.

El ejercicio físico agudo y el estrés emocional incrementan los valores de presión arterial y sus fluctuaciones,

mientras que el sueño y la digestión pueden claramente disminuirlas. Numerosos factores humorales — angiotensina, endotelina, óxido nítrico, bradicinina, insulina — pueden estar involucrados en el control de las fluctuaciones aunque la evidencia clínica no es aún concluyente<sup>30-32</sup>.

También se relacionan con cambios en la respiración, así como con alteraciones rítmicas en el control central autonómico mediado por mecanismos baro-reflejos. Algunas evidencias obtenidas de registros intraarteriales continuos indican que la variabilidad de la presión arterial podría deberse a una disfunción de baro-receptores<sup>33,34</sup>.

### **ALTERACIONES DEL RITMO CIRCADIANO Y PATRONES DE VARIABILIDAD.**

Aunque los mecanismos responsables no han sido satisfactoriamente dilucidados existe evidencia de que numerosos factores humorales, nerviosos, reflejos y del comportamiento, están involucrados en el fenómeno.

Aunque se ha mostrado que los valores clínicos elevados de presión sanguínea, en cierto rango, predicen un incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, existe un número de pacientes con hipertensión arterial (HTA) que no presentan morbilidad o eventos cardiovasculares adversos<sup>35</sup>.

Este hallazgo puede ser explicado, al menos en parte, por el hecho de que las tomas aisladas de presión arterial realizadas durante las visitas clínicas, no reflejan precisamente las presiones arteriales prevalencias durante las condiciones de vida diarias normales, sugiriendo una superioridad potencial de la monitorización ambulatoria de 24 horas, a la realizada con el esfigmomanómetro<sup>35</sup>.

Basados en estudios de laboratorio usando fenilefrina y nitroprusiato, se reporta una relación inversa entre la sensibilidad de los baro-receptores arteriales y las oscilaciones de la presión arterial: mientras mayor sea la variabilidad de la presión arterial, menor será la habilidad de los baro-receptores para modular la presión arterial y la frecuencia cardíaca<sup>36,37</sup>.

La presión arterial puede variar también de una estación del año a otra, siendo los menores valores de variabilidad detectados en verano y los mayores en invierno.

El estudio PAMELA, por su parte, demostró que no existen diferencias entre las tomas hospitalarias, en casa o ambulatorias durante los diferentes días de



trabajo de la semana, contrario a lo que se creía anteriormente<sup>38</sup>.

Otros estudios han mostrado que las fluctuaciones de la presión arterial se incrementan progresivamente con la edad<sup>39,40</sup>.

Las desviaciones estándar para 24 horas, cuando se basan en estudios de hipertensión arterial (HTA) esencial, son progresivamente mayores con el incremento de los valores de presión arterial. Esto es poco probable que sea el resultado del incremento de las diferencias entre el día y la noche de la presión arterial, partiendo del hecho de que la hipotensión nocturna tiene una magnitud similar en individuos normotensos e hipertensos y no parece estar relacionada con un incremento en la magnitud de las oscilaciones de corta duración de la presión arterial<sup>3,41</sup>.

La hipertensión arterial (HTA) esencial tiene una base genética y se asocia con una alteración en la liberación endotelial de óxido nítrico (ON). En seres humanos se ha identificado una variante del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe) dentro del exón 7: la transversión G → T a la posición del nucleótido 894 de la ONSe ADNc, lo que resulta en un cambio de Glu298 (CAG) a Asp (GAT). Se ha hallado una asociación significativa entre HTA y el polimorfismo 894G>T (Glu298Asp) ONSe.

Por consiguiente, los cambios en la vía del óxido nítrico derivado del endotelio, en especial aquellos involucrados en la patogénesis de la hipertensión arterial (HTA), pueden deberse a una menor liberación de óxido nítrico relacionada con la presencia de la forma alélica de 894G>T del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial<sup>42</sup>.

El polimorfismo 894G>T del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial puede relacionarse con la variación circadiana de la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión arterial (HTA). La respuesta vascular a las hormonas vasoconstrictoras puede ser modulada por el polimorfismo del gen del óxido nítrico sintetasa endotelial.

Se ha observado una diferencia significativa en las frecuencias genotípicas y alélicas entre los raisers y los dippers, y una tendencia al aumento de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo en el grupo non-dipper (non-dippers y raisers) comparado con el grupo dipper (dippers extremos y dippers)<sup>42</sup>.

#### **Hipertensión matutina (morning surge).**

Entre los cambios de la presión arterial definidos que inciden en la variabilidad se describe la llamada "marea hipertensiva matutina", caracterizada por mayor presión y variabilidad de la misma en las primeras horas de la mañana que en el resto del día<sup>43</sup>, trastorno que se asocia a la enfermedad cerebrovascular<sup>44, 45</sup>. También se ha planteado que la presión arterial al despertar es tan indicativa de la marea hipertensiva como el promedio de 6 a.m. a medio día<sup>46, 47</sup>, horario del día donde se ha descrito una incidencia mayor de infartos agudos del miocardio y de la muerte súbita, patrón válido para pacientes con insuficiencia cardíaca y también para la población en general.

La explicación a este fenómeno se halla —en parte— en los cambios que ocurren en la mañana en la actividad simpática, en la sensibilidad de los baro receptores y la coagulabilidad, así como otras anomalías electrofisiológicas<sup>48-50</sup>.

#### **Patrón nocturno**

Otra de las causas principales de variabilidad circadiana de la presión arterial está en los cambios que tienen lugar durante el reposo nocturno, particularmente en posición de decúbito. En la mayoría de las personas, el reposo en decúbito reduce la frecuencia cardíaca y la presión arterial<sup>51</sup>.

La caída nocturna (dipper) por convención se considera normal cuando es mayor de 10% y menor de 20%. Se han descrito 3 patrones anormales de variaciones de la presión arterial durante el sueño: non dipper (caída de la presión arterial durante el sueño entre 0-10%), dipper reverso o raiser (presión arterial nocturna mayor que la diurna) y dipper extremo o acentuado (caída de presión arterial durante el sueño mayor del 20%) lo que se corresponde con hipotensión nocturna<sup>52, 53</sup>.

Cuando la reducción nocturna es mayor de 20%, pudiera tener una relación causal específica con enfermedad cerebrovascular silente y lesión de la sustancia blanca mediada por hipoperfusión cerebral<sup>54-56</sup>.

En algunos individuos, sin que guarde relación con la frecuencia cardíaca, no hay caída nocturna u ocurre un aumento paradójico de la presión arterial durante el sueño (non dipper o raiser). Un estudio prospectivo ha encontrado que estos pacientes suelen presentar insuficiencia renal<sup>57</sup>. También se ha comunicado que el patrón riser aumenta en forma significativa el riesgo de accidente cerebrovascular; además, los individuos con un patrón circadiano non-dipper presentan mayor riesgo de complicaciones cerebrales y cardiovasculares que aque-



los con patrón dipper. Se ha sugerido que en los non-dippers y en los raisers, la mayor carga de presión puede contribuir al incremento del riesgo cardiovascular<sup>58-60</sup>.

La disminución en la declinación nocturna de la presión arterial puede favorecer el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y aumentar la viscosidad plasmática nocturna, lo que ocasiona una disminución del estrés de cizallamiento (shear stress) y de la producción de óxido nítrico<sup>61, 62</sup>.

### **Hipertensión de bata blanca o de consultorio.**

Por último se describe la “hipertensión de bata blanca”, también denominada hipertensión de consultorio, que es aquella que ocurre en sujetos normotensos en medios habituales —menor de 135/85 mmHg como promedio en actividad— y que en un entorno médico presentan cifras iguales o superiores a 140 mmHg de presión arterial sistólica y 90 mmHg de presión arterial diastólica<sup>63, 64</sup>.

Es válido señalar que la hipertensión de bata blanca (HBB) se distingue del “efecto de bata blanca” en que la primera es solo una definición binaria —la tiene o no—, y el segundo se caracteriza por una elevación de la presión arterial en la consulta, incluso en pacientes normotensos, efecto que puede medirse cuantitativamente y representa la diferencia entre la presión arterial promedio antes de entrar a la consulta y la obtenida por el médico<sup>65</sup>.

En la mayoría de los casos, la variación en la presión arterial se asocia a cambios en la relación entre el sistema nervioso simpático y el parasimpático<sup>66</sup>. Se ha planteado que la respuesta vasoconstrictora a la reacción de alerta a la medición esfigmomanométrica de la presión arterial está asociada a cambios complejos de la actividad nerviosa simpática en la circulación cutánea y en la distribución esquelética muscular<sup>67</sup>. Este hecho puede tener un origen central en áreas diencefálicas integrando los ajustes cardiovasculares al comportamiento emocional<sup>68</sup>.

Se ha reportado que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) de bata blanca oscila de 15 a 30 por ciento, y que varía considerablemente de acuerdo a la estratificación de la presión arterial empleada, de la definición de HTA de bata blanca y de la población estudiada<sup>69, 70</sup>.

Dos estudios han reportado que ocurren menos eventos asociados a complicaciones de hipertensión en personas con hipertensión arterial (HTA) de bata blanca que en hipertensos con promedio diur-

no mayor o igual a 140/90 mm Hg. En uno de estos trabajos se hizo un seguimiento de los pacientes y se concluyó que no había diferencia de riesgo entre sujetos normotensos y aquellos con HTA de bata blanca<sup>71-73</sup>.

En el estudio Sys Eur.12, por ejemplo, se encontró que el tratamiento antihipertensivo aleatorizado es efectivo para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares cuando la presión arterial sistólica (PAS) es mayor de 160 mmHg., y que no hay ventaja si esta es menor.

De los estudios anteriores se podría concluir que la hipertensión arterial (HTA) de bata blanca no ofrece mayor riesgo, o al menos que no requiere tratarse con medicamentos como también queda claro que el diagnóstico de HTA requiere de un profundo y variado registro como única forma de reducir los errores y la tendencia a sobrevalorar la prevalencia de hipertensión arterial.

### **Repercusión de la variabilidad de la presión arterial.**

Aunque es difícil establecer el valor pronóstico de la variación, suele aceptarse que constituye un riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular<sup>72</sup>. Clement et al. demostraron que el desenlace cardiovascular de pacientes tratados por hipertensión arterial (HTA) se pronosticaba mejor por la presión arterial ambulatoria que por la de consulta<sup>74</sup>. Aún más notable fue el hallazgo de que los pacientes bajo tratamiento, cuya presión arterial sistólica media de 24 horas era superior a 135 mmHg, tenían el doble de probabilidad de tener un evento cardiovascular adverso que aquellos con una media inferior a 135<sup>75</sup>.

En los últimos años, los estudios realizados han aportado evidencias sobre la importancia clínica de las determinaciones de la presión arterial fuera de la consulta que permiten caracterizar, con mayor precisión, la gravedad de la hipertensión e identificar un perfil de riesgo más alto en algunos individuos aparentemente normotensos<sup>76</sup>.

Según destacan estudios como el ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) y el SAMPLE (Study on Ambulatory Pressure and Lisinopril Evaluation), esta superioridad está basada en la evidencia de que las lesiones de órganos diana relacionadas con hipertensión, se corresponden más con los valores del monitoreo ambulatorio de 24 horas de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, que con los valores en consulta. Esto ha sido demostrado para la hipertrofia ventricular izquierda mediante eco cardiografía, disfunción sistó-



lica y diastólica, hipertrofia vascular, infartos cerebrales lacunares, daño renal y retinopatía<sup>77-79</sup>.

El ELSA demostró una relación más estricta de las anomalías de la pared vascular carotídea con el promedio de 24 horas de la presión arterial que con la presión arterial clínica<sup>54</sup>; mientras que el SAMPLE encontró que la regresión —inducida por drogas antihipertensivas— del engrosamiento anormal de la pared ventricular izquierda, tiene una predicción más certera cuando el tratamiento es guiado por los valores de presión arterial ambulatorios que por los obtenidos en consulta<sup>81</sup>.

No solo los valores absolutos de presión arterial sino también las fluctuaciones de la misma durante el periodo de 24 horas, son determinantes en las lesiones de los órganos diana. Se ha demostrado que la extensión de estas lesiones se relaciona con el número de picos de la presión arterial ocurridos durante el día y que están asociados a estímulos físicos, ambientales o psíquicos<sup>82</sup>.

También se ha demostrado que para un determinado promedio de presión arterial de 24 horas, los puntajes de lesiones de órganos diana relacionadas con HTA, se asocian, directa y estrechamente, con las desviaciones estándar de la presión arterial para 24 horas; y que una mayor variabilidad de la presión arterial se vincula a un incremento en las lesiones de órganos diana, en particular la hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>83,84</sup>.

Estos datos sugieren que los efectos adversos de la hipertensión arterial (HTA) sobre el sistema cardiovascular son reflejos y están determinados, no solo por el grado de elevación de la presión arterial, sino por la magnitud de la variabilidad de la misma en el periodo de 24 horas<sup>85</sup>.

## Conclusiones

Lo antes expuesto nos permite definir las razones principales que explican el creciente interés de clínicos e investigadores en esas fluctuaciones de la presión sanguínea.

En primer lugar, el análisis minucioso de esta variabilidad durante las 24 horas, tiene relevancia fisiopatológica ya que permite obtener información de los mecanismos envueltos en el control homeostático de la presión arterial en condiciones fisiológicas y patológicas, tales como hipertensión esencial y secundaria, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, insuficiencia renal y otras enfermedades cardiovasculares o no, que afectan el control autonómico de la circulación<sup>86-88</sup>.

En segundo lugar, este análisis incrementa el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) al permitir acumular información concluyente sobre la asociación de valores de HTA y lesiones en órganos diana, la progresión de estas en el transcurso de los años.

## Referencias bibliográficas

1. Mc-Nab P, Jalil J. Valor pronóstico de la monitoria ambulatoria de la presión arterial en pacientes hipertensos: Observaciones en la literatura. *Rev Med Chile* 2005; 133:89-95.
2. Chávez Domínguez R, de Micheli A. Epistemological focus on sphygmomanometry. *Rev Invest Clin* 2002; 54:84-91.
3. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability. 2nd Virtual Congress of Cardiology Argentine Federation of Cardiology.
4. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variability in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
5. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Relationship of 24-hour average blood pressure. *Hypertension*. 1983; 5:264-69.
6. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variability in humans. *Hypertension* 1986; 8:147-53.
7. Parati G, Staessen JA. Day-night blood pressure variations: mechanisms, reproducibility and clinical relevance. *J Hypertens* 2007; 25:2377-80.
8. Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: the Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens* 2007; 25:2406-12.
9. Mancia G, Parati G, Ombroni S, Ulian L, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Expert Hypertens* 1999; 21:703-15.
10. White W. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2003 348; 24: 2377-78.
11. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-34.
12. Sander D, Klingelhofer J. Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology* 1996; 47:500-507.
13. Mancia G, Parati G, Henning M, Flatau B, Ombroni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A, On Behalf of the ELSA investigators. Relation between blood pressure and carotid artery damage in hypertension: baseline data from The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) *J Hypertens*. 2001; 19:1981-89.
14. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis a 3 year follow up study. *Circulation* 2000; 102:1536-41.
15. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F, Di Rienzo M. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. *Hypertension* 2003; 42:277-82.
16. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty-four-Hour Blood Pressure and MRI as Predictive Factors for Different Outcomes in Patients With Lacunar Infarct. *Stroke* 2002; 33; 297-305.
17. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* 1993; 118:833-7.
18. Prat H, Valdez G, Roman O, Zárate LH, Jalil J. recommendations for the use of ambulatory blood pressure monitoring. Consensus document of the Chilean Hypertension Society. *Rev Med Chile* 1999; 127: 1269-73.



19. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical Usefulness of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Soc Nephrol*; 2004 15: S30-S33.
20. Waterhouse J, Drust B, Weinert D, Edwards B, Gregson W, Atkinson G, Kao S, Aizawa S, Reilly T. The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance. *Chronobiol Int* 2005; 22: 205-23.
21. Pickering T. Diurnal rhythms and other sources of blood pressure variability in normal and hypertensive subjects. En: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Cap 86: 1397-1403. Ed. Laragh and Brenner. Raven Press, Ltd. New York 1990.
22. Naska A, Oikonomou E, Trichopoulos A, Psaltapouou T, Trichopoulos D. Siesta in healthy adults and coronary mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2007; 167: 296-301.
23. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM, Crowley KE, Kim Y, Trinder J. Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. *J Appl Physiol* 2005; 98: 468-76.
24. Cymerys M, Miczke A, Bryl W, Kujawska-Luczak M, Bogdanski P, Pupek-Musialik D. Circadian rhythm and variability of blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *Pol Arch Med Wewn*. 2002 Jul; 108(1):625-31.
25. Elliott WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2001; 14: 291S-295S.
26. Zaregarizi M, Edwards B, George K, Harrison Y, Jones H, Atkinson G. Acute changes in cardiovascular function during the onset period of daytime sleep: comparison to lying awake and standing. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1332-38.
27. Biaggioni I. Circadian Clocks, Autonomic Rhythms, and Blood Pressure Dipping. *Hypertension*. 2008; 52:797.
28. Vrijkotte T G. M, van Doornen L J. P, de Geus E J. C. Effects of Work Stress on Ambulatory Blood Pressure, Heart Rate, and Heart. *Hypertension* 2000; 35: 880-86. Disponible en: <http://hyper.aha.org/journals.org/cgi/content/full/35/4/880>
29. Light KL, Girdler SS, Sherwood A, Bragdon EE, Brownley KA, West SG, Hinderliter AL. High stress reactivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension*. 1999; 33:1458-64.
30. Kulah E, Dursun A, Aktunc E, Acikgoz S, Aydin M, Can M, Dursun A. Effects of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and serum vitamin D levels on ambulatory blood pressure measurement and left ventricular mass in Turkish hypertensive population. *Blood Press Monit*. 2007 Aug; 12(4):207-13.
31. Qiu YG, Yao XY, Tao QM, Zheng P, Chen JZ, Zhu JH, Zhang FR, Zheng LR, Zhao LL. Profile on circadian blood pressure and the influencing factors in essential hypertensive patients after treatment. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2004 Aug; 25(8):710-4.
32. Osanai T, Okuguchi T, Kamada T, Fujiwara N, Kosugi T, Saitoh G, Katoh T, Nakano T, Takahashi K, Guan W, Okumura K. Salt-induced exacerbation of morning surge in blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Jan; 14(1):57-64.
33. Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial M.O, Joanny C, Gharib C, Milon H. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens*. 2002 May; 20(5):935-44. Comment in: *J Hypertens*. 2002 May; 20(5):829-31.
34. Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner M J, Eisenach JH. Baroreflex Sensitivity Inversely Correlates With Ambulatory Blood Pressure in Healthy Normotensive Humans. *Hypertension* 2007; 50: 41-46.
35. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93-98.
36. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31:68-72.
37. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; 30:71-76.
38. Sega R, Cesana G, Bombelli M et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens* 1998; 16:1585-92.
39. Khaar RS, Swales JD, Dore C, et al. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:783-89.
40. Rönnback M, Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Femholm K, Reunanen A, Per-Henrik Groop and on behalf of the Finnish Diabetic Nephropathy Study Group. Altered Age-Related Blood Pressure Pattern in Type 1 Diabetes. *Circulation* 2004; 110:1076-82.
41. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. *Handbook of hypertension*, vol 17: Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science 1997; 117-69.
42. Feng A, Yin W, Young M, Lin M. Association between 894G>T polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene and Circadian Variation of Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Acta Cardiologica Sinica* 2005; 21(3):137-45.
43. White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001; 6:63-72.
44. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensive: A prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-06.
45. Kario K, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, Hoshida Y, Shimada K. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease: role of the alpha adrenergic sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2004 Aug; 17(8):668-75.
46. Kario K. Morning Surge and Variability in Blood Pressure. *Hypertension*. 2005; 45:485.
47. Polónia J, Amado P, Barbosa L, Nazaré J, Silva JA, Bertoquini S, Martins L, Camona J. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage. A cross-sectional study in 743 subjects. *Rev Port Cardiol*. 2005 Jan; 24(1):65-78.
48. Gami A, Howard E, Olson E, Somers V. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-14.
49. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, et al. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours of awakening. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 65-68.
50. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79:733-43.
51. O'Brian, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13:397.
52. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey M. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *International Journal of Cardiology* 2003; 96(3): 419-24.
53. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Ulus T, Bilgi M, Mudarrisoglu H. Coronary flow reserve in dipper and non-dipper hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2005; 14: 345-52.
54. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensive. *Hypertension* 2001; 38:852-57.
55. Cuspidi C, Meani S, Salemo M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18: 503-09.
56. Ardashev VN, Fursov AN, Konev AV, Kulichik TD, Chubarova OG, Krivozubov EF. Prediction of brain infarction in hypertensive patients. *Klin Med (Mosk)* 2004; 82(4): 40-3.
57. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, Guarrini E. Non Dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43:382-87.
58. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F, Zanchetti A. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003; 1:1.
59. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensive with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22 (2): 273-80.
60. Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007; 65(4): 127-31.



61. Badorf C, Dimmeler S. Regulation of the Cytoskeleton in Congestive Heart Failure by Nitric Oxide. *Circulation*. 2003; 107:1348.
62. De Belder AJ, Radomski MW, Why HJ, et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet*. 1993; 341: 84-5.
63. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V: White coat hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 1999; 4:333-41.
64. Verdecchia P, Staessen JA, White WB, Imal Y, O'Brien E.T. Properly defining white coat hypertension. *European Heart J* 2002; 23: 106-9.
65. Silveira A, Mesquita A, Maldonado J, Silva JA, Polonia J. White coat effect in treated and untreated patients with high office blood pressure. Relationship with pulse wave velocity and left ventricular mass index. *Rev Port Cardiol*. 2002; 21(5):517-30.
66. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1979-87.
67. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white coat" effect. *Circulation* 1999; 100:222-25.
68. Mancia G. Bjorn Folkow Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:1553-65.
69. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White coat hypertension. *Lancet* 1996; 348:1444-45.
70. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit*. 2005; 10(6):301-5.
71. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793-801.
72. Parati G, Valentín M. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension* 2006; 47:137.
73. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. Response to antihypertensive therapy in older persons with sustained and nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102:1139-1144.
74. Clement et al. Office versus Ambulatory Pressure Study. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348; 24: 2407-15.
75. Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray C. Trends and Cardiovascular Mortality Effects of State-Level Blood Pressure and Uncontrolled Hypertension in the United States. *Circulation* 2008; 117: 905-14.
76. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. *Rev Esp. Cardiol*. 2007; 60(9):968.e1-e94.
77. Van Bortel J, Henskens G, Kroon A, Hofman M, Gronenschild M, Jolles J, de Leeuw P W. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebro vascular damage and cognitive function in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2006; 20: 5-13.
78. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener I C, Oktay A and Akoglu E. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *Journal of Human Hypertension* 2003; 17: 239-44.
79. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*. 2000 Feb 26; 355(9205):725-6.
80. Cuspid C, Mean S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in never-treated essential hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2007; 21: 531-38.
81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E et al, for the SAMPLE Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy: the SAMPLE Study. *Circulation* 1997; 95:1464-70.
82. Leary SD, Ness A R, Smith GD, Mattocks C, Deere K, Blair SN, Riddoch C. Physical Activity and Blood Pressure in Childhood Findings From a Population-Based Study. *Hypertension* 2008; 51: 92-8.
83. Mulè G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Federico MR, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cerasola G. Pulsatile and steady 24-h blood pressure components as determinants of left ventricular mass in young and middle-aged essential hypertensive. *J Hum Hypertens*. 2003 Apr; 17(4):231-8.

**Recibido: 12-08-2015**  
**Aceptado: 21-01-2016**

