

***ALS MEUS PARES***

**DETERMINACION DE LA PRESION  
ARTERIAL CON METODOLOGIA USUAL  
Y CON REGISTRO CONTINUO DE 24  
HORAS.COMPARACION ENTRE  
AMBOS METODOS PARA EL  
DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE  
LOS HIPERTENSOS.**

TESIS PRESENTADA POR CONCEPCION VIOLAN FORS  
PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

# FACULTAD DE MEDICINA

---

Departamento de Medicina Interna

---

La presente Tesis Doctoral Titulada

**"DETERMINACION DE LA PRESION ARTERIAL CON METODOLOGIA USUAL  
Y CON REGISTRO CONTINUO DE 24 HORAS.COMPARACION ENTRE AMBOS  
METODOS PARA EL DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS HIPERTENSOS",**

ha sido realizada en este departamento por el Licenciado en Medicina y Cirugía,  
Dña. Concepción Violán Fors bajo la dirección de los Profesores D. Mariano Valdés  
Chávarri y D. Arcadio Garcia Alberola.

Universidad de Murcia, Septiembre de 1993.



Prof. Dr. M. Valdés Chávarri

Prof. Dr. A. García Alberola

## - INDICE -

---

1.- INTRODUCCION . . . . .	9
1.1.- IMPORTANCIA . . . . .	11
1.2.- VARIABILIDAD TENSIONAL . . . . .	13
1.3.- DETECCIÓN Y CONTROL DE LA HTA EN LA POBLACIÓN: METODOS DIAGNÓSTICOS: . . . . .	21
1.4.- REGISTROS CONTINUOS DE LA PRESION ARTERIAL . . . . .	30
2.- OBJETIVOS . . . . .	44
3.- MATERIAL Y METODOS . . . . .	48
4.- RESULTADOS . . . . .	74
5.- DISCUSION . . . . .	90
6.- CONCLUSIONES . . . . .	114
7.- BIBLIOGRAFIA . . . . .	118
8.- TABLAS . . . . .	148
9.- GRAFICOS . . . . .	174
10.- AGRADECIMIENTOS . . . . .	186

---

# **1.-INTRODUCCION**

## 1.1.- IMPORTANCIA:

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas de salud más importantes en los países desarrollados, afectando del 8 al 20% de la población según los estudios (1,2). La HTA es uno de los factores de riesgo conocido de enfermedades cardiovasculares, estas enfermedades constituyen hoy en día la primera causa de muerte en estos países (3,4,5). El que sea una enfermedad fácilmente detectable y normalmente fácil de tratar con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad prematura a ella asociada, ha hecho que hayan sido múltiples los países que el década de los 60 y 70 han iniciado programas de salud dirigidos a disminuir el número de hipertensos no conocidos y el número de complicaciones cardiovasculares (6 - 11).

El rigor en la descripción y análisis de la patología que presenta una persona en concreto o un grupo de la población, es una de las características que define la ciencia médica, por ello cualquier médico después de haber examinado a una persona se plantea preguntas tales como:

- \* ¿Ocurre realmente algo anormal a este paciente?.
- \* ¿Es exacto mi diagnóstico?.
- \* ¿Cuál es la información realmente útil que necesito?.
- \* ¿Cuál es el mejor tratamiento para asegurar resultados a corto plazo?.
- \* etcétera.

Todas estas preguntas son fundamentales ante cualquier enfermedad, y muy especialmente en procesos crónicos, que como la hipertensión implican decisiones terapéuticas, a veces, de por vida.

Aunque el estudio de la patofisiología de la enfermedad hipertensiva ha avanzado de forma importante en la última década, el número de hipertensos de causa desconocida, se mantiene constante, oscilando del 90 al 95% del total de los hipertensos (12 - 16).

El diagnóstico de la HTA es establecido tradicionalmente por el médico después de medidas repetidamente elevadas. Para el control de la misma, los médicos han elaborado indicadores de seguimiento de las cifras de presión arterial (PA) que se asocian a las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, desde hace varias décadas son muchos los profesionales de la medicina que recuerdan que dadas las características fisiológicas de la PA, que es una variable fisiológica continua, las técnicas que miden la PA en un momento puntual no son las más adecuadas para el diagnóstico y seguimiento, máxime cuando estas mediciones se realizan en centros sanitarios, en los que el paciente está sometido a numerosos estímulos extrínsecos e intrínsecos que influyen en la elevación de las cifras tensionales, tanto sistólicas como diastólicas (14 - 16).

Las mediciones de la variabilidad de la PA se realizaron inicialmente con técnicas intraarteriales. El rápido interés en el estudio de esta característica de la PA hizo que se desarrollaran de forma inmediata otras técnicas y métodos de medición continua de la PA, tal como lo demuestra los numerosos artículos y congresos científicos realizados sobre este tema desde 1990 (17 - 20).

La mayoría de los trabajos sobre estas nuevas técnicas de medición de la PA se han realizado en el medio hospitalario. Sin embargo, las características que la HTA tiene (como enfermedad crónica de elevada prevalencia), hace que habitualmente sea diagnosticada, tratada y controlada en las consultas de atención primaria. Por tanto, es preciso realizar estudios con estas nuevas técnicas que permitan la comparación con las técnicas clásicas de medición de la PA para medir su fiabilidad. Las investigaciones deben servir para analizar, una vez más, el porcentaje de hipertensos controlados y tratados, pero analizando un aspecto

fundamentalmente diferente: el control o descontrol de la PA las 24 horas del día. Además estas investigaciones iniciales deberán analizar las ventajas e inconvenientes de las técnicas de medición continua de la PA, las indicaciones, el efecto de los fármacos y las complicaciones cardiovasculares asociadas a patrones de PA de 24 horas.

El presente estudio de investigación compara dos técnicas de medición de la PA, la técnica clásica, con el esfigmomanómetro, y el registro continuo de medición de la PA (holter de PA). También, analiza el efecto de los fármacos sobre estos métodos, así como la influencia de la edad el sexo y las posibles complicaciones cardiovasculares. Además, se estudian los criterios de variabilidad tensional.

A continuación se revisan los factores que influyen en dicha variabilidad, los diferentes métodos de diagnóstico de la PA, haciendo especial hincapié en los registros continuos de la PA. Seguidamente, se plantean los objetivos del estudio que permitirán el desarrollo de la investigación.

## **1.2.- VARIABILIDAD TENSIONAL:**

La mayor dificultad con que nos encontramos en el momento de juzgar la presión arterial (PA) de un individuo, es su variabilidad. El sistema cardiocirculatorio tiene como propiedad elemental el ser un sistema dinámico y adaptativo a las necesidades de oxigenación celular que la vida diaria plantea. La gran variedad de situaciones a las que es sometido un individuo a lo largo de su existencia hacen que este sistema se adapte, momento a momento, a las necesidades hemodinámicas exigidas para cumplir las funciones vitales necesarias. Su regulación se hace dentro de unos límites amplios y siempre, está sujeto a estímulos del mundo externo e interno que puede superar los mecanismos de control, produciéndose incrementos o decrementos bruscos de la actividad del

sistema. A partir de una descarga adrenérgica central, los barorreceptores periféricos pueden no ser capaces de controlar dicho estímulo y dejar que sea el sistema central el que defina el nivel de PA. De ahí que no exista una presión arterial única para cada persona, sino que dentro de unos límites, la variabilidad de la presión arterial es su propiedad más destacable clínicamente. Dadas estas premisas, no deberíamos preguntar cual es el significado y validez de las medidas puntuales de la Presión Arterial (PA) (21).

La PA es el resultado del gasto cardíaco por las resistencias periféricas. Todos los factores hormonales, nerviosos, etc. que actúan sobre estos parámetros darán como resultado una variación de las cifras de PA.

La observación de que la PA cambia en relación a una serie de estímulos es bastante antigua, formando parte de las reacciones adaptativas normales necesarias del organismo frente a su entorno. Clásicamente, la PA se ha descrito como si fuera una constante, si bien un análisis pormenorizado de la medición de la PA introduce, de hecho, el concepto de variabilidad como una realidad fisiológica (20).

Debido a las fluctuaciones que presenta la PA de un momento a otro, ha sido necesario acordar unas normas estándar para su medición, que se han mostrado útiles tanto para llevar a cabo importantes trabajos científicos como para una buena orientación de la práctica clínica (14 - 16).

La disponibilidad de aparatos para medir continuamente la presión arterial ha permitido conocer segundo a segundo su comportamiento, los factores y la forma en que éstos influyen en las fluctuaciones de la PA, que posiblemente, se traducirán en un manejo más fisiológico del paciente hipertenso.

Las variaciones de la PA a corto plazo, son progresivamente mas importantes cuanto mas elevada es la PA (22). La variabilidad es mayor en ancianos que en jóvenes tanto para la presión arterial sistólica (PAS) como para la presión arterial diastólica (PAD) y la frecuencia cardíaca (FC) (22, 17).

La PAS, presenta muchas mas fluctuaciones que la PAD, tanto durante el día como durante el sueño, mostrándose mucho mas variable cuando las cifras tensionales son más altas. Ambas tensiones, son significativamente menos variables durante el sueño que durante el día (18, 23), habiéndose demostrado como el tratamiento hipotensor, disminuye la variabilidad de la PA de manera proporcional al grado de disminución de la PA media (22).

En el trabajo realizado por Rose (24), se indica como la PA está sometida a múltiples variaciones, bien por factores "biológicos" individuales de cada persona como por problemas del "observador" y de la técnica (25 - 28). Otros autores, han podido demostrar como en mediciones realizadas por 12 observadores diferentes, se evidenciaron diferencias significativas en la medición de 10 a 15 mm Hg (29). Rose, recomienda que para evitar estos errores sistemáticos, se realicen mediciones repetidas sucesivas, pero este método, no sirve si el observador no reconoce errores en su medición y no se tienen en cuenta otros factores que influyen en la variabilidad tensional (24).

De todos los factores que influyen en la PA, tiene interés especial señalar los siguientes:

**Factores biológicos:**

La variabilidad biológica, viene condicionada por necesidades hemodinámicas, impulsos o estímulos intrínsecos o extrínsecos.

### 1.- Factores hemodinámicos:

El corazón y las resistencias periféricas, no están al mismo nivel de en función de que el organismo este en reposo, o en actividad física o psíquica.

En el reposo físico, como en el sueño, la PA suele disminuir, aún, en individuos hipertensos, al disminuir las necesidades basales del organismo, el tono adrenérgico (30) y por la intervención del sistema de autacoides endógenos (31).

Los barorreceptores, mantienen una frecuencia cardíaca adecuada al gasto cardíaco, a su vez, condicionado por las resistencias vasculares periféricas. Las influencias centrales, como el comportamiento y otros cambios no relacionados con el mismo, parecen provenir de un centro neuronal de la variabilidad. Mancia, demostró que las fluctuaciones en la presión arterial media y las variaciones en la frecuencia cardíaca a lo largo de las 24 horas, mostraban un paralelismo notable (31), aunque, la prevención de los cambios de frecuencia cardíaca con atropina no varió la disminución de los cambios de la presión arterial. Ambos cambios, no estarían relacionados según causa y efecto, sino que serían la manifestación de influencias simultáneas, en general de origen central, sobre el lecho vascular y el corazón (32).

La presión arterial presenta una curva típica, con una depresión máxima hacia las 3 y 5 horas de la madrugada (32). Si el sueño no es profundo o no existe un ambiente relajado, a través de impulsos hipotalámicos, la PA puede no presentar este descenso nocturno, habiéndose comprobado como la administración de Naloxona, competidor de los receptores opiáceos, corta el descenso de la PA nocturna (30).

### 2.- Estímulos intrínseco y extrínsecos.

Las variaciones del ritmo circadiano tensional es discutido por diferentes autores, algunos que lo dan por hecho y otros lo dudan en sentido estricto. La PA disminuye durante el sueño, aunque de forma independiente de la hora del día en

que se produce el sueño (34,35).

Los cambios en los niveles de PA dependen de factores extrínsecos e intrínsecos.

Entre los factores extrínsecos, las reacciones de alerta u otras similares, ascienden por la sustancia reticular a los núcleos de la médula adrenérgica y dan una respuesta configurada según el significado que los estímulos externos provoquen en el individuo. Esta reacción de alerta estaría mediada por el sistema adrenérgico (vía hipotálamo - adreno - medular), mientras que la de huida o derrota, por la vía hipófiso - adreno - cortical. Si la primera es crónica establece HTA. La segunda produce una HTA menos severa, ambas configurarían un tipo de modelo psicosocial de HTA. La ansiedad puede en ciertos individuos generar hipertensión por una de las dos vías. Aunque sea una HTA limitada en lo temporal, queda por ver, si la cronicidad de estos estados, llega a perpetuar una hipertensión a través de los cambios estructurales en los vasos. Algunos autores, opinan que dándose unos condicionamientos genéticos, alteraciones en el transporte iónico de membranas o estado crónico de ansiedad manifestado como estado hiperadrenérgico tal como sucede en el pseudofeocromocitoma, podría condicionar el mantenimiento de HTA (36).

La PA depende de la necesidad extrínseca y de la capacidad de adaptación biológica que las necesidades hemodinámicas requieren. La fatiga extrema, con su disminución de actividad física es el único determinante de la aparición de un "ritmo circadiano" de PA que propiamente hablando depende del sueño.

Los factores intrínsecos, se producen a un nivel superior del sistema nervioso central, son aquellos que se producen con las emociones y que dependen de estímulos externos.

Así, todos los factores extrínsecos o intrínsecos producen cambios según las necesidades inmediatas del organismo. Estos cambios en los niveles de PA no se acompañan de cambios paralelos en las cifras hormonales (36 - 41).

### 3.- Circuitos neurológicos que afectan a la regulación y variabilidad de la Presión Arterial:

Básicamente, los circuitos implicados en el control de la PA y su variabilidad, son los haces que provienen del hipotálamo conectando con los centros de la médula bulbar: el centro vasomotor. Sigue su conexión con la columna intermediolateral de la médula hasta las neuronas preganglionares, con una nueva conexión postganglionar hasta los receptores de los vasos sanguíneos. El centro vasomotor, conecta con el núcleo del tracto solitario (NTS), en el cual, se forman las sinapsis con neuronas provenientes del barorreceptor carotideo y del arco aórtico. Del NTS, descienden conexiones hasta el núcleo dorsal del vago y de ahí, salen impulsos inhibitorios hacia la periferia. Si el barorreceptor detecta un aumento de presión arterial, el estímulo, va por las vías aferentes hasta el NPA, el cual, lo envía a su vez, al centro vasomotor, que a su vez disminuye el flujo simpático a través de la columna intermediolateral hasta conseguir la disminución de la PA. Por otro lado, desde el NTS, se incrementa la acción eferente del vago, que actúa básicamente regulando la frecuencia cardíaca. A la inversa, también funciona el circuito, con impulsos positivos adrenérgicos en lugar de los inhibitorios mencionados (42).

El barorreceptor actúa siempre a partir del nivel que le dicta el sistema nervioso central (SNC) e incluso, por sus propias conexiones, el barorreceptor cuando actúa a un nivel alto o inhibitorio de actividad central, éste se impone al control del barorreceptor, como puedan ser los de la máxima descarga adrenérgica producida por el ejercicio isométrico, donde la taquicardia y el aumento de la PA van parejos. Durante el sueño, la inhibición central se acompaña de disminución de PA, en algunos casos de hipotensión, esto es debido a una vasodilatación y bradicardia (43).

#### 4.- Sistema reticular de activación

El sistema reticular, mantiene una interrelación con la corteza cerebral, el sistema nervioso simpático, las glándulas suprarrenales y el sistema circulatorio. Su acción equilibrada e integrada, necesita de un nivel de activación determinado; por debajo del mismo, se produce perturbación emocional: sueño, despertar, una gran actividad del mismo, produce una perturbación emocional, hiperactividad descontrolada. Esto, sería una forma de explicar el "stres", situación, donde los estímulos externos e internos sobrepasan la capacidad individual de integración, jerarquización y neutralización para poder responder con una conducta adecuada a una situación conflictiva. La expresividad psicobiológica es la ansiedad, que cursa a través del sistema nervioso vegetativo simpático adrenérgico, con sudoración, taquicardia, a veces hipertensión (si se cumplen condiciones nerviosas genéticas), y conducta emocional desorganizada (44).

#### 5.- Ritmo circadiano

El ritmo circadiano de la PA implica un modelo de comportamiento repetible y que esta condicionado por dos factores: acción/reposo; o lo que es igual necesidades hemodinámicas y actividad/sueño, ó día/noche, que son los ciclos mas generalizados. Quien origina esta adaptabilidad a las circunstancias conductuales son: el sistema adrenérgico (modulando su actividad) y los ópiaceos endógenos, aumentando su influencia. El tratamiento previo con Naloxona impide este descenso de PA durante el sueño, lo que hace pensar que estos ópiaceos endógenos son elementos importantes en la autorregulación cardiocirculatoria (45).

Otro aspecto del ritmo circadiano de la PA es su relación pronóstica con el daño vascular. Todos los hipertensos, independientemente del grado de PA que tengan durante la vigilia, disminuyen la PAS y la PAD cuando esta se observa durante 24 horas, tanto en hospitalización como ambulatoriamente. Tanto la PA como la frecuencia cardíaca nocturna, no son afectadas por el bloqueo alfa adrenérgico, beta adrenérgico, por antagonistas alfa, bloqueadores del calcio o inhibidores de la enzima de conversión de la Angiotensina II, lo que implicaría

indirectamente que estos fármacos no actúan sobre los barorreceptores cardiovasculares (46).

Así, se ha observado que la PA disminuye durante el sueño hasta cifras normales en hipertensos leves (90-105 mm Hg de PAD), no así en hipertensos moderados o severos (105 mm Hg) (43). También se ha observado, que el grado de disminución de PA durante el sueño es muy similar, independientemente del nivel PA diurna, comportandose de forma parecida la frecuencia cardíaca. Esto implicaría, que el SNC controla de forma similar el sistema cardiocirculatorio, tanto en normotensos como hipertensos, siendo la única diferencia el nivel de PA de partida. Los decrementos de la PA observados en el período nocturno son similares aunque mínimos, para cualquier grado de PA cuando tenemos al individuo en reposo completo. Cuando el individuo no esta ingresado, los decrementos nocturnos son mas apreciables, pero también se repiten al igual independientemente del nivel de PA diurno (43). De ahí que en el período nocturno, los hipertensos leves diurnos están normotensos, mientras que en pacientes con hipertensión moderada y severa, durante el día, permanecen en el rango hipertensivo durante la noche. Por ello, no es de extrañar el nivel de complicaciones en estos grupos; los hipertensos leves diurnos, permanecen hipertensos menos de 12 horas al día, mientras que los moderados y severos, están hipertensos prácticamente las 24 horas del día.

La medicación antihipertensiva no modifica estos valores nocturnos, de lo que se deduce, que la dosis a última hora del día no afecta para nada la PA, aunque por otro lado, si se quieren evitar ciertos efectos secundarios que suceden con algunos fármacos cuando estos alcanzan su concentración máxima sin menoscabo de su acción a lo largo de las 24 horas, éstos pueden darse por la noche, para que ejerzan su máxima acción durante el día (46).

### **1.3.-DETECCION Y CONTROL DE LA HTA EN LA POBLACION: METODOS DIAGNOSTICOS:**

#### 1.- Mediciones de la Tensión arterial :

La tensión arterial se mide habitualmente en milímetros de Mercurio (mm Hg). La tensión arterial sistólica es habitualmente de 20 a 30 mm Hg más alta en las extremidades superiores, mientras que la diastólica no varía entre las extremidades superiores e inferiores. La tensión arterial media es la cifra "normal" media de PA del ciclo cardíaco (47).

#### 2.- Métodos Directos:

Consisten en introducir directamente en el árbol arterial un catéter, que esta conectado a un transductor calibrado mide latido a latido la PA. A pesar de ser muy precisa, tiene el inconveniente de que sólo puede realizarse a pacientes hospitalizados y ser invasiva (48).

#### 3.- Métodos Indirectos

La medición indirecta de la PA, se realiza en base a los hallazgos de Korotkoff en 1905, siendo los ruidos producidos por la oclusión arterial durante la hinchazón del manguito del esfigomanómetro los que representan la PAS, y los producidos por la distensión arterial cuando se deshincha el manguito, la PAD. En la práctica, la FASE I de Korokotff o audición del latido corresponde a la PAS y su desaparición a la FASE V de Korotkoff o PAD, aunque algunos autores (47,48) proponen que la PAD corresponde a la FASE IV de Korokotoff, no es correctamente aceptado.

#### La importancia de las lecturas casuales:

Bajo toma "casual" de la PA, se entiende aquella que se realiza por otros motivos de consulta diferentes a la HTA.

Una lectura aislada no es diagnóstica de HTA recomendándose como mínimo, dos lecturas o preferiblemente tres (14 - 16).

Algunos autores (49), recomendaron que cuando la PA en la consulta fuera repetidamente elevada con registros no invasivos, se realizaran determinaciones intrarteriales para comprobar dichas cifras tensionales. Sin embargo, actualmente esta mediciones arriesgadas y costosas pueden comprobarse con los registros no invasivos de la PA de 24 horas.

### Esfingomanometría

Es la técnica más utilizada para medir indirectamente la PA. La medición se sigue haciendo básicamente como la describió Koroktoff en 1905. El describía cinco ruidos o sonidos que hoy los conocemos como fases:

- Fase 1: al inicio hay un sonido abrupto, alto intenso. Corresponde a la tensión sistólica y es el momento donde la tensión sobrepasa la tensión del manguito hinchado.
- Fase 2: el sonido se hace mas intenso y algo mas prolongado, oyéndose de forma más claro.
- Fase 3: el sonido continua alto y claro, pero comienza a percibirse un breve murmullo.
- Fase 4: en esta fase hay una pérdida brusca de la intensidad del sonido, haciéndose marcadamente apagado, acompañado de un ligero murmullo casi continuo. En ocasiones es el último sonido que somos capaces de oír.

**Fase 5:** hay una desaparición total de todos los sonidos que se corresponde con la diastólica. De forma inhabitual puede prolongarse más allá de las verdaderas presiones diastólicas, escuchándose hasta el desinflado del manguito.

La forma práctica de medir la tensión es la siguiente:

El manguito no distensible, que contiene en su interior un balón inflable, se coloca rodeando el brazo, dejando en su parte inferior un espacio suficiente para la colocación del estetoscopio, hinchándolo lo mas rápidamente posible, hasta que sobrepase la PA sistólica estimada, que podemos comprobar por la desaparición del pulso radial del miembro. En ese momento, deja de fluir la sangre a través de la arteria humeral al ser sobrepasada su propia presión por la del inflado del manguito elástico.

Posteriormente, comenzamos ahora a desinflar de forma lenta, dos o tres milímetros por segundo, el mecanismo distensible del manguito. En un determinado momento nos encontraremos que la presión del manguito y la de la arteria humeral se cruzan, siendo esta en cada sístole capaz de superar ligeramente la del mecanismo inflable. En ese momento, de forma brusca, aparece el pulso radial y en el estetoscopio se escucha un ruido intenso que acompaña a cada onda del pulso.

Continuando el desinflando del manguito, los sonidos van pasando por las conocidas características fases de Koroktoff.

La técnica descrita, es la habitual, resulta enorme simple y sometida a pocos errores. Sin embargo, éstos pueden aparecer derivados de defectos del aparato, de la aplicación y tamaño del manguito, del estado del paciente y entrenamiento del observador.

Siendo precisa la normalización extrema de la técnica y la calibración periódica del esfigmomanómetro, a fin de que cualquier medida sea reproducible por otro observador en circunstancias similares.

A continuación, se describen los procedimientos idóneos tanto del equipo como del observador y paciente, que nos permitirán la normalización de éstas técnicas. Estas normas son las aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las sociedades internacionales de hipertensión (14 - 16).

#### El ambiente:

El entorno que rodea al paciente en el momento del control de la PA, deberá ser el más tranquilo, una habitación sin ruidos y una temperatura adecuada. El esfigmomanómetro, preferiblemente de mercurio, estará a la altura de los ojos del observador.

#### El paciente:

El paciente deberá estar previamente en reposo durante unos 3 a 5 minutos antes de efectuar la toma de la tensión, a ser posible, en decúbito supino con la espalda y cabeza ligeramente elevada 30°, o bien, sentado en una silla o sillón con respaldo con el antebrazo a explorar apoyado en la camilla o mesa . El brazo, estará totalmente descubierto hasta el hombro con la palma de la mano hacia arriba.

Es recomendable, que el paciente no haya ingerido bebidas alcohólicas ni fumado 30 ó 40 minutos antes.

Si toma medicación hipotensora, es deseable que lo haya hecho al menos con dos horas de antelación. La presencia de factores que pudieran influir, deberán ser tenidos en cuenta y anotados en cada caso: ansiedad, esfuerzo físico previo, etc.

### El técnico:

Los profesionales que tienen a su cargo la recogida de datos de la PA, deberán tener un entrenamiento similar a fin de que las medidas que se tomen sean lo mas reproducibles posibles. El técnico, deberá ser capaz de infundir tranquilidad al paciente y conseguir que se relaje lo mas posible durante la toma, estando acostumbrado al sonido del estetoscopio, con agudeza auditiva suficiente, para discriminar los diferentes ruidos, sobre todo los de las fases 4 y 5, y agudeza visual para distinguir la escala milimetrada del esfigomanómetro. Por último tendrá la habilidad manual suficiente que le permita, el inflado manual del manguito, además, de insuflar y cerrar la válvula de escape para llevar a cabo la operación de llenado y vaciado de la cámara neumática (50). Esta operación hay que hacerla rápidamente en la fase de llenado y mas lentamente en la de vaciado.

En el examen inicial al menos, la medida de la PA se hará en ambos brazos; en sucesivos controles, en el brazo donde hayamos anotado la mayor tensión, debiendo practicarse al menos tres tomas sucesivas separadas por 2 minutos en decúbito supino, sentado y en pie. Posteriormente, repetiremos las medidas dos veces consecutivas, con 30 segundos de diferencia, en el miembro de mayor tensión y en decúbito supino, dando como válida, la media de ambas. En el caso de que las tensiones arteriales estén todas dentro de la normalidad, concluiremos que el paciente no es hipertenso. En el caso de que se mantengan en la línea límite de normo e hipertensión, será preciso repetir las tomas en tres ocasiones separadas la menos por un día. Si el paciente presenta tensiones francamente patológicas, es suficiente un reexamen en las próximas 48 horas, por que de continuar patológicas, conformaría definitivamente el diagnóstico.

### El equipo de medición:

El equipo necesario para la toma de la PA consta de estetoscopio y esfigomanómetro.

El estetoscopio es el convencional de auscultación. Los sonidos arteriales son bien transmitidos si se coloca adecuadamente sobre el límite inferior de la arteria humeral, en los obesos, se oye mejor si se coloca la campana del estetoscopio ya que los ruidos transmitidos son de baja frecuencia.

El esfigomanómetro esta compuesto por varios elementos: bolsa inflable de caucho o similar; bolsa o manguito inflexible en su parte externa y que permite un abombamiento en su área interna para que se infle el anterior; manómetro que puede ser de mercurio, anaeroide ó electrónico; sistema de inflado, válvula y tubos de conexión.

La bolsa inflable deberá tener una anchura adecuada para evitar medidas falsas. Si es demasiado ancha, la cifra tensional estará por debajo de la cifra real, si demasiado estrecho, la PA se detectará falsamente elevada.

En el curso de diferentes investigaciones, estimándose la PA con manguitos de diferente ancho y su correlación con las medidas de la misma de forma cruenta, intraarterial, se han obtenido conclusiones tanto para el diámetro ideal del manguito inflable, como para la longitud del mismo, de tal forma que nosotros en cualquier momento y conociendo el diámetro del brazo del paciente, seremos capaces de saber cuál es el manguito ideal que debemos utilizar, y en todo caso aplicar las correcciones necesarias según el mismo (14-16)

Se ha estimado, que la anchura del manguito inflable debería ser entre un 40 - 50% superior a la circunferencia del brazo, en general, corresponde a la anchura del brazo multiplicada por 2,5. El tamaño estándar es de 30 cm por 12,5 de ancho. En la práctica, desviaciones entre el 5 y 7% pueden considerarse aceptables, ya que no afectan a mas de 2 mm Hg de la PA.

Antes de tomar la PA, se hace necesario constatar las características del aparato, la medida del manguito inflable, y en su defecto, debemos ser nosotros los que obtengamos esa medida, no haciéndola en la bolsa inflexible que lo cubre, que suele ser unos centímetros mayor. Si el manguito no tiene el tamaño adecuado, es aconsejable utilizar unas tablas de corrección para definir adecuadamente cual es la PA del individuo y no incurrir en falsos diagnósticos.

La otra dimensión que debe estandarizarse y conocerse es el largo del manguito. La mayoría, están dentro de las cifras consideradas internacionalmente como correctas estableciendo una relación 2:1 con la anchura del manguito inflable, de forma que se considera que si la anchura del mismo debería ser el 40% de la circunferencia del brazo, la longitud de mismo del 80%. En general, se admite que la longitud del manguito inflable será capaz de ceñir al menos el 80% del diámetro del brazo, si bien algunos autores, insisten en lo ideal, es que ciña por completo el mismo, dando cifras tensionales más cercanas a los métodos directos.

En la colocación del manguito sobre el brazo, hay que distinguir que éste deberá quedar centrado sobre la arteria humeral para lo que suele haber una indicación en el manguito. En el momento de seleccionar el ancho del manguito, será preferible elegir uno más ancho que el ideal, ya que causa un error menor que uno demasiado estrecho. Es recomendable utilizar en todos los adultos de peso medio el de 15 cm, utilizando el de 12 cm en las mujeres y jóvenes no obesos. El de 18 cm, se deberá utilizar en pacientes muy obesos y que tengan la circunferencia de brazo por encima de 40 cm.

En la actualidad se utilizan tres tipos de manómetros:

#### Manómetro de mercurio:

Consiste en una cubeta que contiene mercurio y que está conectada a un tubo vertical de cristal transparente, calibrado de 0 a 300 en milímetros y que va abierta en su parte superior para permitir el normal desplazamiento de la

columna contra la presión de la gravedad. Este sistema, va conectado mediante un tubo de caucho flexible a un mecanismo de inflado, consistente en una pera y un válvula para regular el paso del aire hacia el sistema o dejarlo salir.

Los esfigmomanómetros de mercurio, deben ser revisados periódicamente a fin de evitar pérdidas en el nivel de Hg, que siempre estará en el cero de la escala. Otro defecto corriente, es el acumulo en la columna graduada de pequeñas impurezas que pueden impedir el normal desplazamiento de la columna de Hg. Así mismo, el filtro del aire con el que se suele tapar la columna de cristal, deberá ser limpiado y renovado periódicamente, ya que su obstrucción parcial o total, se va a traducir en un desplazamiento lento de la columna y en un error de la medida.

El manómetro de Hg, deberá estar permanentemente en posición vertical, para evitar con el declive posibles perdidas de la columna de Hg.

#### Manómetros anaeroides:

Son los de uso habitual más corriente, dada su facilidad de transporte y el pequeño espacio que ocupan con respecto a los de Hg. Consisten en esencia en un mecanismo de resorte metálico, que se moviliza de manera proporcional al nivel de presión. Este mecanismo, va conectado a una aguja indicadora que se desplaza sobre un círculo graduado en mm de Hg. Habitualmente, este tipo de manómetros vienen correctamente calibrados de fábrica, pero precisan periódicamente de una comprobación. Además, pueden afectarse por condiciones extremas de calor o frío. La comprobación o calibración de estos aparatos, se efectúa conectándolo mediante un tubo en "Y", con un manómetro de Hg, y a su vez, ambos, a su sistema de inflado. Una vez obtenido un determinado nivel de presión que podemos medir en la columna de mercurio, lo correlacionamos con la cifra dada por el manómetro aneroide, lo que nos indicará después de varias presiones diferentes, el nivel de correcciones a aplicar.

En el caso de que las desviaciones no sean equivalentes a cada nivel de presión, o estén por encima de 10 mmHg, hay que arreglar el aparato. En ocasiones se pueden corregir si el aparato dispone de un dial rotatorio que permite un ajuste a 0.

#### Manómetro electrónico:

En los últimos 10 años, se han introducido en el mercado gran cantidad de estos equipos. El gran problema, es que han sustituido el estetoscopio por un micrófono que va incorporado al manguito, y el oído del observador por un mecanismo sensor. Cualquier ruido proveniente del brazo, movimientos involuntarios, o incluso externo al equipo, no es discriminado por el sensor, apareciendo como una cifra sistólica errónea. Las tensiones diastólicas, son medidas por el último ruido que escucha el sensor, apareciendo igualmente cifras erróneas cuando se mueve el micrófono en el desinflado, o es difícil de escuchar el paso de la cuarta a la quinta fase de Korotkoff, o cuando esta se prolonga más allá de lo normal. Si el paciente presenta cualquier tipo de arritmia, los errores se multiplican, sobre todo en presencia de fibrilación auricular. Lo que los hace poco recomendables para el control periódico tensional.

Consisten en un manguito que lleva incluido un micrófono sensor, pero el inflado de los mismos es manual. Su uso es factible después de una correcta comprobación e insistiendo al usuario la correcta colocación del micrófono, siempre sobre el trayecto arterial tomando la PA en 3 ocasiones e interpretando como correcta la media de las mismas. En los automáticos el propio aparato realiza el inflado y desinflado, aumentando la posibilidad de errores.

## 1.4- MONITORIZACION AMBULATORIA DE LA PRENSION ARTERIAL

Durante los últimos diez años, la monitorización ambulatoria de la tensión arterial ha despertado gran interés entre los clínicos y los investigadores cardiovasculares. Este interés se originó por el conocimiento cada vez mas amplio de que el método tradicional para medir la PA, la esfigomanometría, presenta varias limitaciones. En primer lugar, no siempre permite una estimación segura de la presión diastólica, y en algunos sujetos, de la sistólica. En segundo lugar, sólo puede proporcionar una fracción microscópica de los miles de valores de presión arterial que constituyen el perfil tensional a lo largo de las 24 horas del día. Esta limitación, tiene particular importancia, puesto que lejos de ser constante, la PA se caracteriza por fluctuaciones bastante grandes de duración y de magnitud variable (13,44) lo que plantea dudas legítimas sobre la capacidad de las mediciones aisladas obtenidas con el esfigomanómetro para reflejar el régimen tensional típico de un paciente. Así, ante la necesidad de conocer el comportamiento de la PA de un individuo durante sus actividades diarias, ha hecho que se desarrollen estas técnicas de monitorización continua de la PA, ya sea a través de mecanismos directos (intraarteriales), o indirectos (no invasivos).

En este apartado se comentan los distintos métodos de medición de la tensión de forma continua, la validez de estos métodos, la utilidad de este tipo de registros, la comparación de los métodos continuos con la técnica clásica, los criterios de diagnóstico con los métodos continuos y las indicaciones de estos métodos.

#### 1.4.1.- Técnicas de medición continuas de la presión arterial:

##### 1.- Técnicas intraarteriales (invasivas):

El método para la medición intraarterial de la PA de forma ambulatoria fue diseñado por Sott e introducido por Bevan en 1966 (51). Posteriormente, se diseñaron aparatos más complejos y perfeccionados como el denominado método Oxford (40,52,53).

Proporciona datos muy precisos , pero requiere importantes recursos de personal y equipamiento. Tampoco, hay que olvidar las posibles complicaciones, que aunque raras, han sido descritas: infecciones, trombosis de la arteria, parálisis del nervio mediano (52,53).

##### 2.-Técnicas de Registros Continuos ( no invasivas ):

Existen dos tipos de registros, el continuo de ambulatorio (RCPAA) y el continuo de en reposo (RCPAR). El primero, se lleva a cabo con un aparato portátil, preprogramable, dividiendo los tiempos de registro en intervalos regulares y dividiendo su análisis en dos bloques distintos diurno y nocturno. Convencionalmente, se acepta como período diurno desde las 8 horas de la mañana a las 10 de la noche y el nocturno, desde las 10 horas de la noche hasta las 8 del día siguiente. Los intervalos de medición diurnos, pueden ser de 15 a 60 minutos debiendo mantenerse un equilibrio entre la máxima información y las mínimas molestias para el paciente. Períodos de tiempo mayores a 60 minutos no se aconsejan pues no dan una información veraz (54). La segunda modalidad, obtiene la curva de presión de 24 horas en reposo, con el paciente en cama en situación de hospitalización, siendo la que más se acerca a la concepción clásica de presión arterial basal.

Ambos, constan de un manguito provisto de un transductor que se coloca en la arteria braquial, unido a un presurizador con un motor en miniatura, que infla de forma automática el manguito según se programe mediante un reloj electrónico incorporado. El transductor, puede utilizar dos métodos diferentes: auscultatorio y oscilométrico.

El método auscultatorio, utiliza un pequeño micrófono que se coloca por encima de la arteria braquial, en el trayecto palpable arterial, auscultando los ruidos de Korotkoff como lo hace el oído humano (55,56).

La técnica oscilométrica consiste en la medición de la PAS y la presión arterial media (PAM), mediante la medición de la amplitud de la onda del pulso, la mayor amplitud corresponde a la máxima tensión, el pico de la amplitud es la PAM, la medición de la PAD se calcula a partir de un algoritmo de los datos anteriores (55,56). Son mas frecuentes los errores por artefactos de sonido, utilizando por tanto el método auscultatorio.

En ambas técnicas, la insuflación del manguito puede producir una alteración del sueño en un 24% de los individuos, pero ésta no se acompaña de reacción de alarma ni de cambios hemodinámicos que puedan producir elevación de la PA (57 - 59).

Existe también, un pletismógrafo digital con manguito alrededor del dedo. Este es el único sistema no invasivo de medición continua de la PA latido a latido. Este método, presenta importantes inconvenientes en su utilización, es doloroso y no puede utilizarse mas de 30 minutos seguidos, necesitando calibrarse con mucha frecuencia (56,60).

#### 1.4.2.- Validez de las técnicas de monitorización:

Una de las razones evidentes que hacen oportuna esta técnica es la demostración del perfil circadiano de la PA. Los estudios, han definido un patrón que se caracteriza por cifras elevadas de PA durante el día desde las 8 a 18 horas, con picos tensionales a media mañana de alrededor de las 10 horas y por la tarde, alrededor de las 18 horas (61). La PA, se mantiene estable hasta que baja a sus niveles mas bajos a las 3 horas. Los estudios que han comparado los ritmos circadianos en hipertensos y en sujetos normotensos, han demostrado (61,62) que

son comparables, con la única diferencia, que los hipertensos presentan cifras tensionales mas altas. El ritmo de la frecuencia cardíaca es paralela a al de la PA.

Existe una buena correlación entre los valores de la PA tanto sistólica como diastólica obtenidos intraarterialmente o por monitorización no invasiva, con el esfigomanómetro de mercurio, aunque hay una cierta tendencia con los no invasivos a subestimar la PAS y a sobreestimar la PAD con los métodos invasivos (63,64). Las mediciones de la PA obtenidas con los métodos auscultatorio y oscilométrico comparadas con el esfigomanómetro de mercurio fueron casi idénticas (67).

En cuanto a la comparación entre los registros indirectos, y los obtenidos por medición intraarterial latido a latido, se ha observado, que no existen diferencias cuando las lecturas con los primeros se hacen a intervalos de 5 a 30 minutos, dando diferentes las determinaciones que se hacen a cada hora (42).

En diferentes trabajos, se ha intentado establecer correlación entre la cifra media de la PA en 24 horas y las cifras tensionales medidas en diferentes períodos de tiempo. Los resultados obtenidos por los diferentes autores son contradictorios. Así, Di Rienzo (42) encuentra diferencias muy marcadas para períodos de 2-4 horas, obteniendo valores mas predictivos cuando el subperíodo era superior a 12 horas. Sin embargo, Weber (66), halla que la monitorización durante 2 horas tiene un valor predictivo del comportamiento de la PA durante todo el día.

En cuanto a la reproductividad del ritmo circadiano, los estudios también son contradictorios. En algunos trabajos se observa que el ritmo de la PA se mantiene (67), mientras que en otros, se observa que en un 21% de los sujetos normales, la PAS fue diferente en 10 mm Hg o más y el 35% de los pacientes presentaron diferencias en 5 mm Hg ó más en la PAD (66).

La relación entre la PA y la masa Ventricular Izquierda medida por ecografía, constituye una segunda validación fisiológica para los métodos de monitorización no invasiva de la PA. Esta relación se basa en la asunción que la masa del VI es proporcional a la PA (57,58).

El hallazgo del crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo posee un respaldo fisiológico mayor que los hallazgos de una hipertensión severa detectada con un método de medición continua de la PA. Además, los últimos estudios sugieren que las lecturas realizadas con estos métodos, tienen un valor pronóstico superior a los estudios convencionales (59,68). En pacientes seguidos durante 5 años, la mortalidad y morbilidad cardiovascular, fue más elevada en pacientes cuyas cifras tensionales eran mas elevadas con los métodos continuos, que en la medición tradicional (67).

También, otros autores han intentado comprobar la validación de las técnicas continuas de medición de la PA con las tradicionales. Los métodos estadísticos utilizados han sido diferentes, la correlación y la regresión. Silas (69) utilizó la correlación y regresión, observando que las cifras de 5 a 200 mm Hg de la técnica continua se correspondían bien con las de la técnica clásica. Por otro lado, Ellison (70), encontró un correlación buena entre los 2 métodos. Algunos autores, Bland (71), proponen que se siga investigando sobre las técnicas estadísticas de medición. O'Brien (72) propone una prueba de validación que incluya una concordancia y valoración de la variabilidad entre aparatos, la diferencia media entre las mediciones obtenidas con el método continuo y el sistema de referencia debe ser de  $\pm 5$  mm Hg y la desviación estándar (SD) de  $\pm 8$  mm Hg.

Existe otro problema en la validación, el patrón de comparación utilizado por las diferentes casas comerciales es distinto y por tanto son difíciles de comparar los trabajos realizados con los distintos aparatos.

Sin embargo, no hay razones para pensar que una técnica es mejor que otra. Las diferentes técnicas deben ser utilizadas en base a las indicaciones específicas de cada una de ellas.

#### 1.4.3.- Utilidad del registro continuo de la Presión Arterial

Este nuevo método esta disponible actualmente con una buena fiabilidad por una serie de aparatos comerciales: Del Mar Avionics, Remler, Spacelabs y Takeda (73 - 75).

Entre las utilidades destacaremos las siguientes:

A.- Permiten analizar el efecto de la "bata blanca". Mancia (76,77), demostró una elevación media de 26 mm Hg (rango de 3 a 75 mm Hg); con un aumento medio de la PAD de 14 mm Hg (rango de 2 a 35 mm Hg). Otros estudios, observan que este efecto es menor si la medición es efectuada por las enfermeras que por los médicos (78 - 80).

B.- Permiten estudiar la carga tensional. Entendemos por carga tensional los diferentes valores de PA anormales que se presentan durante el día y que dependen de estímulos extrínseco e intrínsecos a los que es sometido el individuo.

La prueba que los métodos continuos permiten una mejor predicción de la carga tensional esta apoyada en numerosos estudios: la carga tensional ambulatoria se correlaciona mejor con la masa ventricular izquierda medida por ecografía bidimensional, también la retinopatía hipertensiva se correlaciona mejor con la medición de la PA ambulatoria que con la medida en clínica (58, 81 - 84). Otros trabajos longitudinales, Perloff (41), demuestran que las cifras de PAD se correlación con los accidentes cardiovasculares.

C.- Comparación de la medición de la PA en casa. Otra de las utilidades demostradas de los holter de PA es el control de las cifras tensionales medidas en casa en vez de utilizar los esfigmomanómetros clásicos. Varios estudios han demostrado que la medición de la PA en casa con la técnica clásica es incorrecta, observando que tanto la PAS como la PAD estaban infraestimadas (85 - 87).

D.- Comparación de las presiones clínicas con las técnicas continuas. Uno de los problemas no resueltos son las cifras diagnósticas de la HTA con las técnicas continuas. Varios autores, De Gaudemaris y Mallion (88, 89), proponen que se consideren hipertensos aquellos pacientes cuyo percentil 50 sea superior al percentil 90 de una población testigo. Con este criterio puede considerarse como hipertenso límite aquel individuo cuyas cifras de PA sistólica o diastólica estén comprendidas en la mediana de la distribución de las presiones de la población de referencias o entre el percentil 90 - 95. La ausencia de medidas estandarizadas por edad y sexo del método del registro continuo de la PA es un factor limitante a tener en cuenta.

E.- Niveles de variación de la PA con RCPA. Los valores de las cifras de diagnóstico de la HTA lábil son difíciles de comparar, ya que la medición de la PA se ha realizado con técnicas clínicas. Los valores de las cifras de otros estudios oscilan de 127 a 151 para la PAS y de 81 a 90 para la PAD (90,91).

F.- Monitorización a corto tiempo. Otra posibilidad de estos métodos es medir la PA durante períodos cortos de tiempo. Este tipo de procedimiento disminuye los costos y las molestias de las 24 horas. Deben establecerse estándares para aplicar estos procedimientos y los estímulos que sobre estos influyen. Weber (57) ha demostrado que mediciones de la PA cada 8 o 10 minutos durante 2 horas se correlacionan perfectamente con las mediciones de las curvas de 24 horas. Otros investigadores, han encontrado relación entre múltiples mediciones a lo largo de períodos cortos de tiempo con la medición de 24 horas (92).

En otros aspectos las técnicas cortas no pueden sustituir a las de 24 horas. Así, no permiten comprobar la elevación de la PA en aquellos pacientes en los que se sospecha una elevación de la PA en ciertos momentos de día. Además, las modificaciones tensionales producidas desde las 03 a las 07 horas caracterizadas por rápidos aumentos tensionales no pueden ser medidas con los métodos cortos. También, la medición de los efectos hipotensores no se puede realizar con estas técnicas cortas. Por otro lado, en pacientes con cifras elevadas de la PA, los métodos de 2 horas pueden dar información exacta y reproducible de las cifras de PA y demostrar la eficacia del tratamiento.

G.- Tratamiento farmacológico. La medición exacta de la PA es esencial para la indicación de los fármacos hipotensores. Debido a la variabilidad tensional, es extremadamente difícil establecer la PA a partir de la cual puede valorarse verdaderamente la acción farmacológica de un medicamento (93). El control de la PA con hipotensores no puede predecirse mediante determinación de PA con el método clásico (104). La medición clásica tampoco nos informa de la duración del efecto hipotensor del fármaco (95).

La prescripción del tratamiento farmacológico en base a las cifras de PA obtenidas en la consulta puede dar lugar a un tratamiento excesivo, con el consiguiente aumento de efectos adversos (96) ó a no controlar satisfactoriamente la PA durante 24 horas. Sokolow (97), encuentra que una tercera parte de los pacientes con tratamiento farmacológico que mostraban cifras de PAD entre 105-114 mm Hg con el método clásico, y que podrían ser considerados como insuficientemente tratados, tenían una PAD ambulatoria menor de 95 mm Hg, ello demuestra que es posible que se alcance un buen control tensional y no se ponga de manifiesto en la consulta. También, un descenso nocturno demasiado importante puede llegar a comprometer el riego de ciertos órganos y dar lugar incluso a una isquemia miocárdica en un individuo con arteriosclerosis coronaria (98,99).

H.- Ensayos Clínicos y efecto placebo. La utilización de un RCPA ambulatorio en ensayos clínicos presenta las siguientes ventajas (100):

- 1.- Asegura el diagnóstico de HTA con la identificación y exclusión de aquellos pacientes en los que su PA este elevada debido al entorno clínico.
- 2.- Contribuye a reducir los efectos secundarios inespecíficos.
- 3.- Mejora la reproductibilidad de las estimaciones de la PA cuando se realizan al menos 20 lecturas por día.
- 4.- Reduce el número de sujetos necesarios para un ensayo clínico mejorando la precisión de éste y simplificando su diseño.

I.- Valor pronóstico del registro continuo de la Presión Arterial. Las complicaciones de la HTA están relacionadas con el nivel de tensión global a que está expuesto el sistema circulatorio. Es pues, razonable suponer que en un individuo cuya PA permanece elevada durante mas tiempo tiene peor pronóstico que otro cuya PA se eleva sólo de forma ocasional (101).

Sokolow (102), estudió en 124 hipertensos esenciales la relación existente entre el grado de severidad de las complicaciones cardiovasculares y la PA media de una toma estándar clínica y la media de la monitorización ambulatoria de la PA durante un día de actividad normal, encontrando una mayor correlación entre la gravedad de las complicaciones hipertensivas y las presiones arteriales obtenidas ambulatoriamente. No existió correlación entre la variabilidad tensional y el grado de afección orgánica. Floras (49), también, encuentra una mayor evidencia en la lesión de órganos diana entre aquellos individuos hipertensos con PA ambulatoria más elevada. Existen otros estudios que demuestran una mejor correlación entre el grado de hipertrofia VI y la PA medida ambulatoriamente, especialmente con la PAS, que con la PA medida en la consulta (59,82, 101 - 103).

La PA ambulatoria tiene también un importante valor pronóstico en cuanto a futuras complicaciones cardiovasculares. Perlof (104), en el seguimiento realizado a 1076 pacientes durante una media de 5 años, encuentra que los que tenían unas PA ambulatorias mas bajas que las previstas por su PA clínica presentaban una menor mortalidad y morbilidad al final del período de seguimiento de 10 años comparados con aquellos que presentaban una PA ambulatoria mas elevada de la prevista. Este valor discriminatorio de la PA ambulatoria fue especialmente aparente en el grupo de pacientes en los que la decisión de tratar es mas controvertida, como los hipertensos jóvenes, individuos sin afección de los órganos diana, en ellos se observó una mayor tendencia a mostrar disparidad entre las cifras de la consulta y las ambulatorias (95).

#### 1.4.4.- Registro continuo de la Presión Arterial e implicaciones diagnósticas:

La HTA se ha definido con una técnica clínica. Sin embargo, la dificultad estriba en definir cuales son los valores de la PAD a partir de las cuales se presentan complicaciones, la mayoría de trabajos indican que es a partir de 90-104 mm Hg cuando estas se presentan (105).

Perloff (41), ha demostrado que la medición ambulatoria de la PA puede discriminar los pacientes que tienen riesgo cardiovascular de los que no lo tienen.

Las personas con cifras de PA mas bajas que las detectadas con las mediciones en casa o en los centros sanitarios presenta menos complicaciones cardiovasculares (menor morbilidad y mortalidad). La elevación de la PA tiene claramente repercusiones cardiovasculares, sin embargo no esta claro el grado y tipo de las complicaciones cardiovasculares que produce la variabilidad tensional (105).

#### 1.4.5.- Realización del diagnóstico y criterios diagnósticos:

El diagnóstico de la HTA se realiza en base a los criterios del "Joint National Committee on Detection and evaluation and Treatment of High Blood Pressure" (JNC) (14), siendo necesario medir la PA dos o tres veces.

Drayer (106), ha demostrado la dificultad del diagnóstico de la HTA. En el estudio realizado a 29 pacientes con HTA, diagnosticados después de presentar en tres mediciones cifras patológicas de PA; demostró que el 20-30% de los mismos presentaban cifras de PA como las que tenía una población normotensa utilizada como control.

También, se puede argumentar que las cifras normales de la PA detectadas con las técnicas continuas durante 24 son mas bajas debido a que se obtienen promedios con las cifras tensionales nocturnas. En efecto, se demuestra que las cifras tensionales diurnas tienen valores de 5 a 8 mm Hg superiores a las nocturnas (107,108). Estos hechos sugieren que algunos médicos pueden infraestimar las cifras tensionales, si no se tienen en cuenta aisladamente los niveles tensionales diurnos. Aparentemente, estos hallazgos pueden explicarse por que las cifras tensionales medidas con el Holter son mas bajas que las detectadas en la clínica con los métodos habituales.

Debido a que el riesgo cardiovascular asociado a cifras altas de PA es continuo, no es fácil definir a partir de que punto debe establecerse el diagnóstico de HTA. Así, la utilización de los registros continuos de 24 horas puede aportar mayor exactitud diagnóstica ya que puede reproducir mejor los índices tensionales. Teniendo en cuenta la complejidad de esta técnica debemos asumir que establecer criterios diagnósticos va a ser mas difícil que con la medición tradicional. Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de estudios realizados con Holter de 24 horas han sido realizados en hospitales no siendo los pacientes extrapolables a la población general (55).

Los criterios diagnósticos propuestos por la JNC son para la PAS y la PAD, superiores a 140 y 90 respectivamente. De forma similar, inicialmente, se proponían estos criterios diagnósticos para los registros continuos de 24 horas, sin embargo hay que tener en cuenta las cifras de PA nocturnas. Por lo que como alternativa se propone que el criterio diagnóstico, el 20% de las lecturas superiores a 90 mmHg de la PAD y de forma para la PAS cuando el 20% de lecturas sean superiores a 160 y 140 de día y noche respectivamente (49).

En un estudio realizado para comparar los diferentes criterios diagnóstico, se observó, que las mediciones ambulatorias infraestimaban la PAD, que en el conjunto de sujetos estudiados fue de  $2,5 \pm 7,5$  mm Hg ( $p < 0.001$ ). En el 5% de los pacientes había mas de 5mm Hg de diferencia entre estas dos mediciones y en el 20% había una diferencia superior a 10 mm Hg (109). Los autores, proponen que los dos criterios de diagnóstico sean complementarios ya que los criterios de la OMS para el holter no tienen en cuenta ni la edad ni el sexo. Insisten en que los dos métodos no son comparables y que sólo alguno de los sujetos presenta coincidencia en ambos métodos.

#### 1.4.6.- Indicaciones de los RCPA

Hoy en día y dadas la escasa experiencia de trabajo con estos aparatos pueden señalarse los siguientes aspectos (110, 111 - 122):

- 1.- La práctica del RCPA requiere una selección de los pacientes que se pueden beneficiar, ya sea con un correcto diagnóstico o bien con un mejor control de tratamiento farmacológico.
  - 1.1.- El primer subgrupo lo constituirían aquellos pacientes con HTA borderline, HTA ligera, en los que se sospecha una HTA de la consulta o en aquellos pacientes en que las cifras en clínica son excesivamente elevadas en relación a la afección de órganos diana.

- 1.2.- El segundo grupo estaría formado por aquellos pacientes que presentan una HTA "refractaria".
- 2.- Es preciso definir por consenso el establecimiento del valor de PA normal en un registro continuo de 24 horas, así como realizar mas estudios prospectivos para confirmar los beneficios del RCPA y justificar su utilización de forma mas extensa.
- 3.- En general, la monitorización esta indicada cuando se detecta una PA elevada aislada sin otro factor de riesgo que la acompañe. Siendo realistas sólo estaría indicado cuando las cifras de PA diastólica fueran superiores a 110 mm Hg aún sin tener otro factor de riesgo asociado.
- 4.- El diagnóstico de HTA con registros continuos de la PA sólo debe realizarse cuando se detecten cifras elevadas aisladas de PA y además se haya comprobado con la medición de la PA en casa.
- 5.- Para diagnosticar HTA borderline en pacientes que paradójicamente presentan cifras de PA bajas en la clínica (96).

Así pues, es necesario preguntarse cual es la verdadera ventaja de las técnicas ambulatorias de medición de la PA, ¿Cuál es la cifra para definir hipertenso a una persona cuya medición se ha realizado con una técnica ambulatoria de definición de la PA?, ¿Qué grado de comparación existe entre la esfigmomanometria clásica y la ambulatoria? ¿Cuál es la variabilidad tensional? ¿Cuáles son las posibles aplicaciones de las técnicas ambulatorias en pacientes de diagnóstico reciente? ¿Y en pacientes que ya están en tratamiento?. Siendo preciso definir cual es la aplicación y aceptabilidad de las técnicas de registros continuos de la PA. La aplicación sistemática de esta técnica no esta reconocida por dos razones fundamentales. Estas dos razones son de tipo económico y científico. Las razones económicas se fundamentan en que es una técnica demasiado cara para ser

aplicada de forma habitual en los centros sanitarios sin que aporte a los pacientes beneficios sustanciales. Las razones científicas centran el debate en la pregunta ¿Cuáles son los criterios para aplicar los registros continuos de PA?. Los motivos científicos para no utilizar la medición puntual de la PA se basan en que una determinación aislada no es suficiente para poder estimar los riesgos de la PA, fundamentalmente la morbilidad y mortalidad atribuida a la HTA. Sin embargo, no está claro cual es el criterio de medición de la PA con registros continuos que mejor predice el riesgo cardiovascular. Este criterio solo puede ser estudiado en estudios prospectivos, difíciles de aplicar en las épocas iniciales de aplicación de la técnica. Los primeros pasos para trabajar en esta línea serán la realización de los estudios transversales como el que se presenta en los que se definen criterios de PA y HTA respectivamente, que sirvan de punto de referencia en posteriores estudios.

Por otra parte será necesario definir cuales son los parámetros estadísticos (estimadores) que deben utilizarse como datos resumen de casi de 100 lecturas de PA diferentes.

En el presente trabajo se analizan parámetros de centralidad de la medición de 24 horas, dispersión, frecuencias, patrones de variabilidad diarios de la PA y otros estimadores estadísticos combinados.

Finalmente, en el estudio se analizan las modificaciones de la PA en función de los tipos de fármacos que estén tomando los pacientes.

## **2.- OBJETIVOS**

1.- General:

1.- Comparar dos métodos diagnósticos de toma de la Presión Arterial (PA) en un grupo de hipertensos tratados satisfactoriamente en Centro de Salud:

1.1.- Con el método usual del esfigmomanómetro de Mercurio.

1.2.- Con un Registro Continuo de Medición de la PA durante 24 horas (RCPA) o (holter de PA).

2.- Específicos:

A.- Comparar los criterios de Hipertensión Arterial con ambos métodos.

B.- Evaluar la eficacia del tratamiento hipotensor con ambas técnicas.

C.- Estudiar la variabilidad tensional, el Ritmo Circadiano (RC), definiendo los perfiles tensionales.

D.- Analizar los valores de las cifras tensionales en relación con diferentes variables: edad, sexo, obesidad, y complicaciones cardiovasculares.

## **3.- MATERIAL Y METODOS**

1.- Material:

1.1.- Universo del estudio: Todas las personas de 25 a 80 años de edad atendidas en el Centro de Salud de Molina de Segura.

1.2.- Población origen del estudio: Todas las personas hipertensas de 25 a 80 años controladas en el Centro de Salud de Molina de Segura.

1.3.- Criterios de inclusión: Se estudiaron a 608 personas hipertensas incluidas en el protocolo de HTA del Centro de Salud, que llevaran un año o más diagnosticadas de HTA, en tratamiento con hipotensores y/o dieta y que no tomaran fármacos que modificaran las cifras de PA (corticoides, anticonceptivos, antidepresivos, AINE) y que su HTA no fuera de causa secundaria.

El estudio se realizó de entre los meses de Mayo de 1990 a Junio de 1991 excluyéndose el período estival por ser mas difícil para el seguimiento de los pacientes, observándose, además, que el sudor producía más errores de medición y mas de ampollas en la zona de colocación del manguito debidas al calor.

1.4.- Clasificación de los pacientes: Se clasificaron según los criterios de la OMS a partir de las cifras de presión diastólica básales en:

HTA leve, PAD entre 95 y 104 mm Hg.

HTA moderada, PAD entre 105 y 114 mm Hg.

HTA severa, PAD superior a 115 mm Hg.

HTA no clasificable por criterios de PAD, cifras de PAS superiores a 160 mm Hg con PAD inferior a 95 mm Hg.

1.5.- Criterios de exclusión del estudio global: El total de personas excluidas fue de 115. Los motivos fueron los siguientes:

1.5.1.- Personas en las que la medición del Holter fue errónea por diferentes causas: quitarse voluntariamente el aparato , rotura del manguito, y por presentar molestias diversas. En total fueron **35** pacientes.

1.5.2.- Personas que no quisieron colaborar . Fueron 80 personas.

1.6.- Exclusión para el estudio de la variabilidad: Se excluyeron 145 pacientes. De los 145, (30,01% del total del estudio), 49 (33,8%) se eliminaron por tener el 20% de lecturas erróneas diurnas, nocturnas mas las totales y 96 (66,20%) por estar tratados con 3 o más fármacos.

Así el número de pacientes analizados para el estudio global fue de 483 y de 338 para el estudio de la variabilidad.

## 2.- Métodos:

Dado que los pacientes estaban incluidos en el protocolo de HTA del centro de salud se analizaron los resultados de las siguientes pruebas complementarias: electrocardiograma basal, Fondo de ojo, Hematrocrito, Hemoglobina, BUN, ácido úrico, creatinina, colesterol, triglicéridos, colesterol-HDL, sodio y potasio.

Además, también, se midió la obesidad según el índice de masa corporal o índice de Quetelet (IQ), ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ); en el que el peso se expresa en kilogramos y la talla en centímetros. Los valores del mismo se calcularon según el normograma de Thomas (123).

En el ECG se valoraron los criterios de hipertrofia ventricular según la clasificación de Friedman (124):

1A = Amplitud del QRS si R o S tiene una profundidad  $P \geq 20$  mm; 3 puntos.

1B = Amplitud del QRS si  $S_{v_1}$  o  $S_{v_2} \geq 30$  mm; 3 puntos.

1C = Amplitud del QRS si  $R_{v_5}$  o  $R_{v_6} \geq 30$  mm; 3 puntos

2 = Segmento ST de vector opuesto al QRS; 3 puntos con digital, 1 punto sin digital.

3 = P positiva en  $V_1$ ; 3 puntos.

4 = Vector del QRS  $-30^\circ$  o mas; 2 puntos.

5 = Duración del QRS  $\geq 0.009$  seg; 1 punto.

6 = Deflexión intrínseca positiva en derivaciones precordiales izquierdas  $V_5$  o  $V_6 \geq 0.05$  seg; 1 punto.

SUMA DE PUNTOS = Suma de todos los puntos de los criterios anteriores.

A partir de 4 puntos la HVI es probable, de 5 puntos la HVI es segura.

Los cambios observados en el fondo de ojo se clasificaron según la clasificación de Keith (125):

Grado 0, es la ausencia de anormalidades.

Grado I, estrechamiento arterial difuso o segmentado.

Grado II, cruces arterio-venosos, con cambios arterioescleróticos.

Grado III, cambios arteriales mas infartos retinianos, exudados blanquecinos y hemorragias lineales en forma de llama de fuego.

Grado IV, papiloedema con algunos de los otros cambios arteriales mencionados.

Para medir la PA se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio de pared de la Marca RIESTER modelo NOVA - Presameter.

El aparato para medir la PA continua durante 24 horas fue el Sistem TAKEDA MEDICAL TM-2420/TM-2020 que presenta las siguientes características:

- Características del registrador TM 2420:

- \* Método de medición: Riva-Roce Korotkoff
- \* Rango de medición: 40-200 pulsaciones por minuto. PAS 60-280 mm Hg. PAD 40-160 mm Hg ó 2% de lecturas. Presión de hinchado 5% superior al pulso.
- \* Presurización: Micro-bomba de diafragma, preajustada a 180 mm Hg.
- \* Intervalos de medición: Cuatro períodos de medición por 24 horas. Repetición de intervalos de 1, 3, 5, 15 ó 20, 60 minutos.
- \* Memoria : Hasta 640 mediciones, datos protegidos, durante dos semanas. Carga: 4,8 w sólo para recarga.
- \* Alimentación: Batería de Nid. Cad. con unas 300 mediciones por carga. Se indica si hay batería desgastada.
- \* Consumo: Menos de 500 mA, 2,5 VA.
- \* Condiciones operativas: Desde + 10° C a + 40° C. Humedad relativa inferior al 85%.
- \* Condiciones de almacenaje: Desde +20° C a +55° C. Humedad relativa inferior al 95%.
- \* Peso : 390 gr. sin manguito.
- \* Dimensiones externas: 65 x 142 x 42 (anchura x profundidad x altura).

El TM-2420/TM2020 es un aparato de registro automático de la presión arterial, que consiste en un registrador de memoria líquida que se coloca en la cintura del paciente y va conectado a un manguito, el cual, en el punto que se coloca sobre la arteria cubital del brazo no dominante, lleva una onza de cuarzo, que transmite las vibraciones de la arteria al ser comprimida por el manguito.

El TM-2420, es la pieza que lleva el paciente sujeta con un cinturón ó tirante. La PA se mide mediante el método auscultatorio en las fases 1 y 5 de Korotokoff, a través de un micrófono inserto en el manguito. Si este no funciona, ó los ruido de Korotkoff son inaudibles, la tensión se toma mediante oscilometría

mediante otro sensor inserto en el mismo. Cuando termina el registro, el ordenador decodifica la información y la ofrece en valores de PAS y PAD, frecuencia cardíaca y PAM, en cada uno de los momentos de tiempo programados.

El modelo TM-2420, se inserta en el TM-2020 que a través del interface RS-232C transmite su información al ordenador que tiene cargado el Software TM-2420/2020, el cual decodifica los datos que aparecen en la pantalla del ordenador después de escoger el menú correspondiente, directamente el TM-2020 puede registrar datos, medias y gráficos.

La información, se da también ordenadamente de cada una de las tomas, mediante el cálculo de todas las tensiones tomadas en aquel intervalo de tiempo.

El brazal tiene unas medidas estandarizadas para adultos de 25-35 cm de circunferencia, y para obesos de 33-47 cm.

Una vez adquiridos los datos por el ordenador, se calcularon las medias de PA y FC individual de 7 a 22 horas (PA diurna) y de 23 a 6 (PA nocturna). Para poder clasificar mejor posteriormente a estos pacientes, se observó en cada uno de ellos el porcentaje de PAD que durante el día y la noche pasaban de 90 mmHg, además de calcular la media y SD de las fases diurnas y nocturnas.

Su correlación con el registro a través de esfigmomanómetro de mercurio fue de  $r^2 = 0.77$  para la PAS y de  $r^2=0.65$  para la PAD. La FC mantuvo una correlación de  $r^2=0.63$  en un muestra de 32 observaciones. La validez y fiabilidad del Takeda TM 2420 respecto a la técnica clásica de medición de la PA se ha observado en diferentes estudios (126,127)

La reproducibilidad es alta ( $r^2 = 0.96$ ) y el número de lecturas fallidas oscila entre el 0-5% por registro. El ordenador puede, a decisión del clínico, anular aquellas presiones que, según criterios preestablecidos, parecen falsas lecturas y

recalcular posteriormente los valores medios.

Se rechazaron las mediciones de 24 horas que presentaban un porcentaje superior al 20 % de lecturas erróneas.

- Características del procesador TM 2020:

- \* Displays: LCD 20 x 52 mm ( tamaño dígito ).
- \* Método de impresión, velocidad: Serial térmico, 1 línea/sec.
- \* Papel : 58 mm x 25 mm ( anchura x diámetro ).
- \* Alimentación: Desde TM2420, o adaptador de CA.
- \* Valor Nominal: CC 4,8 v. 500 mA.
- \* Peso: 220 gr sin papel.
- \* Dimensiones externas:74 x 148 x 52 mm (ancho x profundidad x altura).

- Características de funcionamiento:

- \* Puede tomar la PA durante 72 horas.
- \* Las mediciones pueden realizarse cada minuto durante 24 horas.
- \* La bomba que produce las insuflaciones del manguito es silenciosa.
- \* Treinta segundos antes de iniciar cada medición el aparato avisa para que el paciente ponga el brazo en la posición correcta. De las 23 horas a las 7 a.m. no se avisa antes de la insuflación.
- \* Si se produce una medición errónea, de nuevo al cabo de un minuto se produce otra medición de la PA.
- \* Los errores de medición del aparato están codificados ( se indican en la Tabla A).
- \* El holter puede programarse mediante el TM-2020 simplemente o bien interconectando el TM-2020 mediante un "interface" RS-232C conectado a un ordenador tipo PC que tenga cargado el Software TM-2420/TM-2020.

## TABLA A

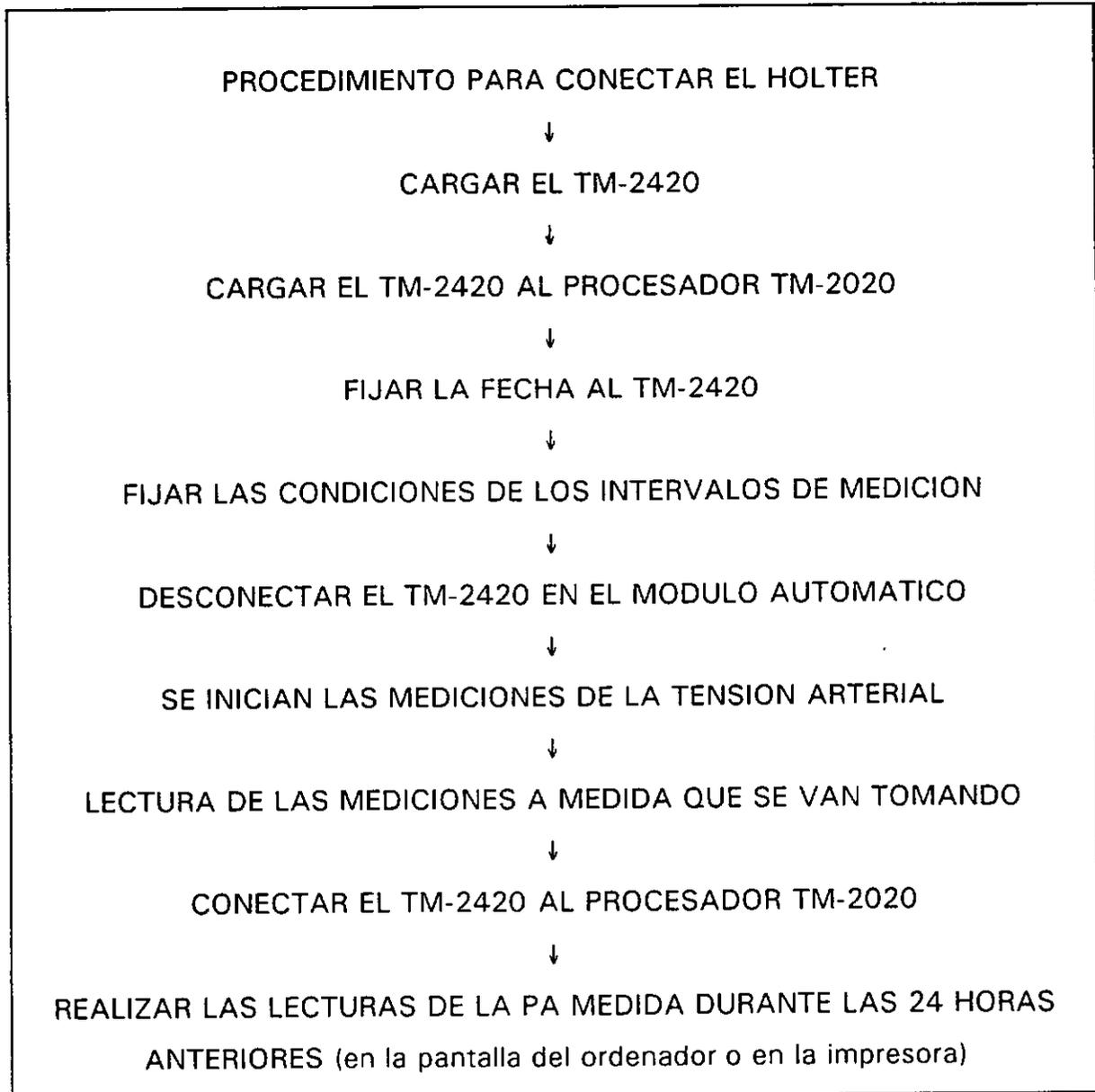
## CODIGOS DE LOS ERRORES DEL TAKEDA MEDICAL TM 2420/2020

CODIGO DE ERROR*	ERROR
01	Desconexión del micrófono auditivo Grandes movimientos con el brazo
02	Escape de aire
04	Batería baja
05	El tiempo de medición excede 100 seg. Debido a escape de aire o por agotamiento si las insuflaciones son muy rápidas
06	Presión superior a 320 mmHg
07	Opresión del botón "stop"
08	Medición imposible no se oyen los ruidos de Korotkoff o mala posición del micro
20	Error de la frecuencia cardíaca, < 40 ó > 200 p.m. ó mala posición micrófono
21	PAD superior a 160 mmHg
22	PAS inferior a 60 mmHg
23	Diferencia entre la PAS Y PAD inferior a 10 mmHg
24	Diferencia entre la PAS y PAD superior a 160 mmHg

(\*) Si se producen los errores 8, 21, 22, 23, ó 24, la unidad TM2020 automáticamente se pone en marcha y realiza una nueva medición. La remediación se inicia un minuto mas tarde.

- \* Los resultados de la medición pueden guardarse en el ordenador y leerse posteriormente, ó leerse inmediatamente después de terminar la medición. Las lecturas, también, pueden observarse directamente a medida que se van tomando en una pequeña pantalla que existe en la parte superior del TM-2420.
- \* Los pasos que deben realizarse para poner en marcha el aparato se indican en el Algoritmo 1.

## ALGORITMO 1



En el grupo de pacientes en los que se midió la Presión Arterial con un Registro Continuo no invasivo automático durante 24 horas TM-2420, el intervalo entre registros se programó cada 20 durante el día (8 a 22 horas) y cada 60 minutos durante la noche (23 a 7), instruyendo al paciente para que no se desconectaría el aparato en horas de sueño, de forma que pudiera hacerse un estudio del ritmo circadiano de su tensión y frecuencia cardíaca.

Los registros comenzaron entre las 9 y 10 horas de la mañana y se terminaron a la misma hora del día siguiente completando un ciclo de 24 horas. Los pacientes tomaron la misma medicación que tomaban y se les indicó que realizaran su actividad diaria normal.

#### 2.1.- Método de medición de la tensión arterial con la toma clásica:

La medición según el método clásico, se realizó durante los tres meses previos a la colocación del holter y simultáneamente cuando se colocaba el holter. La medición se realizaba en el brazo contralateral y también cuando se retiraba.

La medición con el esfigmomanómetro se hizo siguiendo las siguientes pautas basada en las recomendaciones del "Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure" de 1992 (14):

- 1.- El paciente estaba sentado, o en decubito supino, discretamente levantado a 30 o 45°, lo mas cómodo posible y en un ambiente tranquilo. Permaneciendo en esta posición de 3 a 5 minutos antes del correspondiente control. Este tiempo se aprovechaba para colocar y seleccionar el manguito. A las personas delgadas se les colocaba de 12 cm, a las normales de 15 cm y a los obesos de 18 cm.
- 2.- A continuación se palpaba la arteria braquial en la fosilla anterocubital, colocándose el estetoscopio encima del lugar en el que se palpaba la arteria.

- 3.- Cubríamos el brazo con el manguito, asegurándonos de centrar la bolsa inflable por encima de la arteria. En el borde inferior del mismo dejaba un espacio de unos 3 cm para colocar la campana del estetoscopio.
- 4.- Se tomaba el pulso radial e inflábamos rápidamente el manguito hasta el nivel en el que desaparecía el mismo por palpación. Este era el nivel estimado de tensión sistólica. En este momento desinflábamos el manguito nuevamente y esperábamos 30 segundos sin hacer ningún tipo de maniobra.
- 5.- Colocábamos el estetoscopio en la zona elegida de la fosilla antero cubital procurando contacto con toda la piel de la zona y haciendo la menor presión posible.
- 6.- Inflábamos nuevamente el manguito, lo mas rápidamente posible hasta un nivel de 30 mm superior al definido en el punto 4.
- 7.- Desinflábamos de forma lenta el manguito a una velocidad de caída de la columna de 2 mm Hg por segundo.
- 8.- Escuchábamos el primer ruido que nos define la presión sistólica y lo memorizamos en milímetros.
- 9.- Escuchábamos el ruido amortiguado del sonido de la fase 4, cifra que memorizábamos como presión diastólica en el caso de que la persona sea un niño adulto joven o delgado. La desaparición total de los ruidos era la fase 5 y por tanto la presión diastólica del adulto.
- 10.- Repetíamos los pasos del 6 al 9 con un intervalo de 1 minuto en dos ocasiones.

- 11.- Hallábamos las medias de PA sistólica y diastólica y las anotaremos como resultado final.

Los manguitos utilizados tenían las medidas recomendadas de 12,5 cm. de ancho y 35 cm de longitud para las personas no obesas y de 43 cm para las personas obesas.

## 2.2.- Método de medición de la tensión arterial con el holter:

- 1.- Se tomaba la PA con el método clásico, según se indicaba en el apartado anterior.
- 2.- Se iniciaba la colocación del holter.
- 3.- El paciente estaba sentado, o en decúbito supino, discretamente levantado a 30 o 45°, lo mas cómodo posible y en un ambiente tranquilo. Permaneciendo en esta posición de 3 a 5 minutos antes del correspondiente control. Este tiempo se aprovechaba para colocar y seleccionar el manguito. A las personas delgadas se les colocaba de 12 cm, a las normales de 15 cm y a los obesos de 18 cm.
- 4.- A continuación se palpaba la arteria braquial en la fosilla anterocubital, colocándose el estetoscopio encima del lugar en el que se palpaba la arteria.
- 5.- Cubríamos el brazo con el manguito, asegurándonos de centrar la bolsa inflable por encima de la arteria.
- 6.- Después colgábamos el TM-2420 a la cintura del paciente.

- 7.- Se avisaba al paciente que cuando sonara un pitido, indicaba que la toma de PA se iba a iniciar. En este momento debía poner el brazo estirado para que la medición se realizara en las condiciones adecuadas. También, se le advertía que si la medición de la PA no se realizaba correctamente esta se repetiría al cabo de un minuto.
- 8.- La primera medición con el holter se realizaba en el centro de salud para comprobar que el paciente había entendido el funcionamiento del aparato y para comprobar que no se presentaba ningún problema.
- 9.- El aparato se quitaba a las 24 horas.
- 10.- Al cabo de veinte minutos de retirar el holter y con el paciente en reposo, se tomaba la PA con el método clásico según lo indicado en el apartado anterior.

### 2.3.- Protocolo de determinación de las tomas de la PA:

La PA se tomó según el siguiente esquema:

- A.- Tres meses antes de la colocación del holter (PAS1, PAD1).
- B.- Dos meses antes de la colocación del holter (PAS2, PAD2).
- C.- Un meses antes de la colocación del holter (PAS3, PAD3).
- D.- Veinte minutos antes de la colocación del holter (PAS PRE, PAD PRE).
- E.- Veinte minutos después de la colocación del holter (PAS POST, PAD POST).
- F.- PA y FC individual de 8 a 22 horas (PA diurna) con el holter (MS1, MD1).
- G.- PA y FC individual de 23 a 7 horas (PA nocturna) con el holter (MS2, MD2).
- H.- PA y FC individual de 0 a 24 horas (PA del total del día) con el holter (MS3 MD3).

#### 2.4.- Criterios de Normalidad de la Presión Arterial:

En la tabla B, se indican los criterios utilizados con el holter, se definieron a partir de los propuestos por White modificados, (128 - 131) que fueron las cifras de 140/90 mmHg para el día de (7 a 22 horas), y de 120/80 mmHg para la noche, (23 a 6 horas). Para las 24 horas del día, (todo el día), se utilizaron los criterios del día y la noche combinados en función de la hora del día en que se realizaba la medición.

En la tabla C, se indican los criterios aplicados para el método clásico, estos criterios fueron los de la JNC de 1992 (14).

TABLA B

CRITERIO DE MEDICION DEL HOLTER	
H1101 MEDIA DEL DIA > 140 mmHg . . . . .	Media de PAS > 140 mm Hg durante el día.
H1112 MEDIA DEL DIA > 90 mmHg . . . . .	Media de PAD > 90 mm Hg durante el día.
H1121 PAS MEDIA DEL DIA > 160 mmHg . .	Media de PAS > 160 mm Hg durante el día.
H1122 PAD MEDIA DEL DIA > 95 mmHg . . .	Media de PAD > 95 mm Hg durante el día.
H1131 PAS MEDIA DEL DIA > 180 mmHg . .	Media de PAS > 180 mm Hg durante el día.
H1132 PAD MEDIA DEL DIA > 100 mmHg . .	Media de PAD > 100 mm Hg durante el día.
H1211 PAS MEDIANA DEL DIA > 140 mmHg	Mediana de PAS > 140 mm Hg durante el día.
H1212 PAD MEDIANA DEL DIA > 90 mmHg .	Mediana de PAD > 90 mm Hg durante el día.
H1221 PAS MEDIANA DEL DIA > 160 mmHg	Mediana de PAS > 160 mm Hg durante el día.
H1222 PAD MEDIANA DEL DIA > 95 mmHg .	Mediana de PAD > 95 mm Hg durante el día.
H1231 PAS MEDIANA DEL DIA > 180 mmHg	Mediana de PAS > 180 mm Hg durante el día.
H1232 PAD MEDIANA DEL DIA > 100 mmHg	Mediana de PAD > 100 mm Hg durante el día.
H2101 PAS MEDIA NOCHE > 120 mmHg . . .	Media de PAS > 120 mm Hg durante la noche.
H2112 PAD MEDIA NOCHE > 80 mmHg . . .	Media de PAD > 80 mm Hg durante la noche.
H2121 PAS MEDIA NOCHE > 130 mmHg . . .	Media de PAS > 130 mm Hg durante la noche.
H2122 PAD MEDIA NOCHE > 85 mmHg . . .	Media de PAD > 85 mm Hg durante la noche.
H2131 PAS MEDIA NOCHE > 140 mmHg . . .	Media de PAS > 140 mm Hg durante la noche.
H2132 PAD MEDIA NOCHE > 90 mmHg . . .	Media de PAD > 90 mm Hg durante la noche.
H2211 PAS MEDIANA NOCHE > 120 mmHg	Mediana de PAS > 120 mm Hg durante la noche.
H2212 PAD MEDIANA NOCHE > 80 mmHg .	Mediana de PAD > 80 mm Hg durante la noche.
H2221 PAS MEDIANA NOCHE > 130 mmHg .	Mediana de PAS > 130 mm Hg durante la noche.
H2222 PAD MEDIANA NOCHE > 85 mmHg .	Mediana de PAD > 85 mm Hg durante la noche.
H2231 PAS MEDIANA NOCHE > 140 mmHg	Mediana de PAS > 140 mm Hg durante la noche.
H2232 PAD MEDIANA NOCHE > 90 mmHg .	Mediana de PAD > 90 mm Hg durante la noche.
H1311 CARGA SIS. DIA > 140 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAS > 140 mm Hg durante el día.
H1312 CARGA DIAS. DIA > 90 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAD > 90 mm Hg durante el día.
H1321 CARGA SIS. DIA > 160 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAS > 160 mm Hg durante el día.
H1322 CARGA DIAS. DIA > 95 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAD > 95 mm Hg durante el día.
H1331 CARGA SIS. DIA > 180 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAS > 180 mm Hg durante el día.
H1332 CARGA DIAS. DIA > 100 mmHg . . . . .	20% de lecturas de PAD > 100 mm Hg durante el día.
H2311 CARGA SIS. NOCHE > 120 mmHg . .	20% de lecturas PAS > 120 mm Hg durante la noche.
H2312 CARGA DIAS. NOCHE > 80 mmHg . .	20% de lecturas de PAD > 80 mm Hg durante la noche.
H2321 CARGA SIS. NOCHE > 130 mmHg . .	20% de lecturas de PAS > 130 mm Hg durante la noche.
H2322 CARGA DIAS. NOCHE > 85 mmHg . .	20% de lecturas de PAD > 85 mm Hg durante la noche.
H2331 CARGA SIS. NOCHE > 140 mmHg . .	20% de lecturas de PAS > 140 mm Hg durante la noche.
H2332 CARGA DIAS. NOCHE > 90 mmHg . .	20% de lecturas de PAD > 90 mm Hg durante la noche.
H3311 CARGA SIS. TOTAL >140 >120 . . .	20% de lecturas de PAS > a 140 y 120 mm Hg día y noche.
H3312 CARGA DIAS. TOTAL >90 >80 . . . . .	20% de lecturas de PAD > 90 y 80 mm Hg día y noche.
H3321 CARGA SIS. TOTAL >160 >130 . . .	20% de lecturas de PAS > 160 y 130 mm Hg día y noche.
H3322 CARGA DIAS. TOTAL >95 >85 . . . . .	20% de lecturas de PAD > 95 y 85 mm Hg de día y noche.
H3331 CARGA SIS. TOTAL >180 >140 . . .	20% de lecturas de PAS > a 180 y 140 mm Hg de día y noche.
H3332 CARGA DIAS. TOTAL >100 >90 . . .	20% de lecturas de PAD > a 100 y 90 mm Hg de día y noche.
H3111 PAS MEDIA TOTAL > 140 >120 . . . .	Media de PAS > a 140 y 120 mm Hg de día y noche.
H3112 PAD MEDIA TOTAL >90 >80mmHg .	Media de PAD > 90 y 80 mm Hg de día y noche.
H3121 PAS MEDIA TOTAL > 160 >130 . . . .	Media de PAD > 160 y 130 mm Hg de día y noche.
H3122 PAD MEDIA TOTAL >95 >85mmHg .	Media de PAD > 95 y 85 mm Hg de día y noche.
H3131 PAS MEDIA TOTAL > 180 >140 . . . .	Media de PAS > 180 y 140 mm Hg de día y noche.
H3132 PAD MEDIA TOTAL >100 >90mmHg	Media de PAD > 100 y 90 mm Hg de día y noche.
H41 PAS MEDIA TOTAL > 140 . . . . .	Porcentaje de lecturas PAS >140 mm Hg de día y noche.
H42 PAS MEDIA TOTAL > 90 . . . . .	Porcentaje de lecturas PAD > 90 mm Hg de día y noche.

TABLA C

CRITERIO DE MEDICION DE LA METODO CLASICO	EXPLICACION CRITERIO
MS	Media de las cifras de PAS de las tres tomas de los meses previos a la colocación del Holter.
MD	Media de las cifras de PAD de las tres tomas de los meses previos a la colocación del Holter.
HTACLA	Porcentaje de cifras de PAS superiores a 140 mm Hg en dos o mas tomas.
HTACLA2	Porcentaje de cifras de PAS superior a 160 mm Hg en dos o mas tomas.
HTACLA3	Porcentaje de cifras de PAS superiores a 180 mm Hg en dos o mas tomas.
HTACLA4	Porcentaje de cifras de PAD superior a 90 mm Hg en dos o mas tomas.
HATCLA5	Porcentaje de cifras de PAD superior a 95 mm Hg en dos o mas tomas.
HTACLA6	Porcentaje de cifras de PAD superior a 100 mm Hg en dos o mas tomas.

### 3.- Análisis:

#### 3.1.- Variables de estudio:

- 3.1.1.- PAS/PAD diurna (de 8 a 22 horas, sólo para el Holter), según los criterios definidos en la tabla B.
- 3.1.2.- PAS/PAD nocturna (de 23 a 7 horas, sólo para el Holter), según los criterios definidos en la tabla B.
- 3.1.3.- PAS/PAD total (de 0 a 24 horas).
- 3.1.4.- Frecuencia cardiaca diurna, nocturna y total.
- 3.1.5.- Variabilidad Tensional, según se indica en la tabla E y en el método estadístico del "cusum".
- 3.1.6.- PAS según el método clásico definida en la tabla C.
- 3.1.7.- PAD según el método clásico definida en la tabla C.
- 3.1.8.- Hipertrofia Ventricular Izquierda (ECG).
- 3.1.9.- Edad.

- 3.1.10.- Sexo.
- 3.1.11.- Tiempo de evolución de la HTA.
- 3.1.12.- Parámetros bioquímicos (hematocrito, hemoglobina, BUN, Ac.úrico, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL, sodio, potasio y proteinuria).
- 3.1.13.- Tabaco.
- 3.1.14.- Alcohol.
- 3.1.15.- Tratamiento farmacológico.
- 3.1.16.- Patología asociada.
- 3.1.17.- Complicaciones de la HTA.
- 3.1.18.- Actividad laboral.
- 3.1.19.- Clasificación de la HTA.

### 3.2.- Codificación de las variables:

- Todas las variables fueron codificadas previamente al análisis estadístico.

### 3.3.- Análisis estadístico:

3.3.1.- Estadística descriptiva: Se ha utilizado la media, desviación estándar (SD) y porcentajes, para analizar las características de la población de estudio: perfil de la PA, PA diurna, PA nocturna, variabilidad tensional, hipertrofia Ventricular Izquierda (ECG), edad, sexo, tiempo de evolución de la HTA, parámetros bioquímicos (hematocrito, hemoglobina, BUN, Ac.úrico, creatinina, colesterol, triglicéridos, HDL, sodio, potasio y proteinuria), tabaco, alcohol, tratamiento, farmacológico, patología asociada, complicaciones de la HTA.

3.3.2.- Análisis de los datos del holter de 24 horas: Los datos de las cifras tensionales aportados por el TAKEDA TM 2420/2020 se analizaron siguiendo los siguientes pasos:

- 1.- Se decodificaron pasando los códigos hexadecimales ASCII para analizar los datos estadísticos.
- 2.- Una vez decodificados los datos se elaboró un programa en lenguaje BASIC para analizar sólo los casos que tuvieran lecturas válidas según los criterios de inclusión antes citados.
- 3.- Una vez seleccionados los casos válidos se realizó el análisis estadístico.
- 4.- Cálculo de los estimadores estadísticos de "centralidad" tensional (media, mediana).
- 5.- Cálculo de los estimadores estadísticos de "desviación tensional" (desviación estándar, quintiles) diurnos (8-22 horas), nocturnos (23-7 horas) y de todo el día (0-24 horas).
- 6.- Cálculo de la carga tensional (número de cifras tensionales superiores a determinadas cifras de PAS y PAD ó área bajo la curva) (128 - 132) se definió como:
  - A.- El 20% de lecturas de PAS superiores a 140, 160, 180 mm Hg durante el día.
  - B.- El 20% de lecturas de PAS superiores a 120, 130, 140 mm Hg durante la noche.
  - C.- El 20% de lecturas de PAD superiores a 90, 95, 100 mm Hg durante el día.
  - D.- El 20 % de lecturas de PAD superiores a 80, 85, 90 mm Hg durante la noche.
  - E.- Combinación de los criterios A y B.
  - F.- Combinación de los criterios C y D.
  - G.- Combinación de los criterios A y C.

- H.- Combinación de los criterios B y D.
- I.- Definición del porcentaje de medidas superiores a 140/90 mm Hg y 145/95 mm Hg. A partir de este dato se configuró el Índice de Desviación Promedio (IDP)\* (133) que resultaba de sumar, las desviaciones porcentuales sistólicas, mas las desviaciones porcentuales diastólicas, dividiéndolas por dos, con lo cual, teóricamente el IDP podría oscilar de 0 a 100. El IDP se calculó para el valor de 140/90 m Hg y 145/95 mm Hg. Una vez obtenido de cada paciente el IDP, se analizó la tendencia de las curvas de presión arterial, creándose cinco tipos de curvas según se indica en la tabla D.

Una vez obtenido en cada paciente el IDP, y analizada la tendencia general de las curvas, se crearon cinco tipos distintos de curvas circadianas según los siguientes criterios: Curva tipo 0, a la que llamamos "normal" y en la que el IDP oscilaba entre el 0 y 5% del total de las medidas. Curva tipo I, llamada "borderline" en la que el IDP va desde el 6 al 15%. Curva tipo II, denominada "lábil" con IDP entre 16 y 30%. Curva tipo III o "diurna" con IDP que oscilaba desde 31 al 65%. Curva tipo IV o "sostenida" con IDP desde el 66 al 100%.

**TABLA D****FORMULA PARA EL CALCULO DEL INDICE DE DESVIACION PROMEDIO (IDP)**

DESVIACION	GRADO	TIPO DE CURVA
0-5%	0	NORMAL
6-15%	1	BORDERLINE
16-30%	2	LABIL
31-65%	3	DIURNA
66-100%	4	SOSTENIDA

$$IDP = (\text{Desviación sistólica} + \text{desviación diastólica}) / 2$$

Los porcentajes de desviación, marcan el tipo de curva, y el grado de HTA en función de la curva circadiana.

7.- Análisis del patrón de variabilidad tensional y frecuencia con que se presentan cifras de PAS y PAD superiores a los criterios de carga tensional definidos. Se utilizaron dos métodos:

- Estadística descriptiva según los criterios indicados en la Tabla E.
- Técnica del "CUSUM"

## TABLA E

## CRITERIOS ESTUDIADOS DE LA VARIABILIDAD TENSIONAL

PAS1S	Desviación Standard de la Presión sistólica diurna.
PAD1S	Desviación Standard de la Presión diastólica diurna.
F1S	Desviación Standard de la Frecuencia cardiaca diurna.
PAS2S	Desviación Standard de la Presión sistólica nocturna.
PAD2S	Desviación Standard de la presión diastólica nocturna.
F2S	Desviación Standard de frecuencia cardíaca nocturna.
PAS3S	Desviación Standard de la Presión Sistólica total del día.
PAD3S	Desviación de la Presión diastólica total del día.
F3S	Desviación Standard de la frecuencia cardíaca total del día.
Q1S	PAS en el 1º quintil.
Q1D	PAD en el 1º quintil.
Q1F	Frecuencia cardiaca en el 1º quintil.
Q4S	PAS en el 4º quintil.
Q4D	PAD en el 4º quintil.
Q4F	Frecuencia cardíaca en 4º quintil.

Cálculo de tensiones medias diurnas, nocturnas y del total del día: La tensión del diurna se calculó según se indicaba anteriormente de 8 a 22 horas, la nocturna de 23 a 7 horas y la de todo el día de 0 a 24 horas.

TECNICA DEL "CUSUM": El método "CUSUM" es una técnica estadística recientemente utilizada para el estudio de la variabilidad de la PA (135, 136, 137). Se basa en la suma acumulativa de las desviaciones de los datos con respecto a su media aritmética, lo que nos permite obtener una idea de la tendencia que siguen los datos. Consta de las siguientes etapas:

- 1.- Definición de los intervalos de tiempo entre 2 tomas de la PA consecutivas ( $D_i$ ). En nuestro caso, el intervalo habitual son 20 minutos durante el día y 60 por la noche, aunque hay que tener en cuenta las tomas incorrectas.
- 2.- Cálculo de la PA media en cada intervalo  $i$  ( $P_i$ ), definido como la media al inicio y la final del intervalo.
- 3.- Cálculo de la PA media durante las 24 horas ( $M$ ), obtenida sumando los productos  $P_i \times D_i$  y dividiendo por la duración total del registro ( en general 24 horas).

$$\text{Media 24h. P.A.} = \frac{1}{D} \sum_{i=1}^n (BP_i) (d_i)$$

- 4.- Cálculo de las sumas acumuladas ("cusum"). Para obtenerlo se calcula la diferencia entre la presión media de cada intervalo ( $P_i$ ) y la media de las 24 horas ( $M$ ). Esa diferencia, que puede tener signo positivo o negativo, se multiplica por la duración del intervalo ( $D_i$ ). Es decir:

$$."Cusum" = (P_i - M) \times D_i$$

Cuando la presión en intervalo es menor que la media ( $M$ ), el "cusum" es negativo. Lo contrario ocurre cuando la presión en el intervalo supera la presión media de las 24 horas.

El valor del "cusum" de cada intervalo se suma con el de los intervalos anteriores, obteniéndose así una suma acumulativa, que se puede representar en una gráfica como la gráfica 2, que corresponde a uno de nuestros casos.

- 5.- La diferencia entre el punto máximo y el mínimo de la curva se denomina CPH (Cusum Plot Height) y es una medida de la variación circadiana de la PA. Su valor será mayor cuanto mayores sean las diferencias entre el día y la noche y cuanto más sostenidas sean en el tiempo esas diferencias.
- 6.- La pendiente de la gráfica descrita en el punto 4 en cada intervalo  $i$  (Cusum plot slope o CPS <sub>$i$</sub> ) corresponde a la velocidad con que la gráfica cambia en cada intervalo , y equivale a la diferencia entre la presión media durante el intervalo y la presión media de las 24 horas (M).

$$CPS = \frac{CS_E - CS_B}{d_p}$$

- 7.- El período de 6 horas o más durante el cual es máximo el CPS corresponde al "pico" o "cresta" derivado del "cusum", es decir: a la presión arterial media del período de tiempo ( al menos 6 horas) durante el cuál el paciente tiene presiones arteriales más elevadas. Es, por tanto, una media de la PA "sostenida máxima" del paciente.

$$CUSUM - derived "pico" BP = "pico" CPS + Media 24h. BP$$

- 8.- De forma similar, el período de 6 horas o más horas con CPS mínimo corresponde al "valle" (trough), o de PA "mínima sostenida" del paciente durante al menos 6 horas consecutivas.

$$CUSUM - derived "valle" BP = "valle" CPS + Media 24h. BP$$

- 9.- La diferencia entre el "pico" y el "valle" se denomina CDCAM (Cusum Derived Circadian Alteration Magnitude) y es otra medida del RC de la PA, ya que corresponde a la magnitud de oscilación de la PA durante 24 horas. A diferencia del CPH, no se modifica tanto por el tiempo durante el cual se mantienen las presiones máximas y mínimas.

$$CDCAM = \text{pico CPS} - \text{valle CPS}$$

$$CPH = |(q-1) BP_1 - \text{media de 24 horas BP} (d)|$$

Todos los anteriores se aplican por separado a la PAS, PAD y FC.

En los gráficos 1 y 2 se presenta el perfil de 24 de la PA calculado por la técnica del "cusum" para un caso concreto. En la gráfica 1 se observan que los valores de PAS máximos se presentan a media mañana de 11 a 13 horas, en la gráfica 2 se observan los valores de las correspondientes sumas acumulativas de la PAS. Este tipo de gráficos no pueden obtenerse para el conjunto de individuos del estudio, sólo pueden obtenerse para cada individuo en particular.

3.3.3.- Test de hipótesis: Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS/PC. El test de la "T" de Student se utilizó para comparar diferencias de medias. Los test de correlación simple y múltiple Pearson y Sperman se aplicaron para comparar los diferentes estadísticos utilizados para medir la PA y la FC. El análisis de la varianza (ANOVA) se aplicó para comparar en los diferentes estimadores cuantitativos de la PA con las variables cualitativas de la población de estudio.

## **4.- RESULTADOS**

### 1.- Características de la población hipertensa estudiada:

El total de pacientes que inicialmente se incluyeron en el estudio fueron 483, de los que se excluyeron 145 para estudiar la variabilidad tensional.

Las características de la población estudiada en función de la edad, peso, talla y cifras tensionales medias en los tres controles previos a la colocación del registro ambulatorio de la presión arterial y las medias tensionales pre y post colocación se muestran en la tabla 1.

En cuanto a la distribución por sexos 139, (41,4%) fueron hombres y 199 (58,6%), mujeres.

La edad media era de 61,43 años, de las cuales 40, (8,28%), eran menores de 54 años, 83 (17,5%) tenían una edad comprendida entre 55 y 62 años, y 360 (74,22%) entre 63 y 80 años.

La clasificación basal de la HTA según los criterios de la OMS, fue la siguiente: 109 pacientes (22,6%), no tenían criterios de elevación diastólica, 331 (68,53%), tenían la PAD basal entre 95 y 104 mmHg, 30 (6,21%), cifras de PAD entre 105 y 114 mmHg y 13, (2,7%), cifras superiores de PAD a 115 mmHg.

En cuanto a la obesidad, medida con el índice de Quetelet (IQ) la media fue de 29,24; siendo el rango de 14,69 a 33,79. De los 483 pacientes estudiados, 6 (1,2%), tenían un índice igual o inferior a 19; 44, (9,1%), entre 20 y 22; 88, (18,2%), entre 23 y 25; 142, (29,5%), entre 26 y 28; y 203 (42%), entre 29 y 33,79.

Las cifras medias de PAS y PAD determinadas en los tres, dos y un mes previo a la colocación del Holter. Fueron superiores a 145 mm Hg, las de la PAD no fueron superiores a 95 mm Hg.

El tiempo medio de evolución de la HTA fue de  $7.5 \pm 3.3$ , siendo el rango de 1 a 40 años. El porcentaje de distribución según los años de evolución fue: 30 (6%), tenían un año de evolución, en otros 30 (6%), la HTA era conocida de dos años, 266 (55%), de tres a cinco años, 97 (20%), de seis a diez y 60 (13%), más de diez años.

En la tabla 2, se presentan las cifras de las determinaciones analíticas realizadas en el último año. Hay que destacar, que en 68 personas (14.1%), no constaba en la historia clínica las cifras de potasio. Las cifras del hematocrito presentaron una media de  $38.59 \pm 15.72$  cuando los datos se analizaron conjuntamente en ambos sexos. La media de las mujeres fue de  $37.24 \pm 12.4$  y la de los hombres de  $40.87 \pm 9.8$ . La media de hemoglobina en ambos sexos fue de  $14.84 \pm 3.61$ , los datos analizados por separado en ambos sexos presentaron valores de  $13.6 \pm 3.3$  y  $15.4 \pm 4.6$  en las mujeres y hombres respectivamente. Así pues, todos los parámetros bioquímicos y hematológicos presentaban cifras normales para el conjunto de pacientes estudiados.

El Fondo de ojo no se realizó en 64 (13.3%) de los pacientes revisados, siendo normales 134 (27.7%), teniendo grado 1 de retinopatía hipertensiva 284 (58.8%), y grado 4, 1 paciente, (0.002%).

Los criterios de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se determinaron según los criterios electrocardiográficos de Friedman. En 40 pacientes (8.28%), el valor de los criterios de HVI fue igual a cero; en 84 (17.39%), la puntuación de los criterios de HVI estaba comprendida entre 5 y 8 puntos y 13 pacientes (2.69%), tenían puntuaciones superiores a 9. Así, concluimos, que 17,3% de los pacientes tenían HVI probable, y sólo el 2,69% presentaban HVI segura.

Fumaban o habían fumado 415 (85.9%), siendo 282 (58.4%), los fumadores en el momento del estudio; de ellos, 153 (54.23%), fumaban más de 10 cigarrillos/día.

Respecto al hábito enólico, los gramos de alcohol/día no estaban registrados en 355 historias (73.5%). En las historias restantes, 128 (26.5%), 90 pacientes (18.63%), tomaban más de 40 gramos de alcohol/día.

La distribución del tratamiento por grupos de fármacos hipotensores se muestra en las tablas 3, 4 y 5.

En la tabla 3, presentamos la distribución del número de fármacos por persona, observando que el mayoría de pacientes toman un sólo fármaco

En la tabla 4, se presenta la distribución del grupo de fármacos hipotensores. Los más utilizados en monoterapia fueron los IECA, Beta bloqueantes, Tiacidas y antagonistas del Calcio que se han utilizado en un 30.1%, 22%, 20% y 13,6% respectivamente.

En la tabla 5, observamos las combinaciones de fármacos más utilizadas. Estas han sido, tiacidas e IECA en un 32,80% tiacidas y betabloqueantes en un 24,13% e IECA y calcioantagonistas en un 17,24%. Se realizó el test de Ji-cuadrado y Análisis de la Varianza para observar si los pacientes que tenían alteraciones en las pruebas complementarias o presentaban complicaciones cardiovasculares tomaban el mismo grupo de fármacos, sin que se observará relación estadísticamente significativa. Ello podría explicarse por que el número de pacientes que había en cada uno de los subgrupos fuera escaso o no siguiera una distribución normal. Se realizó estadística no paramétrica, que tampoco presentó, relación entre las variables del estudio.

El análisis de correlación, entre las variables, edad, sexo, obesidad (Índice de Quetelet), tabaco, alcohol, determinaciones analíticas y criterios de HVI con las cifras de PAS y PAD tomadas a los 3, 2 y 1 mes previo a la colocación del holter y con las cifras de PAS y PAD antes y después de poner y quitar el registro ambulatorio de la PA, no presentó correlación significativa. Únicamente, se

observaron coeficientes de correlación significativos ( $r^2 = 0.9$ ) ( $P < .001$ ), entre las cifras de la PAS medidas los tres meses previos a la colocación del holter con las determinadas a los dos y un mes previo a la colocación del holter. También, presentaron correlación estadísticamente significativa la medición de la PA de los tres meses previos con la determinada antes de colocar el holter. Así mismo, se realizó estadística no paramétrica entre las cifras de PAS y PAD con las variables edad, sexo, obesidad (Índice de Quetelet), tabaco, alcohol y determinaciones analíticas sin que se observaran relaciones estadísticamente significativas.

## 2.- Comparación de la toma de Presión arterial con los dos métodos:

Para comparar las cifras de la presión arterial obtenida con los dos métodos se compararon los criterios del método clásico con los del holter.

En los gráficos del 3 al 18 se presenta la comparación de la toma con el método clásico y los criterios utilizados para definir buen o mal control con el holter de presión arterial. En las tablas 6, 7 y 8 se presentan los datos que complementan la interpretación de los gráficos.

La comparación entre los diferentes criterios se realizó utilizando el Test de Ji - cuadrado. Los resultados que se comentan son los obtenidos de comparar los criterios clásicos con los del holter: media de PAS y PAD superior a 140,120 mm Hg y 90,80 mm Hg diurna y nocturna respectivamente, mediana de PAS y PAD superior a 140,120 mm Hg y 90,80 mm Hg diurna y nocturna respectivamente, y 20% de lecturas de PAS y PAD superior a 140,120 mm Hg y 90,80 mm Hg diurna y nocturna respectivamente.

En los gráficos del 3 al 8 y tabla 6 se compara la medición clásica con la **media de la PAS y PAD** determinada por el holter, utilizando como criterio las cifras de PAS y PAD superiores a 140 mm Hg de día, 120 mm Hg de noche y 90 mm Hg de día, 80 mm Hg de noche. Los gráficos 3, 4 y 5 presentan la comparación de las

cifras de PAS y los gráficos 6, 7 y 8 la comparación de las cifras de PAD. En todos ellos observamos que el número de pacientes controlados según el holter es mayor que los controlados según el método clásico, tanto para la PAS como para la PAD diurna ó nocturna ó del total del día. También, observamos que el número de pacientes controlados es mayor si se utiliza el criterio de las cifras de la PAD, tanto para el método clásico como para el holter. Otro resultado a destacar, es que el porcentaje de concordancia de pacientes es mayor con la PAD que con la PAS, obviamente, el número de pacientes descontrolados por ambos métodos es menor si analizamos las cifras de PAD.

En los gráficos del 9 al 14 y tabla 7 se compara la medición clásica con el criterio de que el porcentaje de cifras de PAS y PAD (ó área bajo la curva) determinada por el holter, superiores en un 20% a 140 mm Hg de día, 120 mm Hg de noche para la PAS y 90 mm Hg de día, 80 mm Hg de noche para la PAD. Los gráficos 9, 10 y 11 presentan la comparación de las cifras de PAS y los gráficos 12, 13 y 14 la comparación de las cifras de PAD. Al igual que al utilizar el criterio de la media del holter, se observa que el número de pacientes controlados, es mayor con el criterio del porcentaje (20% de lecturas superiores a 140, 120 y 90, 80 mm Hg) que con el criterio de la medición clásica. Sin embargo, comparando las tablas 6 y 7 se concluye que el número de pacientes controlados con el criterio del 20% es inferior al de la media. También, en este caso las cifras de PAD presentan un mayor número de pacientes controlados pero con diferencias menos marcadas que al utilizar el criterio de la media. El criterio del porcentaje de lecturas superiores a una determinada cifra de PA (ó área bajo la curva) tiene la ventaja, respecto a los criterios de la media y la mediana, de que a pesar de no ofrecer ventajas matemáticas sobre éstos, si puede utilizarse en la HTA severa, dado que permite una mejor interpretación fisiopatológica del comportamiento de la PA a lo largo de 24 horas.

En los gráficos del 15 al 18 y tabla 8 se compara la medición clásica con el criterio de la mediana de cifras de PAS y PAD determinadas por el holter, superiores 140 mm Hg de día, 120 mm Hg de noche para la PAS y de 90 mm Hg de día, 80 mm Hg de noche para la PAD. Los gráficos 15 y 16, presentan la comparación de las cifras de PAS y los gráficos 17 y 18, la comparación de las cifras de PAD. En este caso, como en los anteriores, el porcentaje de pacientes controlados es mayor con el holter que con el método clásico. También, el número de pacientes controlados es mayor, si se analizan las cifras de PAD. Al comparar estos datos con los de la media se observa que los porcentajes de pacientes controlados y descontrolados son muy similares. Igualmente, este criterio clasifica más pacientes controlados que el criterio del porcentaje de lecturas ó área bajo la curva.

Así, podemos deducir que la utilización de criterios de centralidad como la media y la mediana son los que mas pacientes clasifican como controlados. Este tipo de criterios tienen la ventaja de que dan un idea del nivel de PA mantenido a lo largo del día. Sin embargo, no informan sobre las variaciones de la PA producidas a lo largo de 24 horas, mientras que el criterio de porcentaje de lecturas de PA por encima de un valor predeterminado (área bajo la curva), si informan de las variaciones de la PA a lo largo del día. Recomendamos, pues, utilizar un criterio de centralidad u "homogeneidad" y otro que informe de la variabilidad de la PA.

En la tabla 9, se presenta la comparación de la media de la PAS (MS) y la de la PAD (MD), con las determinadas por el holter tanto para el día (PAS1), la noche (PAS2), como para las 24 horas (PAS3). En todos los casos se observa que, las cifras de PAS y PAD determinadas por el método clásico son significativamente más altas. Se realizó el test de la "T" de Student para comparar la media de la toma clásica con la del día, la noche y la total de las 24 horas, en todos los casos las diferencias fueron significativas en el sentido que las cifras determinadas con el método clásico fueron siempre más altas.

En la tabla 10, se presenta la comparación de los pacientes según la clasificación basal de la OMS con los criterios del índice de desviación promedio IDP, observando que de 94 pacientes con HTA "no clasificable"; 55 (58.5%), resultaron ser normotensos, 40 (42.5%), fueron "borderline". De los 118 pacientes con HTA basal leve; 23 (19.5%), resultaron normotensos, 54 (45.7%), fueron "borderline", 36 (30.5%), lábiles y 5 (4.3%), diurnas. De los 198 pacientes que presentaban HTA moderada; 5 (2.5%), resultaron normotensos, 17 (8.6%), fueron "borderline", 62 (31.4%), lábiles, 91 (46%) diurnas y 23 (11.5%), sostenidas. Finalmente, de 13 pacientes que tenían HTA severa; 3 (23%), eran lábiles, 7 (54%), diurnas y 3 (23%), sostenidas. Así, los resultados que más llaman la atención de este análisis es la ausencia de relación entre el valor basal de la HTA y el posterior comportamiento circadiano.

En las tablas 11 y 12, se presentan el índice de desviación promedio (IDP). En la tabla 11 se analiza el IDP calculado como el número de mediciones de la PA con el Holter que presentaban cifras superiores a 140, 90 y 140/90 mm Hg para la PAS y PAD. En la tabla 12 se presenta el IDP pero utilizando diferentes criterios para la PAS y PAD, en este caso se consideraron el número de mediciones de PAS y PAD que presentaban cifras superiores a 145, 95 y 145/95 mm Hg. Así, podemos observar que al comparar el criterio de 145/95 mm Hg con el de 140/90 mmHg hay mas personas que se consideran normales o "borderline", mientras que disminuye el número de personas clasificadas con HTA lábil, diurna o sostenida. Podemos decir que el criterio de 140/90 es más sensible mientras que el de 145/95 mmHg es más específico.

En la tabla 13, se presenta el porcentaje medio de lecturas superiores a 140, 90 y 140/90 mm Hg en base a los criterios del IDP. Para cada uno de los tipos de curvas se calculó el IDP medio de cada grupo que se distribuyó de la siguiente forma: 2.9% para el grupo 0, 10.6% para el grupo I, 23.7% para el grupo II, 48.1% para el III, 82.6% para el IV.

En la tabla 14, se presenta el porcentaje medio de lecturas superiores a 140, 90 y 140/90 mm Hg en base a los criterios del IDP. El análisis de las dos tablas demuestra que el porcentaje de lecturas superiores al criterio 145, 95 y 145/95 mm Hg es menor si compara con el de 140, 90 140/90 mm Hg.

Otros datos analizados fueron: El 4% de los pacientes mostró un IDP inferior al 5%, es decir, curvas circadianas normales; el 20.6% se clasificó como tipo I o "borderline" con IDP entre 6 y 15%. El grupo II o lábil, estuvo constituido por el 22% de los casos en los que el IDP osciló desde el 16 al 30%. El grupo III o de HTA diurna estuvo constituido por el 24% con IDP desde 31 a 65%, y finalmente, el grupo IV o de HTA sostenida, lo constituyó únicamente el 6.1% del total y en ellos el IDP fue superior al 66%.

También, se estudiaron los picos máximos de presión arterial sistólica y diastólica de forma individual y agrupándolos según el tipo de curva circadiana. Para los picos máximos de PAS, no se obtuvieron diferencias significativas, al comparar entre sí los grupos I y II y II y III, y sí la hubo entre el grupo III y IV ( $P < 0.001$ ). Respecto a los picos máximos diastólicos, las diferencias no fueron significativas al comparar entre sí los grupos I y II, y sí las hubo entre el I y el III, y entre el III y el IV ( $P < 0.05$ ).

### 3.- Evaluación de la eficacia del tratamiento hipotensor:

En las Tablas 15, 16, 17 y 18, se presenta el contraste entre los criterios de mal control definidos con el método clásico y con el holter. En el caso de utilizar el criterio de la media con el holter, tanto para la PAS como para la PAD, se observa que hay mayor número de casos mal controlados por el método clásico, mientras que al utilizar el criterio de porcentaje (20%) de cifras tensionales superiores a 140, 120, 90 y 80 mm Hg para la PAS diurna, PAS nocturna, PAD diurna y PAD nocturna respectivamente el número de pacientes no controlados es mayor con el holter. Estos cambios se mantienen igual para todos los fármacos

estudiados salvo, para los IECA que parecen mostrar mayor número de pacientes no controlados con los criterios del holter de porcentajes de cifras tensionales. Así, observamos que los fármacos no influyen en los criterios de control, ya que criterios que mas casos incluyen como controlados son los mismos que analizábamos en las tablas 6, 7 y 8.

Se realizó test de ANOVA para valorar las diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento (1 = no fármacos, 2 = Tiacidas, 3 = Beta bloqueantes, 4 = IECA, 5 = Calcio antagonistas, 6 = Tiacidas + Beta bloqueantes, 7 = Tiacidas + IECA) y los criterios de variabilidad estudiados (SD de la PAS y PAD del día, noche y 24 horas; diferencias intercuartil de la PAS y PAD del día, noche, y 24 horas y "cusum") no observándose diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, se realizó también el test de ANOVA para comparar la Carga tensional con los diferentes grupos de tratamiento sin que tampoco se presentaran diferencias estadísticas.

#### 4.- Variabilidad tensional, Ritmo Circadiano y Perfil Tensional:

Para estudiar la variabilidad tensional, el ritmo circadiano y el perfil tensional se han utilizado diferentes técnicas estadísticas. El "cusum", permite analizar de forma simultánea estas tres características de la PA y parámetros estadísticos de tendencia central ("homogeneidad") y dispersión.

##### Técnica del "Cusum":

En la tabla 19, se muestran las diferencias de parámetros estadísticos del "cusum", el CDCAM (Cusum-derived circadian alteration magnitude) que es el parámetro que indica el tipo de ritmo circadiano (R.C), refiere la diferencia entre el CPS (Cusum Plot Sum) de la "cresta" (zona de la curva de PA con presiones máximas) y del "valle" (zona de la curva de PA presiones mínimas). Este parámetro permite comparar la consistencia del R.C.. El CDCAM no coincide con la diferencia

de la PAS, PAD, FC entre el día y la noche ya que estos últimos parámetros están referidos a la diferencia en cada medición, mientras que el CDCAM muestra mayores diferencias para en cada uno de los tres parámetros (PAS, PAD, FC), ya que indica las cifras de PA y FC para un período mínimo de 6 horas, por lo que representa mejor la variabilidad del RC, tanto para la presión como para la frecuencia cardíaca. Estos patrones del RC no han sido diferentes con los distintos fármacos.

Los valores del "pico" y "valle" representan cifras de presión arterial máximas y mínimas "sostenidas" al menos durante 6 horas. Obsérvese que aunque, por ej. la media de PAS durante el día es de 128,2 mm Hg, los pacientes por término medio mantienen una presión pico de 158,7 mm Hg durante al menos 6 horas. De forma similar, la PAS media durante la noche es 115,2 mm Hg pero por término medio, los pacientes alcanzan una presión de tan sólo 102,1 mm Hg durante al menos 6 horas. Por eso, la simple diferencia de presiones entre la media del día y la noche es poco útil para valorar la magnitud del ritmo circadiano, siendo más representativa la CDCAM, según observamos en la tabla 19.

Por otro lado, en la tabla 19, también, observamos, la gran variabilidad que presentan algunos pacientes en cuanto al ritmo circadiano. Algunos tienen ritmos circadianos muy marcados, llegando la CDCAM máxima para la PAS hasta 163 mm Hg, y otros en cambio, tienen un ritmo mínimo con valores de la CDCAM de tan sólo 13 mm Hg. La ausencia de un análisis estadístico correcto para valorar este hecho (tipo "cusum") habría impedido darse cuenta del mismo, que es, como mínimo llamativo.

No se han observado diferencias significativas entre las distintas medias (día, noche, media ponderada media no ponderada). Además, las medias del CPH (Cusum Plot Height) y CDCAM no difieren entre sí. La media del día es más baja que la de la cresta, esto podría interpretarse debido al efecto dilucional de los valores de las medias del día; mientras que las medias de la "cresta" o del "valle"

representan valores mas fijos. Ello supone una infraestimación de estos parámetros estadísticos respecto al CDCAM que permite medir mejor el RC.

Otros parámetros estadísticos de medición de la Variabilidad Tensional y el Ritmo Circadiano:

Los parámetros estadísticos que se han utilizado para medir la variabilidad tensional son la desviación estándar (SD) y la diferencia intercuartil. Los resultados se muestran en la tabla 20. La media de la SD y su correspondiente SD indican la variabilidad de la PA en los diferentes tramos estudiados, así se observa que la variabilidad es mayor durante el día que la noche, aunque la variabilidad mayor se observa cuando se analiza ésta en las 24 horas del día. Este patrón de variabilidad se mantiene tanto para PAS como la PAD. La media de la SD de la PAS del día ha sido de  $17.54 \pm 5.31$ , la de la noche  $13,76 \pm 6.56$  y la de 24 horas  $18.05 \pm 5.35$ , los valores de las cifras de la PAD han sido de  $11.49 \pm 3,05$  para el día,  $8.68 \pm 3.52$  para la noche y  $11.81 \pm 8.52$  para las 24 horas. La FC también presenta la misma tendencia, siendo los valores de  $13.81 \pm 6.92$ ,  $8.58 \pm 7.53$  y  $13.95 \pm 6.02$  para el día la noche y las 24 horas respectivamente.

En cuanto a la diferencia intercuartil se observa que la diferencia entre el primer y cuarto quintil es mayor en la PAS (4º quintil 122.23, 1º quintil 98.65) que en la PAD (4º quintil 75.04, 1º quintil 59.68), las cifras de FC mantienen las mismas diferencias (4º quintil 67.60, 1º quintil 56.67).

También, se han estudiado los diferentes parámetros estadísticos de variabilidad tensional en relación con la edad. Se ha realizado el test de correlación de Pearson, observándose que unicamente dos parámetros, la desviación estándar de la Presión sistólica del día (PAS1S) y la diferencia entre la FC del día y la noche presentaban diferencias estadísticamente significativas con una cierta tendencia positiva si bien los valores del coeficiente eran inferiores a cinco. Estos resultados se observan en la tabla 21.

Para analizar el valor clínico y estadístico de los diferentes parámetros estadísticos de la variabilidad tensional se realizó un análisis de correlación múltiple, al que se aplicó el test de correlación de Pearson. Los resultados se presentan en las tablas 22 a 24.

En la tabla 22, se observa que los parámetros estadísticos de la PAS, los que mejor correlacionan en sentido positivo son la DS de la PAS de las 24 horas, (PAS3S) con la SD de la PAS del día (PAS1S) y la diferencia de SD entre el día y la noche. La diferencia intercuartil de la PAS correlaciona en sentido positivo (DIFQS) con la SD de la PAS de la noche (PAS2S).

En la Tabla 23, se analizan los parámetros estadísticos pero para la PAD, observándose que los patrones de correlación se mantiene así la DS de la PAD de las 24 horas, (PAD3S) con la SD de la PAD del día (PAD1S). La diferencia intercuartil de la PAD correlaciona en sentido positivo (DIFQD) con la SD de la PAS de la noche (PAD2S).

En la Tabla 24, se analizan los parámetros estadísticos pero para la frecuencia cardíaca, en este caso se observa que los patrones de correlación son similares a los que se presentaban en la PAS y la PAD. Así la SD de la frecuencia cardíaca del día (F1S) muestra una buena correlación la SD de las 24 horas (F3S) y la diferencia de SD entre la FC del día y la noche (FCD). Sin embargo, la SD del FC de la noche (F2S) con la diferencia intercuartil de la FC (DIFQF) presenta una correlación positiva pero con valores inferiores a cinco.

En los gráficos 19, 20 y 21 se muestran los perfiles horarios de la PAS, PAD y FC respectivamente. En el gráfico 19, se observa que la curva horaria de la PAS presenta dos picos, uno más pronunciado de 7 a 10 horas y otro de 15 a 18 horas. Las cifras más bajas de PAS se observan de 0 a 5 horas. En el gráfico 20, se observa el perfil de la curva de la PAD, al igual que la PAS, la PAD presenta dos picos uno de 7 a 10 horas y otro de 15 a 18 horas. En el gráfico 21, se presenta

la curva de la FC, que en vez de presentar dos picos como la PAS y la PAD presenta un único pico mas sinuoso que va desde las 7 hasta las 18 horas.

Estas curvas del RC coinciden con los valores obtenidos con la técnica del "cusum".

## **5.- DISCUSSION**

## 1.- Características de la población de estudio:

El estudio se ha realizado en la población de Molina de Segura, por lo que aunque los resultados pueden compararse con otros estudios, no son totalmente extrapolables a otras poblaciones, aunque sí aplicables a poblaciones similares de nuestro entorno.

Los pacientes a los que se les ha medido la PA por ambos métodos han sido 483, lo que ha permitido comparar con tamaños muestrales suficientes la PA con diferentes variables que influyen sobre la PA. El número de mujeres incluidas en el estudio, el 58.6%, coincide con los análisis de otras evaluaciones de programas y protocolos realizados en Centros de Salud (137,138), en los que se observa, que las mujeres son mas frecuentadoras que los hombres. En cuanto a la distribución por grupos de edad, se observa que el 74.22% son mayores de 65 años, probablemente en relación a la pirámide de edad de la población origen del estudio en la que el 15 % de personas son mayores de esta edad (139). Otro factor que influye, es la mayor frecuentación de los mayores de 65 años (140,141). El grupo con menos personas ha sido el de los hombres jóvenes, característica que, también se observa en otros estudios realizados en atención primaria, tanto de HTA como de otras patologías, pudiendo explicarse por la actividad laboral de los hombres (139). La exclusión de la HTA secundaria, también podría haber influido en que el número de personas jóvenes fuera escaso.

La obesidad, se analizó con el índice de Quetelet, observándose que un 71.5% presentaban sobrepeso y obesidad. No se observó asociación entre la elevación de la PA y la obesidad, probablemente, por el hecho de que la mayoría de los pacientes estuvieran con tratamiento farmacológico. Algunos autores, opinan que en los obesos, a pesar de utilizar manguitos mas anchos, presentan mas errores de medición debido a que la presión que se transmite desde el manguito lo hace de forma irregular (142).

Los resultados obtenidos en las pruebas analíticas complementarias estuvieron dentro de los límites de la normalidad. Esta hecho, es fácil de explicar ya que la media corrige los resultados que están infra o supraestimados y también por que en el inicio del estudio, se excluyeron aquellos pacientes con patología concomitante o HTA secundaria.

El análisis de las complicaciones de la HTA pudo haberse modificado, ya que un número importante, tenían un período limitado de duración de la enfermedad, aunque, otros factores como las técnicas utilizadas para medir las complicaciones cardíacas, como el electrocardiograma son de menor sensibilidad y especificidad que la ecografía y pueden también, haber influido en el menor número de complicaciones detectadas (143).

La valoración de las complicaciones cardíacas se realizó con EKG, observándose que sólo 84 pacientes ( 20% ) de presentaban criterios de HVI según los criterios de Friedman (124). Estos datos son similares a los encontrados en uno de los estudios de Sokolow y Harris (144), en el que demostraron que el 64% de los hipertensos con cifras iniciales de PA menores a 200/110 mm Hg tenían un ECG normal y sólo un 12%, presentaban criterios de HVI. En el grupo de pacientes cuyas cifras tensionales eran superiores a 250/130 mm Hg, un 58% presentaban criterios de electrocardiográficos de HVI y sólo un 13% tenían el ECG normal. En otro estudio longitudinal de 10 años, observaron resultados similares en el ECG (145).

Otros investigadores, también han señalado la discrepancia entre las cifras de PA y la HVI medida por el ECG cuando se compara con la medición ecográfica, señalando que las mediciones aisladas de la PA pueden no indicar las presiones a las que se encuentra sometido el ventrículo a lo largo de todo el día (146,147). En este sentido, es importante comentar, que en otra de las investigaciones de Sokolow realizada a 124 hipertensos demostró que las mediciones ambulatorias de la PA correlacionaban mejor con las lesiones en los

órganos diana que las mediciones casuales definiéndose varios grados de afectación de los órganos diana, observándose además, que esta afectación, aumentaba a medida que las cifras tensionales eran más elevadas (148).

Así pues, la conclusión de estos trabajos y de nuestra serie es que el ECG presenta inconsistencias para medir la HVI, dado que no se ha observado que los pacientes que tienen cifras casuales elevadas presentaran lesiones en los órganos diana.

La valoración del fondo de ojo no ha aportado mucha información respecto a las complicaciones vasculares, en el 58.8 % de los pacientes se observó Grado I de retinopatía y sólo en un caso, se observó retinopatía grado IV. Factores que pueden haber influido son: la no realización de la oftalmoscopia por un oftalmólogo, la incorrecta realización de la técnica (no dilatación pupilar) y la presencia de patología ocular asociado que impidiera una correcta aplicación de la técnica.

En relación al tratamiento hipotensor, 61 (12,2%) no tomaban fármacos hipotensores, probablemente esta circunstancia este favorecida por que 60 personas (12%) llevaban poco tiempo de evolución de la HTA.

En los estudios que demuestran el aumento en las cifras de la PA basal con la edad se demuestra que, en las cinco primeras décadas de la vida la media de aumento de la misma es 1.7% mientras que a partir de la quinta década el aumento es del 44% (149). Este fenómeno se explica por dos razones, por una parte, la mayor complicación que presentan los mayores de 65 años, y por otra parte la disminución de la sensibilidad de los barorreceptores. Lo que conlleva una disminución de la capacidad de las arterias a los cambios tensionales (150 - 152). Las diferencias de porcentajes en las cifras tensionales con respecto a la media son diferentes según la técnica de medición utilizada. Así, en el estudio presentado por Miller y cols (153), observaron que las personas mayores de 70 años las cifras de

PAS fueron de hasta 11 mm Hg inferiores medidas por el holter respecto al método clásico. En nuestro caso no hemos observado mayor descenso porcentual de las cifras de PAS ó PAD con el holter respecto al método clásico. Además, el análisis de correlación realizado entre la edad y las cifras tensionales no ha presentado relación estadística significativa con ninguna de las dos técnicas de medición de la PA. Este hecho podría explicarse por el efecto del tratamiento hipotensor que disminuye las cifras medias de PA evitando que las personas mayores presenten cifras mas elevados de PA, estos hallazgos han sido corroborados en otros estudios (149,154,155). Si estos resultados se corroboran en estudios posteriores, esta sería una indicación clara para utilizar el holter, a fin de evitar supraestimar el mal control de los hipertensos mayores de 65 años.

## 2.- Comparación de la toma de la PA con ambos métodos:

La comparación de la medición de la PA, con la técnica clásica y con el registro ambulatorio de 24 horas exige que, realicemos como mínimo, dos tipos de comentarios, uno referente a la técnica de medición de 24 horas y otro referido a los criterios de control/descontrol de la PA definidos según los dos métodos utilizados.

En la literatura revisada, los trabajos que comparan los criterios de medición de los registros de la PA de 24 horas, con la medición clásica sólo comparan un criterio, el de la media (156 - 172). Además, muchos de los estudios están realizados en poblaciones de personas normotensas (156 -172) y muy pocos en poblaciones de hipertensos (133, 173 - 179). En dieciséis estudios, realizados en población normotensa (156 - 172), se utilizaron registros ambulatorios, con transductor oscilométrico, en cinco el transductor era auscultatorio y en dos utilizaron aparatos que combinada los dos tipos de traductores. Los intervalos de medición de la PA oscilaron de 7,5 minutos a 60 minutos, si bien en la mayoría de los trabajos se utilizaron intervalos de 20 minutos durante el día y de 60 minutos durante la noche. Así pues, en pocos de ellos se han utilizado aparatos que

tuvieran los dos tipos de transductores, como se ha utilizado en el presente estudio.

En cuanto al tipo de traductor, es preciso comentar que, todos los autores (180,181), coinciden en opinar que los transductores oscilométricos son más exactos que los auscultatorios, ya que éstos últimos presentan más errores por artefactos de sonido (56). Concluyendo, los mejores aparatos son aquellos que llevan incorporados los dos tipos de transductores, aunque sean pocos los estudios que los han utilizado.

Respecto al aparato utilizado para medir la PA durante 24 horas, el Takeda TM 2420, la bibliografía revisada indica que se cumplen las características de validación definidas por la Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) y concluyen que el aparato es útil en la práctica ambulatoria de medición de la PA (126,127,182,183).

Así, podría decirse que el estudio lineal de la PA con aparatos, invasivos o no, pero que permiten registros múltiples en un ciclo de 24 horas, nos permite conocer con mayor amplitud la característica dinámica del vector resultante de la función del aparato cardiocirculatorio, con todas sus implicaciones diagnósticas, terapéuticas y psicosomáticas.

En todas las publicaciones, se asume que los métodos indirectos son peores que los directos (181). Estas aseveraciones, desde nuestro punto de vista no tienen sentido ya que los métodos indirectos, intentan medir las fuerzas laterales de la pared arterial, mientras que las técnicas directas, miden las fuerzas que se dirigen en el sentido de la columna de la onda de presión arterial (181,184).

Por otra parte, existen otras fuentes de error en las técnicas indirectas, que fueron descritas por Pickering como reacción de alerta . Hoy en día, este fenómeno, se ha caracterizado como reacción a la "bata blanca", que, consiste en aumentos de la PA en presencia del médico (73). El método indirecto clásico, es incapaz de cuantificar y predecir esta reacción de alerta. Además, también , se ha observado que cuando las enfermeras toman la PA, con el método clásico, los aumentos de esta son menores (76).

En la literatura, no se ha demostrado una evidencia clara que el método ambulatorio de medición de la PA sea mejor, lo que hace poner en duda que la técnica auscultatoria clásica de Riva-Rocci/Korotkoff sea la mejor (181). Así, en el trabajo de Gould, se demuestra que la utilización de otra técnicas, tal como la ambulatoria, junto a la auscultatoria clásica, aumenta la sensibilidad y especificidad de este último método (185). Nosotros, al igual que Gould, opinamos que las dos técnicas aportan información complementaria sobre el comportamiento de la PA, ya que nos dan información sobre los criterios clásicos de control tensional, por otra parte nos añaden información de la variabilidad tensional individual de cada paciente y el comportamiento de la PA a largo del día, sobre los que deberemos de adoptar decisiones terapéuticas adicionales. Además, será preciso realizar otros estudios, en los que reclasifiquemos a los pacientes en función de las cifras que presenten en las mediciones clásicas y con las técnicas de 24 horas. En este sentido, Chau (176), realizó un 1988, un estudio con personas normotensas, en el que observó que un 31% de los pacientes que con la técnica clásica, serían catalogados de hipertensos "borderline", con la medición de 24 horas, serían normotensos.

Los estudios realizados en población normotensa, presentan entre sí muchas diferencias, algunos sólo se han realizado en población joven, Baumbargt, Cesana y Otsuka (156,157,171), otros, sólo se han realizado en personas adultas, Enström (160), O'Brien (162), Staessen (163). Por otro lado, algunos, se han realizado en población general (157,163,172) y otros en grupos específicos de

población (156,158 - 162, 164 - 171). Además, tampoco coinciden los criterios de inclusión, pues, en unos se comprobó previamente, mediante determinación de la PA con la técnica clásica, que las personas eran normotensas, como son los estudios de Verdecchia (164), James (165,166), Schnalli (167), Zacharian(168), Otsuka (170,171) y en el resto no se comprobó previamente la normotensión. De todo ello se deduce que, no hay un criterio de referencia para diagnosticar la HTA con los registros ambulatorios de 24 horas, y que habrá que realizar estudios que se correlacionen las cifras de PA con las complicaciones cardiovasculares. Mann y Perloff han realizado investigaciones pioneras en esta línea (39,41,104).

De todas formas, mientras no existan criterios más consensuados y fiables todos los autores aceptan como válidas las cifras superiores a 140/90 mm Hg para la PAS y PAD de 24 horas y a 120/80 mm Hg para la PAS y PAD de la noche. Además, la determinación de la PA en 24 horas añade criterios de diagnóstico adicional, como es el comportamiento bimodal de la PA. Algunos autores, han demostrado diferencias significativas entre las curvas bimodales de individuos normotensos e hipertensos (186).

Los estudios realizados en población hipertensa, en los que se comparan los dos métodos son más escasos (173 - 179), en la mayoría de ellos, el criterio de control/descontrol utilizado en el holter es la media. La comparación de los datos de estos trabajos con nuestro estudio, los comentamos a continuación.

El estudio estadístico de la presión arterial y su variabilidad, requiere diferentes parámetros, ya que con uno no es suficiente. Se han obtenido medidas que combinen la validez de la medición, con la realidad de los datos obtenidos respecto a la aplicabilidad clínica. Para ello, analizamos diferentes métodos estadísticos, que se habían utilizado en otros estudios, valorando el objetivo "fisiológico" de la medición, la validez estadística y el uso clínico. Así, examinamos, los parámetros estadísticos que definen la "centralidad": media,

mediana; dispersión: rango, varianza, desviación estándar; variabilidad: porcentaje de lecturas superiores a un determinado valor (área bajo la curva), índice de desviación promedio (IDP) desviación intercuartil, porcentajes; Métodos combinados: Cusum (centralidad y patrón de variabilidad), Plots de actividad: (centralidad, patrón de variabilidad y dispersión).

Para comparar los criterios de centralidad u "homogeneidad" de la PA de 24 horas, utilizamos dos parámetros estadísticos: la media y la mediana, que se compararon con la determinación media de la PA en las tres mediciones previas, realizadas con la técnica clásica, observándose que, el grado de discriminación del control/descontrol de la PA era muy similar. Tanto uno como otro criterio, fueron capaces de diagnosticar a un mayor número de pacientes controlados cuando sólo se utilizaron los criterios del holter, que cuando se utilizaban conjuntamente los criterios de control de la medición clásica y holter.

Además, con ambos criterios de control del holter, se observó, que cuando se utilizaban las cifras de PAD el número de pacientes bien controlados, era mayor que, si se utilizaban las cifras de la PAS tanto en el día como la noche como en las 24 horas. Los criterios de la PAD, de la mediana y la media son los que más pacientes clasifican de mejor controlados y por tanto los más sensibles.

Por otro lado, también veíamos que, las cifras de PAD son las que mayor porcentaje de concordancia presentaban entre los dos métodos. En ninguno de los trabajos realizados se analiza la coincidencia de buen control con los dos tipos de técnicas. Por lo que nuestros datos no los podemos comparar. Sin embargo, pensamos que este análisis tiene interés pues, nos permite saber aquellos pacientes que con la técnica clásica estarían clasificados como bien controlados no siendo realmente así, y por el contrario conocer aquellos pacientes que con la técnica clásica estarían mal controlados y que sin embargo con el holter presentarían tensiones normales. Será preciso, continuar realizando estudios de este tipo, para analizar otros factores que influyen sobre la PA, y determinar los

tratamientos se ajusten mejor a las necesidades tensionales de cada individuo.

Además, comparamos los cifras de la PAD, PAS de 24 horas, del día y la noche con las cifras de la PAS y PAD obtenidas en las tres determinaciones previas a la colocación del holter y las cifras de PAS y PAD determinadas antes y después de colocar el holter. Los datos obtenidos nos muestran que las medias, tanto de la PAS como de la PAD son superiores durante el día. Los valores obtenidos para el día, la noche y las 24 horas fueron:  $129,48 \pm 19,42$ ;  $116,85 \pm 21,76$  y  $127,99 \pm 19,27$  respectivamente para la PAS y para la PAD fueron:  $81 \pm 8,32$ ;  $71,24 \pm 8,77$ ;  $79,85 \pm 8,10$  respectivamente para los mismos períodos de tiempo. Esta misma comparación, en grupos de hipertensos la realizan Jenner (173), Cox (177), Herpin (179), Marlof (174) y Bialy (175) todos estos trabajos muestran cifras de PA con tendencias similares a las nuestras, si bien las cifras medias de PAS y PAD tanto del día, noche, como en las 24 horas, son discretamente mas elevadas, con valores superiores a 10 mm Hg la PAS y de 5 mm Hg la PAD. Todos ellos presentan la característica común de que se han realizado en hipertensos de "novo". Los valores mas bajos, obtenidos en nuestro caso, podrían ser explicadas por el efecto hipotensor de los fármacos. El efecto de los fármacos se comenta en el apartado 3 de la discusión.

En estos mismos trabajos (174,175,177,179) se compara la medición ocasional de la PA con la medición del holter. Observándose, que las cifras de PA medidas con la técnica clásica son siempre superiores a las determinadas en las mediciones de 24 horas.

En el estudio de Cox (177), estas diferencias se analizaron por edad y sexo y en grupos de normotensos e hipertensos, sugiriéndose que, estas diferencias eran mas marcadas para la PAS, en el grupo de hipertensos ancianos (50-80 años) que en el grupo de hipertensos jóvenes (17-49 años), siendo las diferencias de 26/3 mm Hg frente a 11/2 mm Hg. En nuestro caso, a diferencia del estudio de Cox, no observamos diferencias significativas en relación con la edad.

En el trabajo de Herpin (179), también se compararon, mediante un análisis de correlación, las cifras de PAS y PAD medidas por el método clásico en dos intervalos diferentes de tiempo, observándose una buena correlación entre las mediciones realizadas con este método. En nuestro estudio, también hemos observado, una buena correlación entre las mediciones realizadas con la técnica clásica, estos datos hacen suponer que la variabilidad interindividual se mantiene con el tiempo. Los trabajos de realizados por Wong (189) y Verdecchia (190), corroboran esta hipótesis.

La utilización de criterios de centralidad y variabilidad tiene lógica. Se ha observado que los hipertensos leves o moderados presentan una curva bimodal de la PAS y PAD, que corresponde con los períodos del día y la noche y que siguen una distribución normal (113,132), ello hace que sea pertinente utilizar parámetros estadísticos como la media y mediana. La mediana tiene el inconveniente respecto a la media que su utilidad clínica es menor. Sin embargo, los dos criterios presentan la misma validez y aplicabilidad estadística (132,187). Otro criterio que debe utilizarse es, la variabilidad, que se comenta en el punto 4 de este apartado.

Dado que la medición de 24 horas de la PA, permite medir durante todo el día, el comportamiento de esta variable biológica continua, también definimos criterios que permitieran analizar la PA durante el día, así como las peculiaridades que ésta presenta a lo largo de las 24 horas. Por ello se definió, para comparar con la medición clásica, el criterio del 20% de lecturas superiores a las cifras a 140, 120 mm Hg para la PAS del diurna y nocturna respectivamente y superiores a 90 ,80 mm Hg para la PAD del día y la noche; también se utilizó el índice de desviación porcentual (IDP) (133). Este criterio, que también es denominado por algunos autores (128 - 132) como "área bajo la curva de PA", nos ha permitido observar que, el número de pacientes controlados, tanto al analizar las cifras de PAS como de PAD para el día, la noche, ó las 24 horas que el número de pacientes controlados era menor que si se utilizaban los criterios de la media y mediana. Este índice, "área bajo la curva", tiene un objetivo de análisis

diferente al de la media y la mediana, pues no pretende como éstos dar una información resumida de la PA a lo largo de 24 horas, sino que pretende analizar el comportamiento o variabilidad de la PA a lo largo del día.

Otro criterio utilizado, para analizar el comportamiento de la PA a lo largo del día fue el índice de desviación promedio (IDP), este criterio nos ha permitido comparar las cifras basales de la PA con el comportamiento o tipo de curva de PA. Observamos que, las cifras de PA basales más bajas se asociaban a curvas con IDP elevados, de ello podemos concluir que, el IDP es capaz de discriminar los tipos de HTA, según el comportamiento circadiano de la PA y que este no es predecible con las cifras basales de la PA. Este mismo hecho se corroboró, al observar el bajo porcentaje de coincidencia entre la media de la PAS y PAD definida por el método clásico y el 20% de lecturas superior a la 140, 120 y 90, 80 mm Hg para la PAS y PAD diurna y nocturna. Así, los criterios que permiten medir la PA durante 24 horas, presentan la ventaja sobre los de centralidad, de identificar el número total de lecturas que son superiores a un determinado valor y por tanto permitir una interpretación fisiopatológica. Nuestra recomendaciones coinciden con las de White (128,129), que utilizan este criterio para analizar la predicción de las complicaciones cardiovasculares. Así mismo, Palma (133), opina, que el IDP es un buen criterio para predecir complicaciones cardiovasculares, en su estudio, observó, que el aumento del valor del IDP se corresponde con una mayor repercusión en los órganos diana como lo demostró la mayor incidencia de HVI, retinopatía e incremento de la tasa plasmática de creatinina, lo que indica que la severidad de la HTA se correlaciona bien con el tipo de curva circadiana y no con la media de la PAS o PAD.

Con todos estos datos, queda claro que la media de la PA es un elemento poco fiable para diagnosticar el buen o mal control de la HTA y menos aún para predecir el perfil circadiano de la PA.

Como conclusión recomendaríamos que la media y mediana se utilizaran como criterio de control para la HTA moderada y el "área bajo la curva" para la HTA severa.

Así pues, la comparación de los resultados obtenidos con los dos métodos, demuestra que estos no son comparables, ya que no se ha observado correlación entre los criterios del holter y los del método clásico. Estos resultados pueden explicarse en el sentido, que, las mediciones puntuales y aisladas de la PA detectadas por el método clásico, no pueden definir ni aproximarse a las cifras de PA de todo el día.

La no coincidencia de los resultados al comparar los dos métodos, obtenida en este estudio y en otros, debe hacernos reflexionar sobre el sentido y pertinencia de comparar las dos técnicas a nivel general. La comparación entre las dos técnicas, debe realizarse a nivel individual de cada paciente, después de valorar las indicaciones de la colocación del Registro Ambulatorio de PA.

Así, las dos técnicas no son estrictamente comparables, ya que el holter nos da información sobre la PA 24 horas, mientras que la medición clásica nos mide la PA en un momento puntual, en unas circunstancias y condiciones concretas. Deberán realizarse estudios posteriores, en los que se analice el número mínimo de horas en los que es preciso medir la PA, así como la frecuencia de medición de las mismas.

Por otra parte, será preciso investigar cual es la cifra de buen control determinada con el holter, debiendo realizarse estudios longitudinales que midan los niveles de PA y las complicaciones asociadas a los mismos.

Los trabajos que comparan los dos métodos y analizan la lesión en los órganos diana, indican que, el aumento en el número de lecturas aumenta la predicción del riesgo cardiovascular. En un estudio publicado en 1985, se

demostró que, después de estudiar durante un período de cinco años, a un grupo de hipertensos las lesiones cardiovasculares estaban mas relacionadas con la medición durante 24 horas. El valor predictivo se definió a partir de la media de PA calculada durante el dia y la noche. De este trabajo, se deduce la importancia de las cifras nocturnas de la PA, por lo que se preciso continuar dirigiendo las líneas de investigación hacia técnicas y métodos que permitan definir la PA nocturna (39).

Así pues podemos concluir, que la monitorización ambulatoria de la PA es una técnica de extraordinario valor para el diagnóstico de la HTA, permitiendo una clasificación de la misma, mas acorde con el comportamiento de esta variable biológica. Consecuentemente, una clasificación de este orden, facilitaría la indicación no sólo del tipo de droga hipotensora, sino que incluso orientaría acertadamente la distribución horaria de la posología, como ya ha sugerido otros trabajos previos (188).

### 3.- Evaluación de la eficacia del tratamiento hipotensor:

La comparación de las dos técnicas de medición de la PA nos ha permitido observar que en el caso de utilizar el criterio de la media con el holter, tanto para la PAS como para la PAD, se presentaba un mayor porcentaje de mal control por el método clásico, mientras que al utilizar el criterio de porcentaje de cifras tensionales superiores a 140, 120, 90 y 80 mm Hg para la PAS diurna, PAS nocturna, PAD diurna y PAD nocturna respectivamente, el número de pacientes no controlados era mayor con el holter. Estos cambios se mantuvieron igual para todos los fármacos estudiados, salvo, para los IECA que parecieron mostrar mayor número de pacientes no controlados con los criterios del holter del 20% de cifras superiores a 140/120 mm Hg para la PAS y 90/80 mm Hg para la PAD.

El test de ANOVA, realizado para valorar las diferencias entre los distintos grupos de tratamiento no presentó diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, el test de ANOVA realizado para comparar la carga

tensional con los diferentes grupos de tratamiento, no presentó diferencias estadísticas. Estos resultados, nos permiten concluir, en nuestro caso que, los diferentes fármacos no parecen influir en los patrones de la variabilidad y comportamiento que presentaban previamente los pacientes.

Los resultados obtenidos en el grupo de los IECA, coinciden con el estudio realizado por Materson y colaboradores (46), que analizaron, mediante un diseño de ensayo clínico, el efecto de la hidroclortiazada, atenolol, captopril, clonidina, diltiazem, prazosin y placebo en diferentes grupos de edad y razas; observando que el fármaco que mas reducía las cifras tensionales era el diltiazem, seguido del atenolol, siendo el captopril junto con el prazosin los fármacos que menos reducían las cifras tensionales. La diferencias en el porcentaje de reducción, entre el diltiazem y el catopril, no presentaron diferencias estadísticamente significativas; concluyendose por tanto, que los dos fármacos eran igualmente eficaces en el tratamiento de la HTA. En este trabajo, la medición de la PA se realizó con la técnica clásica y por tanto los resultados, no pueden ser comparables a los de nuestro estudio. Otros autores, han obtenido conclusiones similares, pero al igual que Materson, utilizaron la técnica clásica para medir la PA (191 - 194).

Sin embargo, otros autores si han analizado el efecto de los fármacos hipotensores utilizando dos técnicas de medición de la PA, la clásica y el registro ambulatorio de 24 horas (94,149, 195 - 204).

En el trabajo de Rion (94), se analiza el efecto hipotensor de la hidroclortiazada con timolol y de la hidroclortiazada con metildopa, sugiriéndose que, en ambos casos la PA disminuye mas cuando se determina con el holter que con el método clásico.

Waeber (195), examina el efecto hipotensor del betaxolol y del verapamilo, demostrando que, después de 4 semanas de tratamiento, ninguno de los dos fármacos consigue disminuir mas la PA de lo que lo estaba en la primera

determinación que se realizó con el holter. Dado que las cifras determinadas por el método clásico, en ocasiones eran más elevadas, concluye que, es necesario utilizar el holter de 24 horas para realizar un adecuado seguimiento de las cifras tensionales.

Bidiville (196), analiza el efecto hipotensor del diltiazem y el enapril suministrando de forma alternativa los dos fármacos a todos los pacientes y concluye que la buena respuesta hipotensora a uno de los fármacos no implica la buena respuesta hipotensora al otro fármaco.

Todos estos autores (94,195,196) y los anteriormente citados (197 - 204), están de acuerdo en la gran utilidad que tiene el registro continuo de 24 horas para evaluar los efectos hipotensores, como son: la duración de la acción hipotensora, evaluación de la hipotensión durante el día y la noche, variabilidad tensional y el rebote hipertensivo después de la retirada del fármaco (180,181)

En el trabajo de Reid (197), se observa que el quinaliprilo no modifica "el área bajo la curva", siendo la cifra media de PAS en 24 horas menor a 125 mm Hg. Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio.

Mutti (198), analiza el efecto de diferentes hipotensores y observa que todos ellos disminuyen las cifras medias de PAS y PAD determinadas por la técnica clásica y por el holter. Sin embargo, la administración de placebo disminuye las cifras de PAS y PAD determinadas por el método clásico pero no disminuye las cifras obtenidas con el holter. Estas mismas conclusiones las obtiene Waeber (149). Staessen (200), realiza una revisión de 23 estudios de evaluación de los efectos hipotensores en los que se utilizan las dos técnicas y llega a la conclusión que, los efectos del placebo no aparecen en la medición ambulatoria y sí pueden observarse con la medición de la PA por la técnica clásica.

Así pues, observamos que, en todos los estudios revisados, el grado de control tensional es mejor con el holter que con la técnica clásica. Además, se corrobora que los fármacos no modifican la variabilidad tensional, aunque sí influyen en la magnitud del ritmo circadiano (200 - 204).

Así, podemos concluir que el RC de la PA no se modifica, independientemente del grado de PA que tengan durante la vigilia. Lo que apoya que la respuesta cuantitativa depende del sistema que opera, y no, del tipo de fármaco que se utilice.

En los trabajos Gould (185), se demostraba que las lecturas repetidas tomadas con el método indirecto clásico habitual, producían sesgos importantes en la medición de la PA que hacían aumentar las dosis de la medicación hipotensora hasta límites que podían ser patológicos. Por ello, algunos autores, recomiendan que los cambios de medicación o dosificación sólo deben indicarse cuando tres lecturas repetidas demuestren mal control tensional. (41). Sin embargo, es de destacar que, los dos métodos son capaces de predecir el daño cardiovascular pero que, las técnicas ambulatorias son capaces de predecirlo con mayor antelación. No parece aconsejable recomendar la aplicación de estas técnicas de forma sistemática, hasta que no existan estudios más exhaustivos que comprueben esta hipótesis.

El estudio de la PA durante 24 horas y los efectos de los fármacos esta pendiente de estudio, pues son varios los trabajos, que demuestran que los pacientes con incrementos nocturnos de la PA tienen mayor riesgo de tener episodios de cardiopatía isquémica nocturnos (279,280). Este tipo de efectos deberán continuar analizándose en estudios del ritmo circadiano, observando los efectos de la medicación hipotensora y las cifras de PA nocturnas.

Las determinaciones de la PA durante todo el día, derivadas de los datos originales, permiten analizar el rango entre las cifras mas altas y mas bajas de la PA y la diferencia entre el porcentaje de tensiones mas altas diurnas y nocturnas. (277,278,285,286). Los objetivos de reproductibilidad de los efectos de la terapia antihipertensiva, deben basarse en las diferencias tensionales del día y la noche a través de múltiples comparaciones entre períodos del día y la noche (275,276,288). Los errores de reproductibilidad, deberán ser debidos a la variabilidad interindividual y a la variabilidad de los períodos de actividad y reposo.

#### 4.- Variabilidad tensional, Ritmo circadiano y Perfil Tensional:

Los parámetros estadísticos que se han utilizado para medir la variabilidad tensional son la desviación estándar (SD) y la diferencia intercuartil y los parámetros del "cusum". La media de la SD y su correspondiente SD, nos han indicado la variabilidad de la PA en los diferentes tramos estudiados, así hemos observado que la PAS tiene una variabilidad mayor durante el día,  $17.54 \pm 5.31$ , que por la noche,  $13.76 \pm 6.56$ , y que en las 24 horas,  $18.05 \pm 5.35$ . Este patrón de variabilidad, se ha mantenido para la PAD. La FC, también, presenta la misma tendencia, siendo los valores de  $13.81 \pm 6.92$ ,  $8.58 \pm 7.53$  y  $13.95 \pm 6.02$  para el día, la noche y las 24 horas respectivamente.

En cuanto a la diferencia intercuartil, se ha observado que la diferencia entre el primer y cuarto cuartil, es mayor en la PAS (4º cuartil 122.23, 1º cuartil 98.65), que en la PAD (4º cuartil 75.04, 1º cuartil 59.68), los valores de la FC mantienen las mismas diferencias (4º cuartil 67.60, 1º cuartil 56.67).

La correlación realizada entre los diferentes parámetros para medir la variabilidad tensional ha demostrado, que tanto para la PAS como para la PAD, que la SD de las 24 horas se correlaciona bien con la SD del día, mientras que la diferencia intercuartil se correlaciona mejor con la SD de la PA nocturna, también, en este caso, tanto para la PAS como la PAD. Así, podemos concluir que, la

variabilidad de la PAS diurna medida con la SD es predictora de la variabilidad de todo el día mientras que la variabilidad medida con la diferencia intercuartil es predictora de la variabilidad nocturna. Dicho de otro modo, la diferencia intercuartil parece estar más condicionada por las bajadas de PA nocturnas, mientras que los ascensos de la PA diurna, condicionan la diferencia, medida en SD, respecto a la PA media de las 24 horas. Este comportamiento, también se observa en la FC. Sin embargo, el análisis del patrón de variabilidad no se ha visto influenciado por la edad. Este hecho contrasta con otros trabajos de la literatura que indican que la PA es más variable con la edad (177,188). Tampoco, han influido los fármacos, ya que como hemos comentado previamente éstos no modifican el patrón de variabilidad.

La curva de la presión arterial observada es la típica con aumentos a media mañana y depresiones de madrugada (3 a 5 horas). Así, observamos como la PA en períodos de reposo, como el sueño, disminuye. Esta disminución está condicionada por las necesidades basales del organismo, con lo que disminuye el tono adrenérgico (205).

Los barorreceptores mantienen una frecuencia cardíaca adecuada al gasto cardíaco, que a su vez está condicionada por las resistencias vasculares periféricas. Mancia y otros autores (30,43,45), demostraron que, las fluctuaciones en la presión arterial media y las variaciones en la frecuencia cardíaca a lo largo de 24 horas, presentaban un paralelismo notable. En nuestro caso, el comportamiento observado de la PA y la FC, ha sido similar al descrito por estos autores.

Otros test estadísticos utilizados para analizar la variabilidad son, los test estadísticos de Fourier y splines, que sí bien son válidos a nivel fisiológico, no tienen ninguna aplicación clínica. En los métodos combinados se observan los mismos problemas de todos ellos, sin embargo, el que mejor se ajusta al comportamiento fisiológico de la PA es el "cusum", con una alta validez estadística y fisiológica. Por ello, en este estudio se ha aplicado este último método que pasamos a comentar a continuación (78,130,152,187,206 - 212).

### Técnica del "cusum":

Los diferentes parámetros estadísticos del "cusum" estudiados han sido, el CDCAM (Cusum-derived circadian alteration magnitude), que es el parámetro que indica el tipo de ritmo circadiano, señalando la diferencia entre el CPS (Cusum Plot Sum) del "pico" (zona de la curva de PA con presiones máximas), y del "valle" (zona de la curva de PA presiones mínimas). Este parámetro, nos ha permitido, comparar la consistencia del ritmo circadiano. El CDCAM, no ha coincidido con la diferencia de la PAS, PAD, FC entre el día y la noche, ya que, estos últimos parámetros están referidos a la diferencia en cada medición, mientras que el CDCAM muestra mayores diferencias, pues indica la PA en un período mínimo de tiempo de 6 horas, para cada uno de los tres parámetros (PAS, PAD, FC), indicando mejor la variabilidad del ritmo circadiano para cada uno de ellos.

No se han observado diferencias significativas entre las distintas medias (día, noche, media ponderada, media no ponderada). Además, las medias del CPH (Cusum Plot Heigh) y CDCAM no difieren entre sí. La media del día es mas baja que la del pico, esto podría ser debido al efecto dilucional de los valores de las medias del día; mientras que las medias del "pico" o del "valle" representan valores mas fijos, indicando infraestimación de estos parámetros estadísticos respecto al CDCAM, que permite medir mejor el RC. Las cifras de PA del "pico" y del "valle", son dos medidas de presión arterial máxima y mínima "sostenidas" al menos en 6 horas consecutivas. Esto debe tener más valor que el simple valor máximo/mínimo durante las 24 horas, por lo que se proponen como parámetros útiles para medir las cifras tensionales sostenidas. En el futuro deberán realizarse mas investigaciones que apoyen estos resultados.

La monitorización continua de la tensión arterial nos ha informado de las diferentes características del ritmo circadiano. En nuestro caso, al igual que otros investigadores, hemos observado que, la presión arterial mantiene un cierto ritmo, con PAS, PAD y FC mas elevadas durante el día, con un pico máximo en

las primeras horas de la mañana y PAS, PAD y FC mínimas de 0 a 5 horas de la madrugada (17,18,213).

Para estudiar el ritmo circadiano se proponen diferentes técnicas. El método cosinor (214,215) y los modelos lineales (216) dibujan una suave curva en la que se fija un ciclo/día de frecuencia. Estos modelos implican un comportamiento exactamente igual de la PA, tanto en los períodos de tensiones altas como en los de tensiones mas bajas, con el mismo, ancho, largo y forma. Sin embargo, el perfil real de la PA presenta de 8 a 16 ciclos diarios asimétricos, con diferentes características ( con diferente ancho, largo y forma). Estos modelos son rígidos y fijan de forma periódica las diferencias cada 12 horas.

Los métodos de estadística no paramétrica basados en modelos periódicos de "splines", propuestos por Streitberg (217), no presuponen modelos rígidos y consideran que la PA tiene muchas fases que son asimétricas. Estos son modelos son complejos y habitualmente no se encuentran en los programas estadísticos habituales. El modelo que se ha utilizado para analizar el ritmo circadiano, el cusum, permite estudiar mejor el ritmo circadiano ya que permite dibujar diferentes intervalos, dibuja una línea recta que pasa entre los diferentes límites cada uno de los intervalos, definiendo el ritmo que no es circadiano. Así mismo, el modelo, tiene ventajas para el análisis cualitativo, ya que permite el análisis a partir de cada una de los datos originales permitiendo dibujar más de una modelo y definir curvas con diferentes secuencias de ciclos.

Las tensiones diurnas son habitualmente más altas que las nocturnas, y la media diurna de PA es más alta que la nocturna, según se ha comprobado en estudios previos (164,218 - 220). La gran ventaja de la técnica del "cusum" es que, permite fijar períodos con cifras tensionales concretas y evitar posibles errores debidos a causas externas (sueño, actividad, etc). Así pues, este método debe ser estudiado en grupos específicos para ver las modificaciones en los perfiles tensionales según el método "cusum".

El CPH, mide la amplitud de la oscilación de la PA día-noche, y su duración. El CDCAM, es menos sensible a la duración. Una PA muy elevada mantenida durante sólo 6 horas haría cambiar poco el CPH, pero mucho el CDCAM. Por tanto, no puede concluirse que el CDCAM sea mejor que el CPH, pero sí apuntar, que el CDCAM puede ser de particular interés para detectar individuos con picos significativos de la PA (por ejemplo, producidos por la actividad laboral). Además, también puede ser útil para estudiar las consecuencias de los incrementos de la PA en los órganos diana. Los efectos de los aumentos de la PA en los órganos diana, han sido estudiados por diferentes autores, que señalan, que si la elevación continua de la PA contribuye a producir daño vascular, la duración y extensión del incremento de la PA puede ser un dato importante para predecir las posibles complicaciones cardiovasculares (66,164,218,219). Además, otros autores, también comentan que los incrementos nocturnos de la PA se asocian con mayor frecuencia a episodios de cardiopatía isquémica (221,222).

Los cambios espontáneos de la PA se presenta en el 25% de las personas (223,224) y la presencia de eventuales aumentos puede ser debida a circunstancias físicas (181,225). Esto explica la mala reproductibilidad de las mediciones esporádicas, y por tanto la poca compatibilidad de los dos tipos de mediciones (181). Así en nuestro caso, al igual que lo han demostrado otros autores (181,226 - 228), hemos observado que la reproductibilidad es mejor con las registros de 24 horas. Los resultados obtenidos, nos hacen plantear la hipótesis que, la reducción del número de lecturas contribuiría a la normalización de los intervalos de tiempo, permitiendo aumentar la magnitud del intervalo de confianza, con lo que se reducirían las mediciones y la reproductibilidad sería mejor (222). Además, esta hipótesis explicaría la baja reproductibilidad de las medias tensionales de los períodos del día, noche, el "pico" o el "valle". Por ello, proponemos que a pesar de que la reproductividad de las medidas que definen el patrón del ritmo circadiano no es perfecta, es interesante, utilizarlas debido al mayor intervalo de confianza, que permite definir entre la media de la PA nocturna y diurna, las diferencias entre la PA del "pico" y del "valle" y las del ritmo circadiano de la PA.

La utilización de medidas de frecuencia, pues, permite definir con mayor exactitud los intervalos de confianza y la reproductividad de los patrones circadianos de la PA. Sin embargo, para casos puntuales puede ser que este tipo de parámetros estadísticos no se adapten con exactitud.

Finalmente, es interesante destacar que la variación del ritmo circadiano sea tan marcada en algunos pacientes y prácticamente nula en otros. Estos hechos pudieran deberse a condiciones individuales de cada persona como son la actividad laboral o las necesidades hemodinámicas particulares.

Así, en conclusión, en el trabajo se demuestra como el método del "cusum", puede ser utilizado en el estudio habitual del análisis de datos de los métodos no invasivos continuos de medición de la PA. Este método, ha sido utilizado, hasta la fecha, por pocos autores (228). La definición del CPS facilita la percepción de la medición de los cambios de la PA. El CPH es una medida de la de la alteración de la PA en extensión y duración. El CDCAM cuantifica los cambios pero es menos sensible que el CPH a la duración. Así, estos parámetros estadísticos podrán ser añadidos en posteriores estudios del ritmo circadiano de la tensión arterial.

## **6.- CONCLUSIONES**

- 1.- Las media del holter, PAS, PAD, tanto diurna como nocturna y de todo el día es inferior a la media definida con el método clásico.
- 2.- La media del holter de la PA es un elemento poco fiable para diagnosticar el buen o mal control de la HTA y menos aún para predecir el perfil circadiano de la PA.
- 3.- Los criterios mas útiles, con el holter de 24 horas, como criterios de buen o mal control, son la media y la mediana.
- 4.- Los criterios que mejor definen la variabilidad tensional son la diferencia intercuartil y la desviación estándar diurna.
- 5.- El CDCAM, junto con los valores del "pico" y del "valle" son dos medidas que indican la presión "sostenida" "máxima" y "mínima" al menos durante 6 horas, su utilidad deberá ser corroborada en posteriores estudios.
- 6.- El CPH mide la amplitud de la oscilación de la PA día-noche y su duración mientras que el CDCAM mide los cambios (ó picos tensionales) y mas sensible a los que al mantenimiento de las cifras tensionales altas.
- 7.- Las modificaciones introducidas al método habitual del "cusum" pueden ser introducidas en el estudio habitual del análisis de datos de los métodos no invasivos continuos de medición de la PA.
- 8.- Los criterios de control/descontrol del holter no están influenciados por el tratamiento farmacológico.
- 9.- Las dos técnicas no son estrictamente comparables, ya que el holter nos da información sobre la PA 24 horas, mientras que la medición clásica nos mide la PA en un momento puntual, en unas circunstancias y condiciones concretas.

10.- El Ritmo Circádiano de la PA no se modifica, independientemente del grado de PA que tengan durante la vigilia.

11.- El indice de desviacion promedio (IDP) es capaz de discriminar los tipos de HTA según el comportamiento circadiano de la presion arterial.

## **7.- BIBLIOGRAFIA**

- 1.- KANNEL W B. " New prespectives on cardiovascular risk factors". Am Heart J, 1987;114:213-219.
  
- 2.- WORKING GROUP REPORT ON PRIMARY PREVENTION OF HYPERTENSION. National High Blood Pressure Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Washington DC 1992. Pág:1-345.
  
- 3.- KAPLAN "Hypertension in the Population at Large" en KAPLAN NM. Clinical Hypertension Williams and Wilkinson, 5ª Edt. Baltimore, 1991; pag: 1-28.
  
- 4.- MARTIN M.J; HULLEY S.B; BROWNER W.S. et al "Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361.662 men". Lancet, 1986;ii:933-936.
  
- 5.- HANSSON L. "Analysis of treatment outcomes. Why is benefit not larger?". Clin and exper .- Theory and practice, 1989;A11(5&6):753-760.
  
- 6.- PLAN DE SALUD. Documento de trabajo. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid,1993. páginas 1-104.
  
- 7.- SUBCOMMITTEE ON DEFEINITION AND PREVALENCE OF THE 1984 JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. Hypertension Prevalence and the Status of Awareness, Treatment and Control in the United States. Final report of the subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee.Hypertension. 1985;7:457-468.
  
- 8.- 1988 JOINT NATIONAL COMMITTEE. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med, 1988;148:1023-1038.

- 9.- MacMAHON S; PETO R; CUTLER J et al. "Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias". Lancet, 1990;335:765-774.
- 10.- COLLINS R; PETO R; MacMAHON S et al. "Blood Pressure, stroke, and coronary heart disease. Part II, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context". Lancet, 1990;335:827-838.
- 11.- DAHLÖF B; LINHOLM LH; HANSSON L; SCHERSTEN B; EKBOM T; WESTER PO. "Morbidity and mortality in the Swedish trial in OLd Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)" Lancet, 1991;338:1281-1285.
- 12.- DANNBERG AL; GARRISON RDJ; KANNEL WB. "Incidence of hypertension in the Framingham Study". Am J Public Health, 1988;88:676-679.
- 13.- JULIUS S; JAMERSON K; MEJIA A; KRAUSE L; ASCHORK N; JONES K. "The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure Study". JAMA, 1990;264:354-358.
- 14.- JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The 1992 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med, 1992; 154:345-357.
- 15.- THE 1988 REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. Arch Intern Med, 1988;148:1023-1038.

- 16.- 1989 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF MILD HYPERTENSION: MEMORADUM FROM A WHO/ISH MEETING. Bulletin of the World Organization, 1989, 67(5):493-498.- THOMAS D E. " A normograph method for assessing body weight". Am J Clin Nutr, 1976; 29:302-310.
- 17.- DRAYER JR; WEBER MA; De YOUNG et al. "Circadian blood pressure patterns in ambulatory hypertensive patients. Effects of age". Am J Med, 1982;73:493-499.
- 18.- PICKERING TG; HARSHFIELD GA; KLEINERT HD; et al. "Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercises. Comparison of values in normal and hypertensive subjects". JAMA, 1982;247:992-996.
- 19.- SIMPOSIUM SATELITE DE LA II REUNION EUROPEA SOBRE HTA. Milan 1987, Hypertension; 1987 4:429-431.
- 20.- MENARD J; CORVOL P. "La variabilidad de la tensión arterial". La Presse Médicale( ed Esp), 1983;2:381-383.
- 21.- LAWRENCE L; McLEMORE T. Advance Data. Vital and Health Statistics of National Center for Health Statistics. 1983; nº 88. Washington DC, U.S. Department of Health and Human Services.
- 22.- MANCIA G. "Blood pressure variability at Normal and High Blood Pressure". Chest, 1983;2(suppl):317-320.
- 23.- LITTER WA; WEST MJ; HONOUR AJ et al. "The variability of arterial pressure". Am Heart J, 1978;95:180-186.
- 24.- ROSE G. En MARSHALL EJ; BARRIT DW. The hypertensive patient. Pitman Medical Press, Kent; 1980

- 25.- MAXWELL MH; WAKS AU; SCHROTH PC; et al. "Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients". Lancet, 1982;2:33-36.
- 26.- SIMPSON JA; JAMISON G; DICKHAUS DW; GROVER RF; et al. "Effect of size of cuff bladder on accuracy of measurement of indirect blood pressure". Am Heart J, 1986;32:223-237.
- 27.- KING GE. "Errors in clinical measurement of blood pressure in obesity". Clin Sci, 1967;32:223-237.
- 28.- NIELSEN PE; LARSE B; HOLSTEIN P; POULSEN HL. "Accuracy of auscultatory blood pressure measurements in hypertensive and obese subjects". Hypertension, 1983;5:122-127.
- 29.- GEDDES LA; WHISTLER SJ. "The error in indirect blood pressure measurement with the incorrect size of cuff". Am Heart J, 1978;96:4-8.
- 30.- WALSH T; GREGORI L; MANCIA G. "Evaluation of an index of peripheral resistance in human subjects". J Hypertension, 1985;3:621-629.
- 31.- BERTINIERI G; Di RENZO M; CAVALLAZI A et al. "A new approach to analysis of the arterial baroreflex". J Hypertension, 1985;3(supl3):S79-S81.
- 32.- MANCIA G; FERRARI A; GREGORINI L et al. "Prolonged intra-arterial blood pressure recording in the diagnosis of pheochromocytoma". Lancet, 1979;ii:1193-1194.
- 33.- GOLUD BA; MANN S; DAVIES AB; et al. "Does placebo lower blood pressure?". Lancet, 1982;ii:1377-1381.

- 34.- FLORAS J; HASSAN MO; SEVER PS; et al. "Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension." Lancet, 1982;ii:107-109.
- 35.- JACOT des COMBES B; PORCHET M; WAEBER B; et al. "Ambulatory blood pressure recordings. Reproducibility and unpredictability." Hypertension, 1984;6:110-114.
- 36.- MANCIA G; PARATI G, POMIDOSI G; et al. "Doctor-elicited blood pressure (BP) rises at the time of sphygomanometric BP assessment persist over repeated visits." J Hypertension, 1985;3(suppl 3):S421-S423.
- 37.- MANCIA G; PARATI G, POMIDOSI G; et al. "Importanza della registrazione in continuo della pressione arteriosa della diagnostica dell'ipertensione". Ann Soc Ital Med Int, 1984;I:17-27.
- 38.- LITTER WA; HONOUR AJ; PUGSLEY DS; et al. "Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients. Its role in the diagnosis and management of high blood pressure." Circulation, 1975;51:1101-1106.
- 39.- MANN S ; MILLAR-CRAIG MW; RAFTERY EB. "Superiority of 24- hour measurement of blood pressure over clinic values in determining prognosis in hypertension." Clin Exp Hyper, 1985;7:279-282.
- 40.- LITTER WA; HONOUR AJ; SLEIGHT P; et al. "Continuous recording of direct arterial pressure and electrocardiogram in unrestricted man." Br Med J, 1972;3:76-78.
- 41.- PERLOFF D; SOLOKOW M; COWAN M; et al. "The prognostic value of ambulatory blood pressure." JAMA, 1983;249:2792-2798.

- 42.- Di RIENZO M; GRASSI G; PEDOTTI A; et al. "Continuous vs intermittent blood pressure." Hypertension, 1983;5:264-269.
- 43.- MANCIA G. "Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la investigación sobre la hipertensión en la práctica clínica". Hypertension Yearbook, 1988:93-115.
- 44.- Di RIENZO M; PARATI G; POMIDOSSI G; et al. "Blood pressure monitoring over short day and night times cannot predict 24-hour average blood pressure". J Hypertension, 1985; 3:343-349.
- 45.- MANCIA G; ZANCHETTI A. "Blood pressure variability". En PARAZI R; ZANCHETTI A . Handbook of Hypertension. Amsterdam, 1990, Elsevier.
- 46.- MATERSON BJ; REDA DJ; CUSHMAN WC, et al. "Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo". N Engl J Med, 1993;328:914-921.
- 47.- MAXWELL MH; WAKS AU; SCHROTH PC; et al. "Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients". Lancet, 1982;2:33-36.
- 48.- AMERICAN HEART ASSOCIATION: Joint Recommendations of the American Heart Association and the cardiac Society of Great Britain and Ireland: Standardization of Blood Pressure Readings. New York, AHA, July 1939.
- 49.- FLORAS JS; HASSAN MO; SEVER PS et al. "Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension." Lancet, 1981;2:107-109.
- 50.- CRUB JD; LABARTHE DR; COOPER SP; et al. "Training and certification of blood pressure observers". Hypertension, 1984;5:610-614.

- 51.- BEVAN A; HONOUR AJ; STOTT FD; et al. "Portable recorder for continuous arterial pressure measurements in man". J Physiol (Londres), 1966;38:186.
- 52.- HORAN MJ; PADGETT BS; KENNEDY MD; et al. "Ambulatory blood pressure monitoring recent advantages and clinical applications". Am Heart J, 1981;101:843-847.
- 53.- SLEIGHT P. "Differences between casual and 24-h blood pressures". J hypertension, 1985;3(suppl 2):S19-S23.
- 54.- WESTENEND M; LENDERS JWM; THIEN T. "The course of blood pressure after a meal: a difference between young and elderly subjects". J Hypertension, 1985;(suppl 3);S417-S419.
- 55.- WEBER M.A. "Whole-Day Blood Pressure". Hypertension, 1988;11(3):288-298.
- 56.- GRAETTING WF; LIPSON JD; CHEUNG DG; et al. "Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: Comparisons with intrarterial and sphygmomanometer measurements". Am Heart J, 1988;116:1151-1160.
- 57.- WEBER MA; DRAYER JIM; BAIRD WM; BROWN MJ; CAUSON RC. "Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man". J Clin Endocrinol Metab, 1985;60:1210-1215.
- 58.- ROWLANDS DB; IRELAND MA; GLOVER DR; McLEAU RAB; et al. "The relationship between ambulatory blood pressure and echocardiographically assessed left ventricular hypertrophy". Clin Sci, 1981(suppl);61:101s-103s.
- 59.- DRAYER JIM; WEBER MA; De YOUNG JL. "BP as a determination of cardiac left ventricular muscle mass". Arch Intern Med, 1983;143:90-92.

- 60.- SLEIGHT P. "Differences between casual and 24-h blood pressures". J hypertension, 1985;3(suppl 2):S19-S23.
- 61.- RAFTERY EB. "Understanding hypertension: the contribution of direct ambulatory blood pressure monitoring". En: Weber M. A., Drayer J. I. M. eds. Ambulatory blood pressure monitoring. New York, Springer-Verlag, 1984:105-116.
- 62.- DRAYER JIM; WEBER MA; NAKAMURA DK. "Automated ambulatory blood pressure monitoring: a study in age-matched normotensive and hypertensive men". Am Heart J, 1985;109:1334-1338.
- 63.- MEYER-SABELLEK W; SCHULTE KL; GOTZEN R. "Technical possibilities and limits of indirect automatic twenty-four-hour blood pressure devices". J Hypertension, 1989;7(supl 3):S21-S24.
- 64.- PARATI G; POMIDOSI G; CASADEI R et al. "Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring". Hypertension, 1985;7:597-601.
- 65.- GRAETTING WF; LIPSON JD, CHEUNG DG; et al. "Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: Comparisons with intrarterial and sphygmomanometer measurements". Am Heart J, 1986;116:1151-1160.
- 66.- WEBER MA, DRAYER JIM; NAKAMURA DK; WYLE FA. "The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects". Am J Cardiol, 1984;54:115-119.
- 67.- PERLOFF D; SOKOLOW M; COWAN R. "The prognostic value of ambulatory blood pressure". JAMA, 1983;249:2793-2798.

- 68.- DRAYER JIM; GARDIN JM; BREWER DD; WEBER MA. "Disparate relationship between blood pressure and left ventricular mass in patients with and without left ventricular hypertrophy". Hypertension, 1987;9(suppl II):II61-II64.
- 69.- SILAS JH; BARKER AT; RAMSAT LE. "Clinical evaluation of the Dinamap 845 automated blood pressure recorder". Br Med J, 1980;4:202-205.
- 70.- ELLISON RC; GAMBLE WJ; PAFT DS. "A Device for the automatic measurement of blood pressure in epidemiologic studies". Am J Epidemiol, 1984;120:542-549.
- 71.- BLAND JM; ALTMAN DG. "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement". Lancet, 1964;i:296-300.
- 72.- O'BRIEN E; O'MALLER K; SHERIDAN J. "The need for a standardized protocol for validation non-invasive ambulatory blood pressure measuring devices". J Hypertension, 1989;7(suppl):S107-S109.
- 73.- Del Mar Avionics HARSFIELD GA; PICKERING TG; BLANK S; et al "Ambulatory blood pressure monitoring: recording, applications and analysis". En: Ambulatory blood pressure monitoring. Weber MA; Drayer JIM. eds. Springer, New York 1984:1-7.
- 74.- WARD A; HANSON P. "Accuracy and reproductibility of ambulatory blood pressure recorder measurements during rest and exercise". En: Ambulatory blood pressure monitoring. Weber MA; Drayer JIM. eds. Springer, New York 1984:1-7.
- 75.- WEBER B; JACOT Des COMBES B; PORCHET M; et al. "Accuracy, reproductibility and usefulness of ambulatory blood pressure recordings obtained with the Remler system". En: Ambulatory blood pressure monitoring. WEBER MA; Drayer JIM. eds. Springer, New York, 1984:65-70.

- 76.- MANCIA G; BERTINIERI G; GRASSI G; et al. "Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate". Lancet, 1983;2:695-697.
- 77.- KLEINERT MD; HARSFIELD GA; PICKERING TG; et al. "What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension?". Hypertension, 1984;6:574-578.
- 78.- MANCIA G; PARATI G; POMIDOSI G; GRASSI G; CASDEI R; ZANCHETTI A. "Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse". Hypertension, 1987;9:209-215.
- 79.- WEBER MA; DRAYER JIM. "Role of blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension". Hypertension, 1986(suppl 5):S325-S327.
- 80.- WAEBER B; JACOT DES COMBES B; PORCHET M; BRUNNER AR. "Accuracy, reproducibility and usefulness of ambulatory blood pressure recording obtained with the Remler system". En: Weber MA; Drayer JIM. eds. Ambulatory blood pressure monitoring. New York: Springer-Verlag, 1984:65-69.
- 81.- KANNELL WB; SORLINE P; GORDON T. "Labile hypertension: a faulty concept ? The Framingham study". Circulation, 1980;61:1183-1187.
- 82.- DEVEREUX RB; PICKERING TG; HARSFIELD GA; et al. "Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress". Circulation, 1983;68:470-476.
- 83.- RAYER JIM; WEBER MA; De YOUNG BP. "BP as a determinat of cardiac left ventricular muscle mass". Arch Intern Med, 1983;143:90-92.

- 84.- GOSSE P; CAMPELLO G; AOUIZERATE E; et al. "Cuff and ambulatory blood pressure in subjects with essential hypertension." Lancet, 1981;2:107-109.
- 85.- LORRAINE PH; FOLSOM AR; SPRAFKA JM; et al. "Prevalence and accuracy of home sphygmomanometers in a urban population". AJPH, 1987;77(11):1459-1461.
- 86.- HAYNES RB; SACKET DL; GIBSON ES; et al. "Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension". Lancet, 1976;1:1265-1268.
- 87.- STEINER R; LUSCHER T; BOERLIN H; et al. "Clinical evaluation of semiautomatic blood pressure devices for self-recording". J Hypertens, 1985;3(suppl):23-25.
- 88.- DE GAUDEMARIS R; MAILLON JM; BATTISTELLA P; et al. "Ambulatory pressure and variability by age and sex in 200 normotensive subjects: reference population values". J Hypertens, 1987;5(suppl 5):S429-S430.
- 89.- MAILLON JM; BATTISTELLA P; FRANCOIS M; et al. "Reference values for ambulatory blood pressure during activity and night" Arch Mal Coeur, 1989;82:1019-1022.
- 90.- HYPERTENSION DETECTION AND FOLLOW-UP PROGRAM COOPERATIVE GROUP: Five-year findings of the hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality of persons with blood pressure, including mild hypertension. JAMA, 1979;242:2562-2571.
- 91.- CHANUDET X., BAUDUCEAUB., ROJOUAN H., et al. "Apport de l'enregistrement tensionnel nyctéméral au diagnostic de l'hypertension artérielle limite de l'adulte jeune". Arch Mal Coeu, 1987;6:1020-1025.

- 92.- CLEMENT DL; COLARDYN F; PACKET L; et al. "Can short-term recording of blood pressure monitoring?". En : Weber MA; Drayer JIM, eds. Ambulatory blood pressure monitoring. Springer-Verlag, 1984:21-25.
- 93.- CONWAY J; JOHNSTON J; COATS A et al. "The use of ambulatory blood pressure monitoring to improve the accuracies and reduce the numbers of subjects in clinical trials of antihypertensive agents". J Hypertension, 1988;6:111-116.
- 94.- RION F; WAEBER B; JORG GRAF H et al. "Respuesta tensional al tratamiento antihipertensivo: mediciones tensionales ambulantes y en consulta". J Hypertension, 1985;3:139-143.
- 95.- DRAYER J; WEBER MA; De YOUNG JL et al. "Long term BP Monitoring in the evaluation of antihypertensive therapy". Arch Intern Med, 1983;143:898-901.
- 96.- WAEBER B; BURNIER M; PERRET F; et al. "Ambulatory blood pressure measurement and antihypertensive therapy". J Hypertension, 1989 7(Suppl 3):S33-S39.
- 97.- SOKOLOW M; PERLOFF D; CONWAY R. "Valor de la determinación ambulatoria de la presión arterial en la evaluación de los pacientes con hipertensión ligera o moderada determinada en la consulta". CVR & R (ed esp), 1981;2:113-120.
- 98.- CRUICKSHANK JM; THORP JM; JACHARIAS FJ. "Benefits and potential harm of lowering high blood pressure." Lancet, 1987;1:581-584.
- 99.- Editorial: "How far to lower blood pressure?". Lancet, 1987;2:251-252.
- 100.- GOLUD BA; MANN S; DAVIES AB; et al. "Does placebo Lower Blood-pressure rhythm in shift workers." J Hypertension, 1988;6:393-397.

- 101.- PICKERING TG; HARSFIELD GA; KLEINERT HD; et al. "Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparasion of values in normal and hypertensive subjects." JAMA 1982; 247:992-996.
- 102.- SOKOLOW W; WERDEGAR D; KAIM HK; et al. "Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension." Circulation, 1966: 34:279-298.
- 103.- VERMEERSCH P; DUPREZ D; PACKET L et al. "Left Ventricular hypertension in mild hypertension: value of ambulatory recordings. J Hypertension, 1987;5(suppl5): S495-S496.
- 104.- PERLOFF D; SOKOLOW M; CONWAY RM; et al. "Prognostic value of ambulatory blood pressure measurement: further analyses". J Hypertension, 1989;7(suppl3):S3-S10.
- 105.- RUDDY MC; MALKA ES; SILVAY LA; et al. "Comparison of office, Home and 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Borderline and Mild Hypertension". 29th Annual Meeting-International college of angiology Montreux, Switzerland, 1987 Symposium procedings. Angiology, 1987;2:752-760.
- 106.- DRAYER JIM; WEBER MA. "Definition of normalicy in whole-day ambulatoru blood pressure monitoring". Clin Exp Hypertens (A), 1985;7:195-204.
- 107.- DRAYER JIM; WEBER MA; NAKAMURA DK. "Automated ambulatory blood pressure monitoring: a study in age-matched normotensive and hypertensive men". Am Heart J, 1985;109:1334-1338.
- 108.- WEBER MA; DRAYER JIM; WYLE FA; "A representative value for whole-day blood pressure monitoring". JAMA, 1982;248:1626-1628.

- 109.- HALBERG B; DRAYER JIM; CORNELISSEN G; WEBER MA. "Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor and amplitude-hypertension in apparently health men". Chronobiologia, 1984;11:275-341.
- 110.- PICKERING TG; HARSFIELD GA; DEVEREUX RB; et al. "What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension patients?". Hypertension, 1985;7:171-177.
- 111.- O'BRIEN E; FITZGERALD D; O'MALLEY K. "Blood pressure measurement: current practice and future trends". Br Med J, 1985;290:729-734.
- 112.- BRUNNER HR; WAEBER B; NUSSBERGER J. "Clinical use non - invasive ambulatory blood pressure recording". J Hypertens, 1985;3(Suppl 2):S13-S17.
- 113.- WHITE WB; MORGANROTH J. "Usefulness of ambulatory monitoring of blood pressure in assessing antihypertensive therapy". Am J Cardiol, 1989;63:94-98.
- 114.- The Scientific Committee. "Consensus document on non - invasive ambulatory blood pressure monitoring". J Hyperetens, 1990;8(Suppl 6):135-140.
- 115.- THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. National high blood pressure education program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. Arch Intern Med, 1990;150:2270-2280.
- 116.- STOKES J; KANNEL WB; WOLF PA; D'AGOSTINO RB; CUPPLES LA. "Blood pressure as a risk factor cardiovascular disease. The Framingham study - 30 years of folling-up". Hypertension, 1989;13(Suppl 1):I13-I18.

- 117.- MARTIN MJ; HULLEY SB; BRONER WS KULLER LH; WENTWORTH D. "Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361.662 men". Lancet, 1986;2:933-936.
- 118.- LIPID RESERCH CLINICS PROGRAM. "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction incidence of coronary heart disease". JAMA, 1989;262:1801-1807.
- 119.- FRICK MH; ELO O; HEINONEN OP; Et al. "Helsinki Heart Study Primary Prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dsylipemia". N Engl J Med, 1987;317:1237-1245.
- 120.-CANNER PL; BERGE KG; WENGER NK; et al. "Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin". J Am Coll Cardiol, 1986;8:1245-1255.
- 121.- CUTLER JA; MacMAHON SW; FURBERG CD. "Controlled clinical trials of drug treatment for hypertension. A review. Hypertension 1989;13 (Supple 1):136-144.
- 122.- COATS AJS; CLARK S; CONWAY J. "Analysis of ambulatory blood pressure data". J Hypertension, 1991;9(suppl 8):S19-S21.
- 123.- THOMAS DE. "A normograph method for assessing body weight". Am J Clin Nutr, 1976;29:302-310.
- 124.- FRIEDMAN. "Ventricular hypertrofy, or enlargement". En: Diagnostic elctrocardiografic and vector cardiography. 1990.

- 125.- SOKOLOW M; PERLOFF D. "The prognosis of essential hypertension treated conservatively" Circulation 1961;23:697-713.
- 126.- O'BRIEN EO; MEE F; ATKINS N; et al "Accuracy of the Spacelabs 90207, Novacor Diasys, Del Mar Avionics Pressurometer IV and Takeda TM 2420 ambulatory systems according to British and American criteria". J Hypertension, 1991;9(suppl 6):S332-S333.
- 127.- ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION: American National Standard for electronic or Automated Sphygmomanometers. Washington DC: AAMI, 1987.
- 128.- WHITE WB. "Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension". J Hypertension, 1991;9(suppl 8):S39-S41.
- 129.- WHITE WB. "Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drugs trials". J Hypertension, 1991;9(suppl 1):S27-S32.
- 130.- WHITE WB. "Methods of blood pressure determination to assess antihypertensive agents: are casual measurements enough?". Clin Pharmacol Ther, 1989;45:581-586.
- 131.- WHITE WB; JOHANSEN LP; WEIS S; et al. "Blood pressure determinants of central haemodynamics in human essential hypertension". Circulation, 1990;(suppl III):III 164.
- 132.- WHITE WB; DEY HM; SCHULMAN P. "Assesment of the daily blood pressure load as a determination of cardiac function in a patients with mild-to-moderate hypertension". Am Heart J 1989, 118:782-795.

- 133.- PALMA GAMIZ JL; ISASA GAY MD; PENA TIZON FJ; ALONSO RECARTE M. "Utilidad del control ambulatorio continuo de la presión arterial para el diagnóstico de la hipertensión arterial". Rev Lat Car, 1988;9(6):367-375.
- 134.- SPANTON A; COX J; ATKINS N; et al. "Cumulative Sums in Quantifying Circadian Blood Pressure Patterns". Hypertension, 1992;9:93-101.
- 135.- WHOL H. "The cusum plot: Its utility in the analysis of clinical cusums?". N Engl J Med, 1977;296:1044-1045.
- 136.- De SAINTONGE DMC; VERE DW. "Why don't doctors use cusums ?". Lancet, 1974;1:120-121.
- 137.- Evaluaciones de los subprogramas de HTA del Area de Murcia. Documento de trabajo. Gerencia de Atención Primaria. INSALUD. Murcia
- 138.- McCORMICK. "Paradojas en los programas de intervención cardiovascular". Conferencia presentada a las Jornadas sobre programación en el Area de Salud. Palencia, 1990. Pág:1-10.
- 139.- DE LA REVILLA L. "Factores que intervienen en la utilización de los servicios sanitarios" Ed: Doyma. Colección de Atención Primaria, nº 7, Barcelona, 1991.
- 140.- Instituto Nacional de Estadística. "Censo de población". Ed: Ministerio de la Presidencia del Gobierno. Madrid 1992.
- 141.- INSALUD. Indicadores de Atención Primaria, 1992. Volumen I, II, III. INSALUD. Subdirección de Atención Primaria, Madrid, 1993.
- 142.- RUSHMER RF. "Cardiovascular dynamics" Ed: WB Saunders, London, 1981:137.

- 143.- KANNEL WB. "Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy". Am J Med 1983,75(suppl 3A):3a4-3a11.
- 144.- SOKOLOW M; HARRIS RE. "The natural history of hypertensive disease" En: Brest AN Moyer JH. Hypertension Recent Advances. The second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease. Philadelphia 1981.
- 145.- PERLOFF D; SOKOLOW M; COWAN R. "The prognosis value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients". J Hypertens, 1991;9(suppl 1):S33-S40.
- 146.- DRAYER JI; GARDIN JM; BREWER DD; WEBER MA. "Disparate relationship between blood pressure monitoring over short day and night times cannot predict 24-hour average blood pressure". J Hypertens, 1983;3:343-349.
- 147.- WHITE WB. "Predicting hypertensive heart disease via non-invasive methodology: relationship between ambulatory blood pressure and cardiac indices derived by echocardiography and radionuclide ventriculography". J Hypertens, 1990;8(suppl 6):S113-S118.
- 148.- SOKOLOW M; WERDEGAR D; KAIN HK; HINMAN AT. "Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorder and severity of complications in essential hypertension". Circulation, 1966;34:279-298.
- 149.- WAEBER B; NIEDERBERGER M; NUSSBERGER J; BRUNNER H. "Ambulatory blood pressure monitoring in children, adolescents and elderly people". J Hypertens, 1991;9(suppl 8):S72-S74.
- 150.- SIMON AC, SAFAR MA; LEVENSON JA; et al. "Systolic hypertension: hemodynamic mechanism and choice of antihypertensive treatment". Am J Cardiol, 1979;44:505-511.

- 151.- FINNEGAN TP; SPENCE JD; WONG DG; et al. "Blood pressure measurement in the elderly: correlation of arterial stiff-ness with difference between intra-arterial and cuff pressures" J Hypertens, 1985;3:231-235.
- 152.- ROWLANDS D; STALLARD T; LITTER W. "Continuous ambulatory monitoring of blood pressure and assessment of cardiovascular reflexes in elderly hypertensive". J Hypertens, 1984;2:615-622.
- 153.- MILLER ST; ELAM JT; GRANEY MJ; APPLGATE WB. "Discrepancies in recording systolic blood pressure of elderly persons by ambulatory blood pressure monitor". AJH, 1992;5:16-21.
- 154.- CRUICKSHANK JM; THORP JM; ZACHARIAS FJ. "Benefits and potential harm of lowering high blood pressure". Lancet, 1987;ii:581-584.
- 155.- TORRIANI S; WAEBER B; PETRILO A; et al. " Ambulatory blood pressure monitoring in the elderly hypertensive patient". J Hypertens, 1988;(suppl 1):S25-S27.
- 156.- BAUMGART P; WALGER P; JÜGENS U; et al. "Reference data for ambulatory blood pressure monitoring: what results are equivalent to the established limits of office blood pressure?. Klin Wochenschr, 1990;68:723-727.
- 157.- CESANA G; DE VITO G; FERRARIO M; et al. "Ambulatory blood pressure normalcy: the PAMELA study". J Hypertens, 1991;9(suppl 3):S17-S21.
- 158.- DE GAUDEMARIS R; MAILLON JM; BATTISTELLA P; et al. "Ambulatory pressure and variability by age and sex in 200 normotensive subjects: reference population values". J Hypertens, 1987;5(suppl 5):S429-S430.

- 159.- BATTISTELLA P; DE GAUDEMARIS R; FRANCOIS M; et al. "Reference values for ambulatory blood pressure during activity and night" Arch Mal Coeur, 1989;82:1019-1022.
- 160.- ENSTRÖM J; THRUN T; LINDHOLM L. " How good are blood pressure recordings for diagnosing hypertension?. A comparison between office and ambulatory blood pressure". J Hypertens, 1991;9:561-566.
- 161.- GOSSE P; LAMAISON C, ROUDART R; et al. "Ambulatory blood pressure monitoring values in normotensive patients and suggestions for interpretation". Therapie, 1991;46:305-309.
- 162.- O'BRIEN E; MURPHY J; TYNDALL A; et al. "Twenty-four hour ambulatory blood pressure in a men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study". J hypertens, 1991;9:355-360.
- 163.- STAESSEN J; BULPITT CG; FAGARD R; et al. "Reference values for the ambulatory blood pressure and the blood measured pressure at home: a population study". J Hum Hypertens, 1991;5:355-361.
- 164.- VERDECCHIA P; SCHILLACI G; GUERRIERI M; et al. "Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension". Circulation, 1990;81:528-536.
- 165.- JAMES GD; CATES EM; PICKERING TG; et al. "Parity and perceived job stress elevate blood pressure in young normotensive working women". Am J Hypertens, 1989;2:637-639.
- 166.- JAMES GD; MOUCHA OP; PICKERING TG; et al. "The normal hourly variation of blood pressure in women:average patterns and the effect of work stress". J Human Hypertens, 1991;6:321-327.

- 167.- SCHNALI PL; PIEPER C; SCHWARTZ JE; et al." The relationship between "job strain", workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index". JAMA, 1990;263:1929-1935.
- 168.- ZACHARIAH PK; SHEPS SG; BAILEY KR; et al. "Age-related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects". JAMA, 1991;265:1414-1417.
- 169.- NAKATSUKA H; IMAI Y; ABE K; et al. "Population study of ambulatory blood pressure in a rural community in northern Japan". Tohoku J Exp Med, 1991;162:119-127.
- 170.- OTSUKA K; WATANABE H; HUNT SC; et al. "Gender, age, and circadian blood pressure variation of apparently healthy rural versus metropolitan Japan". Chronobiologia, 1990;17:253-265.
- 171.- OTSUKA K; CORNELISSEN G; HUNT SC; et al. " Time-varying limits for single blood pressure and heart rates of group-synchronized healthy women". Hearth Vessels, 1991;6:107-111.
- 172.- RISK FACTOR PREVALENCE STUDY MANAGEMENT COMMITTEE: Risk Factor Prevalence Study Survey Nº 3 1989. Canberra: National Heart Foundation of Australian Institute of Health, 1990.
- 173.- JENNER DA; BEILIN LJ; VANDONGEN R. "A comparison of blood pressure measurements obtained with the DINAMAP 845XT, the standart mercury sphygomanometer and the London School of Hygiene Device". Clin and Exper Hyper .- Theory and Practice.-, 1988;A10(4):575-588.

- 174.- MAROLF AP; HANY S; BÄTTING B; VETTER W. "Comparison of casual, ambulatory and self-determination blood pressure measurement". Nephron, 1987;47(suppl 1):142-145.
- 175.- BIALY GB. "Comparison of office, home and 24-hour ambulatory blood pressures in borderline and mild hypertension". Angiology, 1988;8:752-760
- 176.- CHAU NP; CHAUBUDET X; LARROQUE P. "A method to define reference profiles for ambulatory blood pressure, with application to blood pressure profiles in 158 young subjects". Clin and Exper Hyper.- Theory and Practice., 1988;A10(6):951-969.
- 177.- COX J; O'MALLEY K; ATKINS N; O'BRIEN E. "A comparison of the twenty-four-hour blood pressure profile in normotensive and hypertensive subjects". J Hypertens, 1991;9(suppl 1):S3-S6.
- 178.- CLEMENT DL; DE BUYZERE M; DUPREZ DD. "Ambulatory blood pressure and prognosis: summary of ongoing studies". J Hypertens, 1991;9(suppl 8):S51-S53.
- 179.- HERPIN D; AMIEL A; BOUTAUD MA et al. "Profil tensionnel ambulatoire des patients atteints d'une hypertension artérielle permanente ou occasionnelle". Arch Mal Coeur, 1987;(7):1141-1147.
- 180.- HERNANDEZ DEL REY R. "Registro continuo de la presión arterial como ayuda al diagnóstico y tratamiento de la hipertensión". Medicine, 1990;52:2099-2106.
- 181.- BRUNNER HR; WAEBER B. Ambulatory blood pressure recordings. Ed: Raven Press, New York, 1992:1-179.

- 182.- O'BRIEN E; MEE F; ATKINS N; et al. " Accuracy of the SpaceLabs 90207, Novacor DIASYS 200, Del Mar Avionics Pressurometer IV and TAKEDA TM-2420 ambulatory systems according to British and America criteria". J Hypertns, 1991;9(suppl 6):S332-S333.
- 183.- HOPE SL; ALUN-JONES E; SLEIGHT P. "Validation of the accuracy of the Medilog ABP non-invasive blood-pressure monitor". J Ambulatory Monitoring, 1988;1:39-51.
- 184.- RAFTERY EB. "The indirect method of recording blood pressure". Cardiovasc Rev, 1968;2:210-218
- 185.- GOULD BA. "An evaluation of indirect methods of ambulatory blood pressure recording". Clin Cardiol, 1986;9:335-343.
- 186.- MUNAKATA M; IMAI Y; ABE K; et al. "Assessment of age-dependent changes in circadian blood pressure rhythm in patients with essential hypertension". J Hypertens, 1991;9:407-415.
- 187.- PICKERING TG. "Methods of analysis of ambulatory blood pressure data". En: Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability. Ed: Pickering TG Science Press. Londres, 1991: pag 16.1-16.5.
- 188.- O'BRIEN E; COX J; O'MALLEY K. "The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice". J Hypertens, 1991;9(suppl 8):S63-S65.
- 189.- WONG MY; SMITS P; LENDERS JMW; et al. "Reproducibility of the blood pressure fall at night in healthy normotensive volunteers". J Hypertens, 1991;9(suppl 6):S324-S325.

- 190.- VERDICCHIA P; SCHILLLACI G; BOLDRINI F; et al. "Quantitative assessment of day-to-day spontaneous variability in non-invasive ambulatory blood pressure measurements in essential hypertension". J Hypertens, 1991;9 (suppl 6):S322-S323.
- 191.- SAUNDERS E; WEIR MR; KONG BW; et al. " A comparison of the efficacy and safety of a beta-bloquer, a calcium channel bloquer, and converting enzyme inhibitor in hypertensive blaks". Arch Intern Med, 1990;150:1707-1713.
- 192.- The Treatment of Mild Hypertension Research Group. The Treatment of Mild Hypertension Study: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. Arch Intern Med, 1991;151:1413-1423.
- 193.- WASSRTHEIL-SMOLLER S; OBERMAN A; BLAUFOX MD; et al. "The trial antihypertensive interventions and management (TAIM) study: final results with regard to blood pressure, cardiovascular risk, and quality of life". Am J Hypertens, 1992;5:37-44.
- 194.- AMERY A; BIRKENHÄGER W; BRIXKO R; et al. "Efficacy of antihypertensive drug treatment according to age, sex, blood pressurem and previous cardiovascular disease in patients over the age of 60". Lancet, 1986;2:589-592.
- 195.- WAEBER G; BECK G; WAEBER B; et al. "Comparison of betaxolol with verapamil in hypertensive patients, discrepancy between office and ambulatory pressures". J Hypertens, 1988;6:239-245.
- 196.- BIDIVILLE J; NUSSBERG J; WAEBER G; et al. "Individual responses toconverting enzyme inhibitors and calcium antagonists". Hypertension, 1988;11:166-173.

- 197.- REID JL; BAINBRIDGE AD; MAcFADYEN RJ. "The contribution of ambulatory blood pressure measurement to the evaluation of new antihypertensive drugs". J Hypertens, 1991; 9(suppl 8):S54-S56.
- 198.- MUTTI E; TRAZZI S; OMBONI S; et al. "Effect of placebo on 24-h non-invasive ambulatory blood pressure". J Hypertens, 1991;9:361-364.
- 199.- CONWAY J; COATS A; RADAELLI A. "Ambulatory blood pressure in relation to drug treatment and clinical trials". J Hypertens, 1991;8(suppl 6):S83-S85.
- 200.- STAESSEN J; FAGARD R; LIJNEN P; et al. ""Ambulatory blood pressure in clinical trials". J Hypertens, 1991;9(suppl 1):S13-S19.
- 201.- WEBER MA; TONKON MJ; KLEIN RC. "Effect of antihypertensive therapy on the circadian blood pressure pattern". Am J Med, 1987;82(suppl 1A):50-52.
- 202.- WAEBER B; RUTSCHMANN B; NÜSSBERGER J; et al. "Evaluation of antihypertensive therapy: discrepancies between office and ambulatory recorded blood pressure". J Hypertens, 1991;(suppl 3):S53-S56.
- 203.- MEYER-SABELLEK WA. "Proposals for European Commission guidelines in the use of ambulatory blood pressure monitoring to evaluate antihypertensive drugs". J Hypertens, 1991;9(suppl 8):S60-S62.
- 204.- EISKJAER H; PEDERSEN EB. "The relationship between casual and ambulatory blood pressure in essential hypertension: the influence of hypertension and antihypertensive treatment". J Intern Med, 1989;225:165-172.
- 205.- MESSERLI FH; GLADE LB; VENTURA HO; et al. "Diurnal variations of cardiac rhythm, arterial pressure and urinary catecholamines in borderline and established essential hypertension". Am Heart J, 1982; 104:109-113.

- 206.- VAN EGEREN L; MADARASMI S. "A computer-assisted diary (CAD) for ambulatory blood pressure monitoring". Am J Hypertens 1988, 1;(part 3):179s-185s.
- 207.- SUNDERBERG S., KOHVAKKA A., GORDIN A. " Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers". J Hypertens 1988, 6:393-396.
- 208.- CLARK I; DENBY I; PREGIBON D; et al. "A quantitative analysis of the effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure". J Crhonic Dis, 1987;40:671-681.
- 209.- PICKERING TG. "The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and non-dippers". Circulation, 1990;81:700-702.
- 210.- STREITBERG B; MEYER-SABELLEK W. "Smoothing twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles : a comparison of alternative methods". J Hypertens, 1990;8(suppl 6):S21-S27.
- 211.- SPASSEN J; FAGERD R; LIJENEN P; et al. "The use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials". J Hypertens, 1991;9(suppl 1):S13-S19.
- 212.- TONG YL. "Parameters estimation in studying circadian rhythms ". Biometrics, 1976;32:85-94.
- 213.- LITTLER WA; HONOUR AJ; CARTER RD et al. "Sleep and blood pressure". Br Med J 1975,3:346-348.
- 214.- HALBERG F. "Chronobiology". Annu Rev Physiol 1969;31:675-725.
- 215.- SMOLENSKY M., PAPAN SE., BERGMAN S et al. " Circadian rhyththmic aspects of human cardiovascular function: A review by chronobiologic statistical methods" Chronobiologia, 1975;3:337-371.

- 216.- MARLER MR; JACOB RG; LEHOCZKY JP et al. "The statistical analysis of treatment effects is 24-hour ambulatory blood pressure recordings". Stat Med, 1988;7:697-716.
- 217.- STREITBERG B; MEYER-SABELLECK W; BAUMGART P. "Statistical analysis of circadian blood pressure recordings in controlled clinical trials". J Hypertens, 1989;7(suppl 3);S11-S17.
- 218.- KOBRIN I; OIGMAN W; KUMAN A; et al. "Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. J Am Geriatri Soc, 1984;32:896-899.
- 219.- BRIEN E; SHERIDON J; O´MALLEY K. "Dippers and non-dippers (letter). Lancet 1988;2:397.
- 220.- VALTY J; Le HEUZEY JY; BUONCUONE A; et al. "Etude des variation nyctheramerales de la pression arterielle chez le sujets hospitalises". Arch Mal Couer, 1989;82:1039-1042.
- 221.- FLORAS JS " Antihypertensive treatment, myocardial infarction and ischaemia ". Lancet 1988;2:944-946.
- 222.- O´BRIEN E; O´MALLEY K. "Overtreating hypertension (letter)". Br Med J, 1988;297:1607.
- 223.- RICHARDSON DW; HONOUR AJ; FENTON GW; et al. "Variation in arterial pressure throughout the day and night". Clin Sci, 1964;26:445-460.
- 224.- BEVAN AT; HONOUR AJ SCOTT FH. "Direct arterial pressure recording in unrestricted man". Clin Sci, 1986;36:329-334.

225.- AYMAN D; GOLDSHINE AD. " Blood pressure determination by patients with essential hypertension: The difference between and clinic and home readings before treatment". Am J Med Sci, 1990;200:465-474.

226.- JAMES JD; PICKERING TG; YEE LS; et al ."The reproducibility of average ambulatory, home and clinic pressures". Hypertension, 1988;11:545-549.

227.- FITZGERALD DJ; O ´MALLEY K; O ´BRIEN ET. "Reproducibility of ambulatory blood pressure recordings" En: WEBWER MA., DRAYER JIM (Eds) Ambulatory blood pressure monitoring New York, Springer-Verlag New York, Inc, 1984, pp:71-74.

228.- O´BRIEN E; PERRY I; SHERIDAN J; ATKINS N; et al "Application of cusums to ambulatory blood pressure data: A simple statistical technique for detecting trends over time" . J Hypertens, 1989;7:707-709.

## **8.- TABLAS**

TABLA 1

**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**  
**VARIABLES CUANTITATIVAS**

VARIABLE	MEDIA	+DES. STAND.
EDAD	61.43	32.89
TALLA	159.07	9.60
PESO	73.76	11.64
INDICE DE QUETELET	29.24	4.55
PAS 1	150.52	21.09
PAD 1	90.84	9.89
PAS 2	148.29	21.94
PAD 2	80.13	10.29
PAS 3	143.69	20.01
PAD 3	71.26	8.74
PAS PRE	146.16	21.57
PAD PRE	90.37	10.40
PAS POST	143.75	23.36
PAD POST	88.59	10.36

N = Todas las variables se han estudiado en 483 casos

PAS 1 = Presión sistólica tres meses antes de la colocación del Holter.  
 PAD 1 = Presión diastólica tres meses antes de la colocación del Holter.  
 PAS 2 = Presión sistólica dos meses antes de la colocación del Holter.  
 PAD 2 = Presión diastólica dos meses antes de la colocación del Holter.  
 PAS 3 = Presión sistólica un mes antes de la colocación del Holter.  
 PAD 3 = Presión diastólica un mes antes de la colocación del Holter.  
 PAS PRE = Presión sistólica previa a la colocación del Holter.  
 PAD PRE = Presión diastólica previa a la colocación del Holter.  
 PAS POST = Presión sistólica posterior a la colocación del Holter.  
 PAD POST = Presión diastólica posterior a la colocación del Holter.

TABLA 2

**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**  
**VALORES DE LAS DETERMINACIONES ANALITICAS**

VARIABLE	MEDIA	± SD	MIN.	MAX.	N
HEMATOCRITO	38.59	15.72	29	74	483
HEMOGLOBINA	14.84	3.61	4	65.30	418
BUN	17.13	5.80	1.02	44	417
CREATININA	1,1	3.75	.09	4.80	418
COLESTEROL	215.23	40.40	107	355	418
TRIGLE.	120.43	79.33	34	894	418
HDL	43.09	16.78	3	339	418
SODIO	136.79	8.13	14	151	416
POTASIO	3.81	1.06	2.5	5.10	415

TABLA 3

**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**  
**DISTRIBUCION DEL NUMERO DE FARMACOS POR PERSONA**

NUMERO DE FARMACOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 FARMACO	304	63%
2 FARMACOS	83	17.2%
3 FARMACOS	4	0.9%
> 3 FARMACOS	92	18.9%
TOTAL	483	100%

TABLA 4

**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**  
**DISTRIBUCION DE FARMACOS SEGUN GRUPOS DE**  
**TRATAMIENTO**

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SIN TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	61	12.2%
TIACIDAS	96	20%
DIURETICOS DEL ASA	0	0%
AHORRADORES	0	0%
BLOQUEADORES ADRENERGICOS	106	22%
BLOQUEADORES ALFACENTRALES	10	2.09%
BLOQUEADORES ADRENERGICOS	1	0.20%
BLOQUEADORES ALFA1	1	0.20%
BLOQUEADORES ALFABETA	0	0%
VASODILATADORES	0	0%
IECA	145	30.1%
ANTAGONISTAS DEL CALCIO	63	13.61%
TOTAL	483	100%

TABLA 5

**CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**  
**COMBINACIONES DE FARMACOS HIPOTENSORES**

COMBINACION DE FARMACOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE*
TIACIDAS Y BETABLOQUEANTES	20	24.13%
TIACIDAS Y BLOQ. ALFACENTRALES	3	3.45%
TIACIDAS E IECA	27	32.80%
BETALOQUEANTES E IECA	7	8.62%
TIACIDAS Y CALCIOANTAGONISTAS	2	1.71%
BETABLOQUEANTES Y CALCIOANTAGONISTAS	8	10.34%
BLOQUEADORES ALFACENTRALES Y CALCIOANTAGONISTAS	2	1.71%
IECA Y CALCIOANTAGONSTAS	14	17.24%
TOTAL	83	100%

(\*) Sobre el total de fármacos combinados

TABLA 6

**TABLA DE COMPARACION DE LOS CRITERIOS DE MEDICION  
CLASICA DE LA PA CON LOS CRITERIOS DEL HOLTER  
(CRITERIOS DE MEDIA )\***

CRITERIOS DE MEDICION	PAS <sup>1</sup> DIA	PAS <sup>2</sup> NOCHE	PAS <sup>3</sup> TODO EL DIA	PAD <sup>4</sup> DIA	PAD <sup>5</sup> NOCHE	PAD <sup>6</sup> TODO EL DIA
CONTROLADOS HOLTER Y CLAS.	34%	31%	45%	53%	52%	56%
CONTROLADOS SOLO CON HOLTER	75%	66%	81%	85%	84%	90%
CONTROLADOS SOLO CON CLASICA	45%	45%	43%	60%	60%	61%
DESCONTROLADOS HOLTER Y CLAS.	14%	20%	11%	8%	8%	5%
DESCONTROLADOS SOLO HOLTER	25%	34%	19%	15%	16%	10%
DESCONTROLADOS SOLO CLASICA	55%	55%	47%	40%	40%	39%
DESCONTROLADOS CON UNO DE AMBOS METODOS	51%	49%	45%	39%	40%	40%

(\*) El criterio utilizado para el Holter ha sido el de la media con valores iguales o superiores de 140/120 mm Hg para la PAS diurna y nocturna y 90/80 mm Hg para la PAD diurna y nocturna respectivamente.

3, 4, 5, 6, 7 y 8 Indican el número del gráfico en el que se observan datos complementarios.

TABLA 7

**TABLA DE COMPARACION DE LOS CRITERIOS DE MEDICION  
CLASICA DE LA PA CON LOS CRITERIOS DEL HOLTER**

**(CRITERIOS 20% DE CIFRAS SUPERIORES A**

**140/120 Y 90/80 mmHg)\***

CRITERIOS DE MEDICION	PAS <sup>7</sup> DIA	PAS <sup>8</sup> NOCHE	PAS <sup>9</sup> TODO EL DIA	PAD <sup>10</sup> DIA	PAD <sup>11</sup> NOCHE	PAD <sup>12</sup> TODO EL DIA
CONTROLADOS HOLTER Y CLAS	20%	16%	20%	23%	36%	24%
CONTROLADOS SOLO HOLTER	37%	26%	35%	35%	38%	38%
CONTROLADOS SOLO CLASICA	45%	50%	49%	60%	95%	61%
DESCONTROLADOS HOLTER Y CLAS.	35%	40%	36%	28%	3%	25%
DESCONTROLADOS SOLO CON HOLTER	63%	74%	65%	65%	62%	62%
DESCONTROLADOS SOLO CON CLASICA	55%	50%	51%	40%	5%	39%
DESCONTROLADOS CON UNO DE AMBOS METODOS	48%	44%	44%	50%	61%	51%

(\*) El criterio utilizado para el Holter ha sido el del número de mediciones con cifras superiores a la media de PAS de 140/120 mm Hg diurna y nocturna y de 90/80 mm Hg para la PAD diurna y nocturna respectivamente.

9, 10, 11, 12, 13 Y 14 Indican el número del gráfico en el que se observan datos complementarios.

TABLA 8

**TABLA DE COMPARACION DE LOS CRITERIOS DE MEDICION  
CLASICA DE LA PA CON LA TECNICA DEL HOLTER (MEDIANA)\***

CRITERIOS DE MEDICION	PAS <sup>13</sup> DIA	PAS <sup>14</sup> NOCHE	PAD <sup>15</sup> DIA	PAD <sup>16</sup> NOCHE
CONTROLADOS HOLTER Y CLAS.	34%	37%	55%	55%
CONTROLADOS SOLO CON HOLTER	75%	71%	90%	90%
CONTROLADOS SOLO CON CLASICA	45%	48%	60%	60%
DESCONTROLADOS HOLTER Y CLASICA	14%	18%	5%	5%
DESCONTROLADOS SOLO CON HOLTER	25%	29%	10%	10%
DESCONTROLADOS SOLO CON CLASICA	55%	52%	40%	40%
DESCONTROLADOS POR UNO DE AMBOS METODOS	62%	45%	38%	40%

(\*) El criterio utilizado para el Holter ha sido el de la mediana con valores de 140/120 mm Hg para la PAS diurna y nocturna y 90/80 mm Hg para la PAD diurna y nocturna respectivamente.

15, 16, 17 y 18 Indican el número del gráfico en el que se observan datos complementarios.

**TABLA 9**

**COMPARACION DE LAS MEDIAS DE PA DETERMINADAS POR EL  
METODO CLASICO Y POR EL REGISTRO CONTINUO  
AMBULATORIO DE PA.**

<b>CRIT. CLAS.</b>	<b>MEDIA</b>	<b>% (1)</b>	<b>CRIT. HOLTER</b>	<b>MEDIA</b>	<b>SD</b>	<b>TEST "t"</b>	<b>PROB.</b>
<b>MS</b>	147.75	187 (57,2)	<b>PAS 1</b>	129.48	19.42	13.22	.000
			<b>PAS 2</b>	116.85	21.76	-20.87	.000
			<b>PAS 3</b>	127.99	19.27	-14.37	.000
<b>MD</b>	89.46	133 (40,7)	<b>PAD 1</b>	81.00	8.32	-14.16	.000
			<b>PAD 2</b>	71.24	8.77	-28.97	.000
			<b>PAD 3</b>	79.85	8.10	-16.28	.000

- MS Media de la PAS de las tomas de los tres meses previos con el método convencional.
- MD Media de la PAD de las tomas de los tres meses previos con el método convencional.
- PAS 1 Presión sistólica del día medida con el Holter.
- PAS 2 Presión sistólica de la noche medida con el Holter.
- PAS 3 Presión sistólica de las 24 horas medida con el Holter.
- PAD 1 Presión diastólica del día medida con el Holter.
- PAD 2 Presión diastólica de la noche medida con el Holter.
- PAD 3 Presión diastólica de las 24 horas medida con el Holter.

(\*) Test de la "T" de Student para dos colas.

(1) Porcentaje de lecturas > 140, para MS y > 90 MD

TABLA 10

**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN LA CLASIFICACION  
DE LA OMS EN RELACION CON LOS GRUPOS CIRCADIANOS  
SEGUN EL INDICE DE DESVIACION PROMEDIO (IDP)**

HTA CLASF(*)	IDP 0	IDP I	IDP II	IDP III	IDP IV	TOTAL
NO CLASF.	55 (55,8%)	40 (42,5%)	-	-	-	94
LEVE	23 (19,5%)	54 (45,7%)	36 (30,5%)	5 (4,3%)	-	118
MODE- RADA	5 (2,5%)	17 (8,6%)	62 (31,4%)	91 (46%)	23 (11,5%)	198
SEVERA	-	-	3 (23%)	7 (54%)	3 (23%)	13
TOTAL	83	111	101	103	26	423

## CRITERIOS DE CURVAS TIPO:

- Curva tipo 0, a la que llamamos "normal" y en la que el IDP oscilaba entre el 0 y 5% del total de las medidas.
- Curva tipo I, llamada "borderline" en la que el IDP va desde el 6 al 15%.
- Curva tipo II, denominada "lábil" con IDP entre 16 y 30%.
- Curva tipo III o "diurna" con IDP que oscilaba desde 31 al 65%.
- Curva tipo IV o "sostenida" con IDP desde el 66 al 100%.

(\*) HTA no clasificable por criterios de cifras de PAD. Esta HTA diagnostica en base a criterios de PAS > 160 mm/Hg., PAD < 95 mm/Hg.

TABLA 11

**CALCULO DEL INDICE DE DESVIACION PROMEDIO (IDP)\* EN  
BASE A LAS CURVAS DE PRESION ARTERIAL EN BASE AL  
CRITERIO 140/90 mm Hg**

GRADO	TIPO DE CURVA	PORCENTAJE DE DESVIACION (IDP)*	Nº DE CASOS SOLO CON DESVIACION > 140 mm Hg	Nº DE CASOS SOLO CON DESVIACION > 90 mm Hg	Nº DE CASOS CON DESVIACION > 140/90 mm Hg
0	NORMAL	0%	29 (6,8%)	22 (5,1%)	10 (2,3%)
0	NORMAL	1 - 5%	105 (24,3%)	98 (22,9%)	77 (18,3%)
1	BORDELIN	6 - 15%	82 (19,1%)	109 (25%)	111 (26%)
2	LABIL	16 - 30%	77 (18%)	94 (22%)	101 (23,6%)
3	DIURNA	31 - 65%	81 (19%)	86 (20%)	103 (24%)
4	SOSTENIDA	66 - 100%	54 (12,6%)	19 (5,1%)	26 (6,1%)

## CRITERIOS DE CURVAS TIPO:

- Curva tipo 0, a la que llamamos "normal" y en la que el IDP oscilaba entre el 0 y 5% del total de las medidas.
- Curva tipo I, llamada "borderline" en la que el IDP va desde el 6 al 15%.
- Curva tipo II, denominada "lábil" con IDP entre 16 y 30%.
- Curva tipo III o "diurna" con IDP que oscilaba desde 31 al 65%.
- Curva tipo IV o "sostenida" con IDP desde el 66 al 100%.

$$(*) \text{ I.D.P.} = \frac{\text{Desviación Sistólica} + \text{Desviación Diastólica}}{2}$$

TABLA 12

**CALCULO DEL INDICE DE DESVIACION PROMEDIO (IDP) EN BASE  
A LAS CURVAS DE PRESION ARTERIAL EN BASE AL CRITERIO**

**145/95 mm Hg**

GRADO	TIPO DE CURVA	PORCENTAJE DE DESVIACION (IDP) <sup>(*)</sup>	Nº DE CASOS SOLO CON DESVIACION > 145	Nº DE CASOS SOLO CON DESVIACION > 95	Nº DE CASOS CON DESVIACION > 145/95
0	NORMAL	0%	42 (30,2%)	62 (14,5%)	37 (8,6%)
0	NORMAL	1 - 5%	129 (40%)	159 (37,1%)	109 (25,5%)
1	BORDELIN E	6 - 15%	88 (20,5%)	85 (19,9%)	122 (28,5%)
2	LABIL	16 - 30%	51 (11,9%)	65 (15,2%)	77 (18%)
3	DIURNA	31 - 65%	84 (19,7%)	47 (11%)	72 (16,8%)
4	SOSTENIDA A	66 - 100%	354 (7,9%)	10 (2,3%)	11 (2,6%)

**CRITERIOS DE CURVAS TIPO:**

- Curva tipo 0, a la que llamamos "normal" y en la que el IDP oscilaba entre el 0 y 5% del total de las medidas.
- Curva tipo I, llamada "borderline" en la que el IDP va desde el 6 al 15%.
- Curva tipo II, denominada "lábil" con IDP entre 16 y 30%.
- Curva tipo III o "diurna" con IDP que oscilaba desde 31 al 65%.
- Curva tipo IV o "sostenida" con IDP desde el 66 al 100%.

$$(*) \text{ I.D.P.} = \frac{\text{Desviación Sistólica} + \text{Desviación Diastólica}}{2}$$

TABLA 13

**PORCENTAJE MEDIO DE LECTURAS SUPERIORES A 140, 90 ó  
140/90 mm HG EN BASE A LOS CRITERIOS DEL IDP.**

PARAMETRO ESTADISTICO	140 mm HG	90 mm HG	140/90mm HG	P (*)
<b>MEDIA</b>	26,6%	21,6	24,1%	0,001
<b>S D</b>	23,9%	20,1%	20,8%	0,001
<b>E S</b>	1,3%	1,02%	1%	0,001

S.D.: Desviación Estándar.

E.S.: Error Estándar.

(\*) Para el test de la T de Student de comparación de medias.

**TABLA 14**

**PORCENTAJE MEDIO DE LECTURAS SUPERIORES A 145, 95 ó  
145/95 mm HG EN BASE A LOS CRITERIOS DEL IDP.**

<b>PARAMETRO ESTADISTICO</b>	<b>145 mm HG</b>	<b>95 mm HG</b>	<b>145/95 mm HG</b>	<b>P(*)</b>
<b>MEDIA</b>	21,6%	13,9%	17,4%	0,05
<b>S D</b>	20,6%	12,9%	16,9%	0,05
<b>E S</b>	3,3%	1,2%	1,4%	0,05

S.D.: Desviación Estándar.

E.S.: Error Estándar.

(\*) Para el test de la T de Student de comparación de medias.

**TABLA 15**

**COMPARACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
HIPOTENSOR EN FUNCION DE LOS CRITERIOS CLASICOS O LOS  
DEL HOLTER \* PARA LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA.**

GRUPO DE TRATAMIENTO	HOLTER(-) CLASI.(-)	HOLTER(-) CLASI.(+)	HOLTER(+) CLASI.(-)	HOLTER(+) CLASI.(+)	TOTAL
OTRO TRATAMIENTO	12(40%)	11(37%)	3(10%)	4(13%)	30
SIN TTO. FAR.	24(38%)	26(41.5%)	5(8%)	8(12.5%)	63
TIACIDAS	19(50%)	15(40%)	3(8%)	1(2%)	38
BETABLOQ.	21(37.5%)	20(36%)	5(9%)	10(17.5%)	56
IECA	15(20%)	46(60%)	6(8%)	9(12%)	76
CALCIOANTG.	8(27.5%)	13(45%)	2(6%)	6(21.5%)	29
TIAC + CALANTG.	7(44.%)	5(31%)	1(6%)	3(19%)	16
TIAC + IECA	7(37%)	9(47%)	2(11%)	1(5%)	19

(\*) PARA LOS CRITERIOS DEL HOLTER DE CIFRAS DE PAS DE TODO EL DIA CUYA MEDIA SEA SUPERIOR A 140mm Hg DIURNA Y 120 mm HG NOCTURNA.

**TABLA 16**

**COMPARACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
HIPOTENSOR EN FUNCION DE LOS CRITERIOS CLASICOS O LOS  
DEL HOLTER \* PARA LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**

GRUPO DE TRATAMIENTO	HOLTER(-) CLASI.(-)	HOLTER(-) CLASI.(+)	HOLTER(+) CLASI.(-)	HOLTER(+) CLASI.(+)	TOTAL
OTRO TRATAMIENTO	4(13%)	5(17%)	11(37%)	10(33%)	30
SIN TTO. FAR.	7(11%)	9(14%)	22(35%)	25(40%)	63
TIACIDAS	8(21%)	7(18%)	14(37%)	9(24%)	38
BETABLOQ.	11(20%)	13(23%)	15(27%)	17(30%)	56
IECA	6(8%)	23(30%)	15(20%)	32(42%)	76
CALCIOANTG.	4(13.5%)	4(13.5%)	6(21%)	15(52%)	29
TIAC + CALANTG.	4(25%)	5(31%)	4(25%)	3(19%)	16
TIAC + IECA	6(31.5%)	0(0%)	3(16%)	10(52.5%)	19

(\*) PARA LOS CRITERIOS DEL HOLTER DE CIFRAS DE PAS DE TODO EL DIA CUYA MEDIA SEA SUPERIOR A 90 mm Hg DIURNA Y 80 mm Hg NOCTURNA.

TABLA 17

**COMPARACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
HIPOTENSOR EN FUNCION DE LOS CRITERIOS CLASICOS O LOS  
DEL HOLTER \* PARA LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA**

GRUPO DE TRATAMIENTO	HOLTER(-) CLASI.(-)	HOLTER(+) CLASI.(-)	HOLTER(-) CLASI.(+)	HOLTER(+) CLASI.(+)	TOTAL
OTRO TRATAMIENTO	19(63%)	1(3.5%)	9(30%)	1(3.5%)	30
SIN TTO. FAR.	38(60%)	3(4.5%)	17(27%)	5(8.5%)	63
TIACIDAS	25(65%)	2(5%)	8(20%)	3(10%)	38
BETABLOQ.	34(61%)	3(5%)	18(32%)	1(2%)	56
IECA	36(47%)	5(6.5%)	30(40%)	5(6.5%)	76
CALCIOANTG.	13(45%)	0(0%)	16(55%)	0(0%)	29
TIAC + CALANTG.	5(31%)	1(6.5%)	8(50%)	2(12.5%)	16
TIAC + IECA	8(42%)	1(5%)	9(48%)	1(5%)	19

(\*) PARA LOS CRITERIOS DEL HOLTER DE CIFRAS DE PAS DE TODO EL DIA CUYO 20% DE LECTURAS SEA SUPERIOR A 140 mm Hg DIURNA Y 120 mm Hg NOCTURNA.

TABLA 18

**COMPARACION DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
HIPOTENSOR EN FUNCION DE LOS CRITERIOS CLASICOS O LOS  
DEL HOLTER \* PARA LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA**

GRUPO DE TRATAMIENTO	HOLTER(-) CLASI.(-)	HOLTER(+) CLASI.(+)	HOLTER(-) CLASI.(+)	HOLTER(+) CLASI.(+)	TOTAL
OTRO TRATAMIENTO	4(13%)	5(17%)	11(37%)	10(33%)	30
SIN TTO. FAR.	7(11%)	9(14%)	22(35%)	25(40%)	63
TIACIDAS	12(31,5%)	15(40%)	2(5%)	9(23,5%)	38
BETABLOQ.	13(23%)	24(43%)	7(12,5%)	12(21,5%)	56
IECA	20(26%)	21(28%)	10(13%)	25(33%)	76
CALCIOANTG.	6(20%)	7(23%)	5(17%)	11(40%)	29
TIAC + CALANTG.	2(13%)	4(26%)	3(19%)	7(42%)	16
TIAC + IECA	5(26%)	4(21%)	3(16%)	7(37%)	19

(\*) PARA LOS CRITERIOS DEL HOLTER DE CIFRAS DE PAD DE TODO EL DIA CUYO 20% DE LECTURAS SEA SUPERIOR A 90 mm Hg DIURNA Y 80 mm Hg NOCTURNA.

**TABLA 19**

**PARAMETROS ESTADISTICOS DEL CUSUM PARA CUANTIFICAR LOS NIVELES DE PRESION ARTERIAL, LA VARIABILIDAD DE LA PA, CALCULADOS PARA LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA, DIASTOLICA Y LA FRECUENCIA CARDIACA**

PARAMETRO ESTADISTICO	MED. + SD	R. MAX.	R. MIN.
<b>PRESION SISTOLICA</b>			
Media de la medición clásica	147.75 + 16.79	-----	----
Media del día	128.23 + 18.59	182	99
Media de la noche	115.16 + 20.90	187	85
Diferencia medias del día y la noche	12.79 + 8.11	---	---
Media no ponderada de 24 horas	126.42 + 18.72	181	98
Media ponderada de 24 horas	124.23 + 18.55	180	97
Cusum Plot Height (CPH) "pico"	122.35 + 52.24	295	34
Cusum Derived Crest (CPS) "valle"	158.70 + 29.03	267	110
Cusum Derived Trought (CPS)	102.05 + 17.94	161	51
Cusum Derived Circadian Alteration Magnitude (CDCAM)	56.64 + 25.17	163	13
<b>PRESION DIASTOLICA</b>			
Media de la medición clásica	89.46 + 8.41	----	----
Media del día	81.14 + 8.14	109	63
Media de la Noche	71.08 + 8.63	100	49
Diferencia medias del día y la noche	10.06 + 0.49	---	---
Media no ponderada de 24 horas	79.98 + 7.93	107	63
Media ponderada de 24 horas	77.98 + 7.77	105	60
Cusum Plot Height (CPH) "pico"	76.23 + 27.76	197	26
Cusum Derived Crest (CPS) "valle"	98.80 + 13.69	167	70
Cusum Derived Trought (CPS)	65.96 + 8.29	84	42
Cusum Derived Circadian Alteration Magnitude (CDCAM)	32.84 + 13.36	101	7
<b>FRECUENCIA CARDIACA</b>			
Media de la medición clásica	-----	----	----
Media del día	75.00 + 8.75	102	55
Media de la noche	65.35 + 9.05	96	43
Diferencias medias del día y la noche	9.65 + 0.3	----	----
Media no ponderada de 24 horas	73.92 + 8.49	98	54
Media ponderada de 24 horas	71.99 + 8.22	95	53
Cusum Plot Height (CPH) "pico"	86.11 + 34.32	237	19
Cusum Derived Crest (CPS) "valle"	99.34 + 17.88	156	58
Cusum Derived Trought (CPS)	59.09 + 8.12	91	39
Cusum Derived Circadian Alteration Magnitude (CDCAM)	40.25 + 16.96	95	6

TABLA 20

## OTROS CRITERIOS DE VARIABILIDAD TENSIONAL

CRITERIO	MEDIA SD	± SD	RANGO MAX.	RANGO MIN.
PAS1S	17.54	5.31	39.53	8.64
PAD1S	11.49	3.05	24.95	4.99
PAS2S	13.76	6.56	33.93	4.59
PAD2S	8.68	3.52	22.47	2.77
PAS3S	18.05	5.35	40.13	9.46
PAD3S	11.81	8.52	98.45	54.69
F1S	13.81	6.92	39.91	3.46
F2S	8.58	7.53	44.30	1.40
F3S	13.95	6.02	39.24	3.50
Q1S	98.65	18.69	158	71
Q1D	59.68	9.60	90	40
Q1F	56.67	7.72	42	42
Q4S	122.23	23.16	129	89
Q4D	75.04	9.35	107	53
Q4F	67.60	9.34	98	44

PAS1S = SD de la PAS diurna del Holter.

PAD1S = SD de la PAD diurna del Holter.

PAS2S = SD de la PAS nocturna del Holter.

PAD2S = SD de la PAD nocturna del Holter.

PAS3S = SD de la PAS de las 24 horas con el Hólder.

PAD3S = SD de la PAD de las 24 con el Holter.

F1S = SD de la FC diurna del Holter.

F2S = SD de la FC nocturna del Holter.

F3S = SD de la FC de las 24 horas con el Holter.

Q1S = PAS del 1º quintil de la PAS en 24 horas.

Q1D = PAD del 1º quintil de la PAS en 24 horas.

Q1F = FC del 1º quintil de la FC en 24 horas.

Q4S = PAS del 4º quintil de la PAS en 24 horas.

Q4D = PAD del 4º quintil de la PAD en 24 horas.

Q4F = FC del 4º quintil de la FC en 24 horas.

TABLA 21

### CRITERIOS DE VARIABILIDAD TENSIONAL EN RELACION CON LA EDAD

VARIABLE CORRELACION	EDAD
DIFQS	.0007
PAS1S	.1276'
PAS2S	.0191
PAS3S	.1092
TASD	-.0210
DIFSP	.0137
DSSPREV	-.1497'
DIFQD	-.0518
PAD1S	.0338
PAD2S	-.0663
PAD3S	.0222
TADD	-.0702
DIFDP	.0414
DSDPREV	-.0628
DIFQD	.0980
F1S	.0874
F2S	-.0032
F3S	.0855
FCD	.1523'

N = 338 casos

P = (\*) = -.01 (\*\* ) = -.001

DIFQS = Diferencia de PAS entre el 1° y 4° quintil.  
 PAS1S = Desviación Stándart de la presión sistólica diurna.  
 PAS2S = Desviación Stándart de la presión sistólica nocturna.  
 PAS3S = Desviación Stándart de la presión sistólica total del día.  
 TASD = SD entre las 3 tomas de PAS del Holter ( diurn, nocturna y todo el día)  
 DSSPREV = SD entre la PAS diurna y nocturna.  
 DIFQD = Diferencia entre la PAD entre el 1° y 4° quintil.  
 PAD1S = Desviación Stándart de la presión diastólica diurna  
 PAD2S = Desviación Stándart de la presión diastólica nocturna.  
 PAD3S = Desviación Stándart de la presión sistólica total del día.  
 TADD = SD entre las tomas de PAD del Holter ( diurna, nocturna y todo el día)  
 DIFDP = Diferencia entre la PA previa y posterior a la colocación del Holter.  
 DSDPREV = SD entre la PAD diurna y nocturna.  
 F1S = Desviación Stándart de la frecuencia cardíaca diurna.  
 F2S = Desviación Stándart de la frecuencia cardíaca nocturna.  
 F3S = Desviación Stándart de la frecuencia cardíaca total del día.  
 FCD = Diferencia entre la FC del día y la noche

**TABLA 22**

**CORRELACION DE LOS DIFERENTES CRITERIOS DE  
VARIABILIDAD TENSIONAL SISTOLICA**

CORRELACION	DIFQS	PAS1S	PAS2S	PAS3S	TASD	DIFSP	DSSPREV
DIFQS	1.0000**	.2404**	.6856**	.2807**	.2098**	.0805	.0266
PAS1S	.2404**	1.0000**	.4074**	.9755**	.5741**	.0279	-.0578
PAS2S	.6856**	.4074**	1.0000**	.4907**	.4234**	.0270	.0306
PAS3S	.2807**	.9755**	.4907**	1.0000**	.6792**	.0312	-.0492
TASD	.2098**	.5741**	.4234**	.6792**	1.0000**	.0708	-.0277
DIFSP	.0805	.0279	.0270	.0312	.0708	1.000	-.0495
DSSPREV	.026	-.0578	.0306	-.0492	-.0277	-.0495	1.000

N = 338      P = (\*) = - .01    (\*\*) = - .001

DIF1QS = Diferencia de PAS entre el 1º y 4º quintil  
 PAS1S = SD diurna  
 PAS2S = SD nocturna  
 PAS3S = SD del total de las 24 horas  
 TASD = Desviación estándar entre las tomas diurna y nocturna  
 DIFSP = Diferencia entre la PAS entre el 1º y 4º quintil.  
 DIFDP = Diferencia entre la PAD entre el 1º y 4º quintil.  
 DSSPREV = SD entre la PAS diurna y nocturna.  
 DSDPREV = SD entre la PAS diurna y nocturna.

**TABLA 23**

**CORRELACION DE LOS DIFERENTES CRITERIOS DE VARIABILIDAD  
TENSIONAL SISTOLICA**

CORRELACION	DIFQD	PAD1S	PAD2S	PAD3S	TADD	DIFDP	DSDPREV
DIFQD	1.000	.0677	.7740**	.1491'	.1472'	-.1196	-.0184
PAD1S	.0677	1.000	.1967**	.9728**	.2784**	.0303	.0683
PAD2S	.7740**	.1967**	1.000	.3092**	.3366**	-.0571	.0051
PAD3S	.1491'	.9728**	.3092**	1.000	.4345**	.0221	.0487
TADD	.1472'	.2784**	.3366**	.4345**	1.000	-.0446	-.0267
DIFDP	-.0096	.0303	-.0571	.0221	-.0446	1.000	-.758
DSDPREV	-.0184	.0638	.0051	.0487	-.0267	-.0758	1.000

N = 338 P = (\*) = - .01 (\*\*) = - .001

DIF1QD = Diferencia de PAS entre el 1° y 4° quintil  
 PAD1S = SD diurna  
 PAD2S = SD nocturna  
 PAD3S = SD del total de las 24 horas  
 TADD = Desviación estándar entre las tomas diurna y nocturna  
 DIFDP = Diferencia entre la PAD entre el 1° y 4° quintil.  
 DSDPREV = SD entre la PAS diurna y nocturna.

**TABLA 24**

**CORRELACION DE LOS DIFERENTES CRITERIOS DE VARIABILIDAD  
EN LA FRECUENCIA CARDIACA**

CORRELACION	DIFQF	F1S	F2S	F3S	FCD
DIFQD	1.000	.1602*	.4421**	.2030**	.1666*
F1S	.1602**	1.000	.0920	.9873**	.6452**
F2S	.4421**	.9020	1.000	.9873**	.6452**
F3S	.2030**	.9873**	.2248**	1.000	.6579**
FCD	.1666*	.6452**	.0042**	.6579**	1.000

N = 338 P = (\*) = - .01 (\*\*) = - .001

DIF1QD= Diferencia de PAS entre el 1º y 4º quintil

F1S = SD de la FC del diurna.

F2S = SD de la FC nocturna.

F3S = SD de la FC del total del día.

FC = FC total del día

## **9.- GRAFICOS**

GRAFICO 1

PERFIL DE 24 H. CALCULADO CON LA TECNICA DEL "CUSUM"

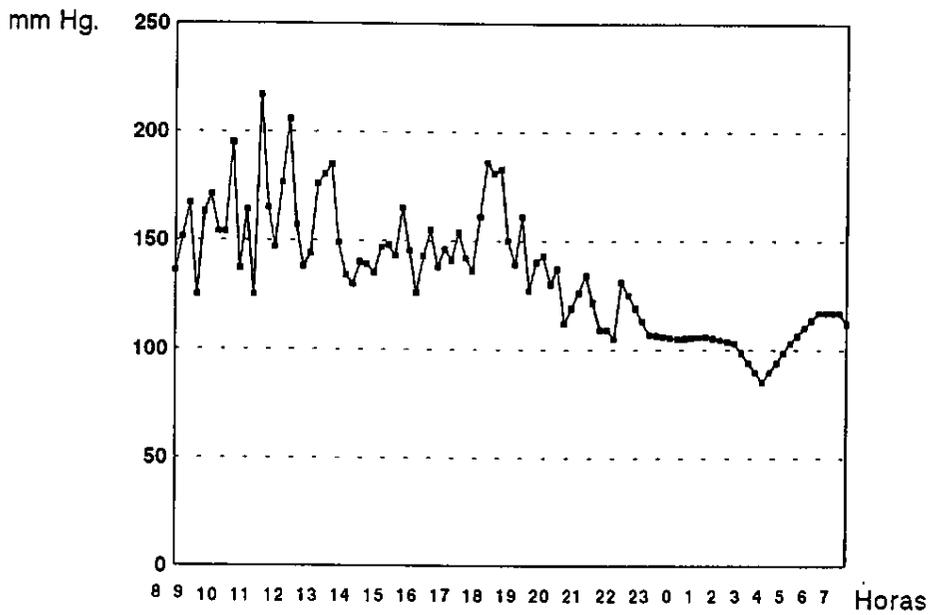
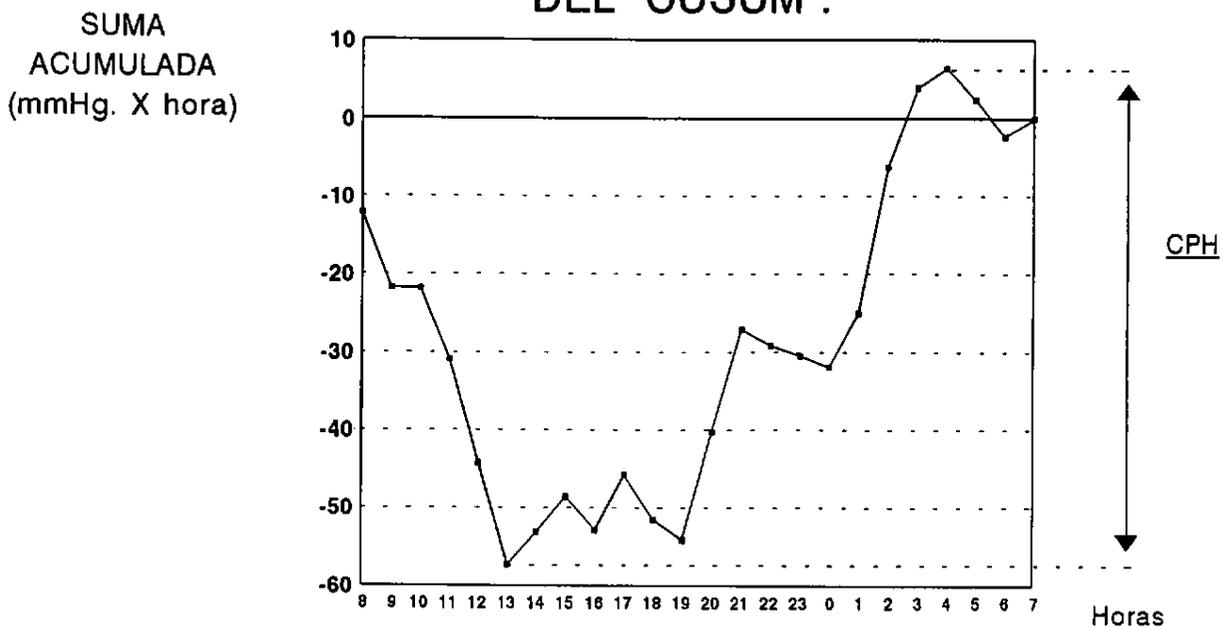


GRAFICO 2

PERFIL DE 24 H. CALCULADO CON LA TECNICA DEL "CUSUM".



(\*) Cusum Plot Height

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DE LA "MEDIA"

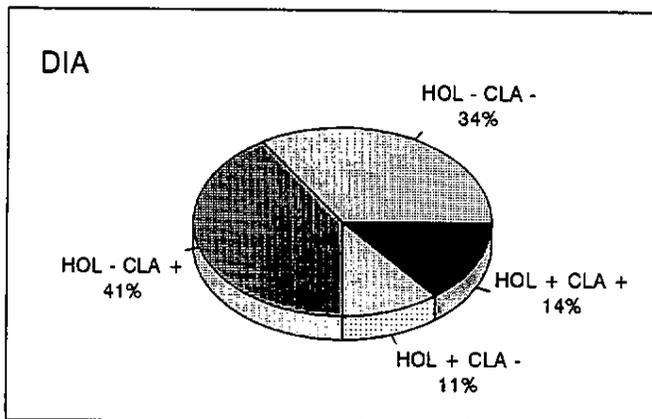


Gráfico 3

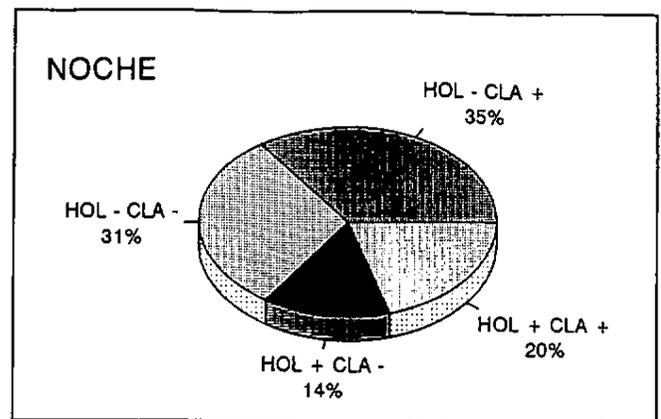


Gráfico 4

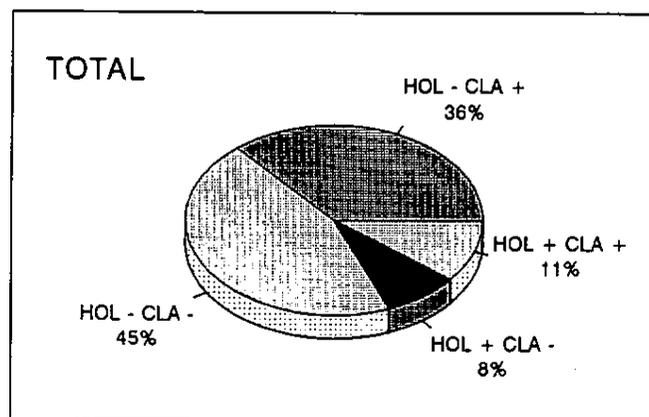


Gráfico 5

**HOL +** Valores de PAS medidos con el Holter superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. noche.

**HOL -** Valores de PAS medidos con el Holter superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. noche.

**CLA +** Valores de PAS superiores a la media de 140 mmHg. en la medición clásica..

**CLA -** Valores de PAS inferiores a la media de 140 mmHg. en la medición clásica..

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DE LA "MEDIA"

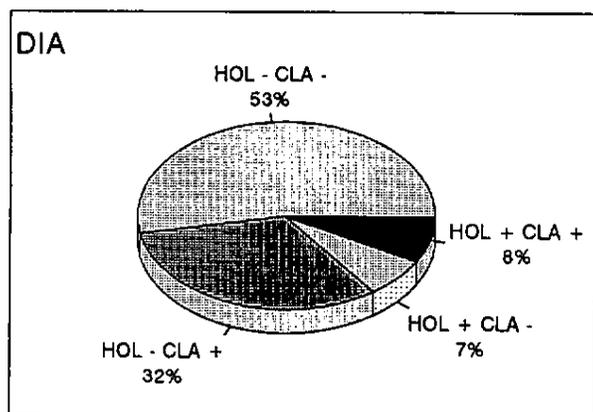


Gráfico 6

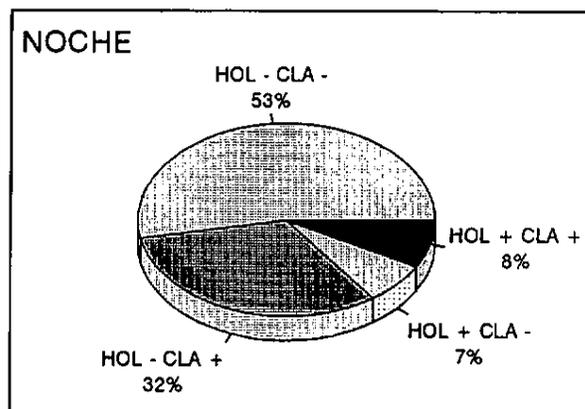


Gráfico 7

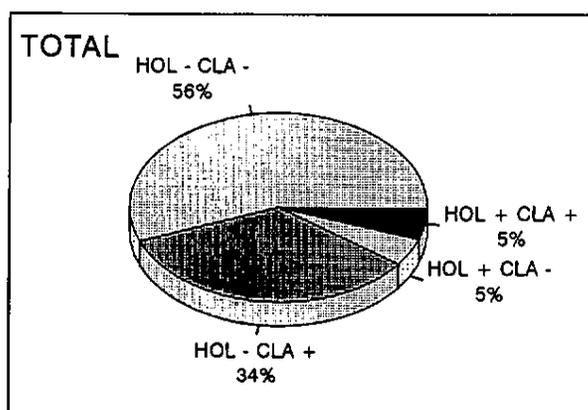


Gráfico 8

HOL + Valores de PAD medidos con el Holter superiores a 90mmHg. de día y 80mmHg. de noche.

HOL - Valores de PAD medidos con el Holter superiores a 90mmHg. de día y 80mmHg. de noche.

CLA + Valores de PAD superiores a la media de 90 mmHg. en la medición clásica.

CLA - Valores de PAD inferiores a la media de 90 mmHg. en la medición clásica.

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DEL "PORCENTAJE"

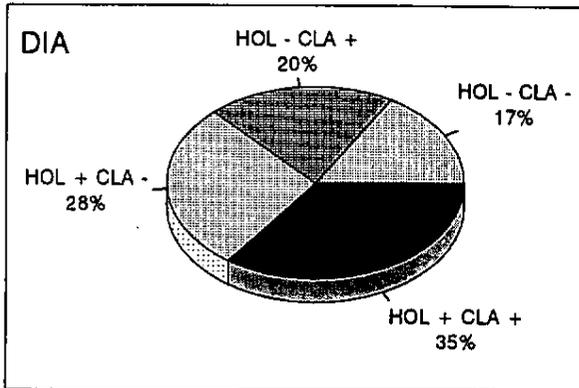


Gráfico 9

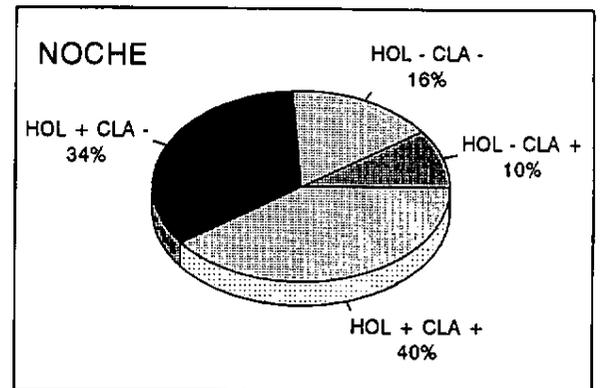


Gráfico 10

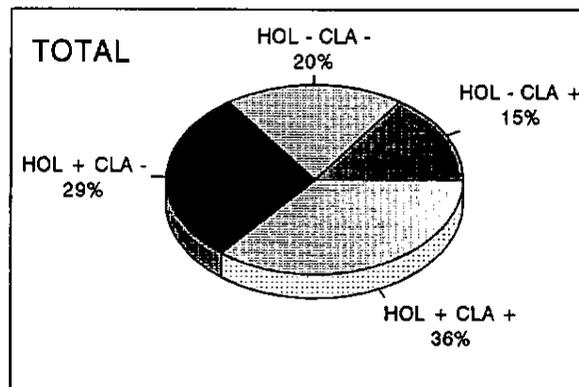


Gráfico 11

HOL + Valores de PAS medidos con el Holter con un 20% de lecturas superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. de noche.

HOL - Valores de PAS medidos con el Holter con un 20% de lecturas superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. de noche.

CLA + Valores de PAS superiores a la media de 140 mmHg. en la medición clásica.

CLA - Valores de PAS inferiores a la media de 140 mmHg. en la medición clásica.

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DEL "PORCENTAJE"

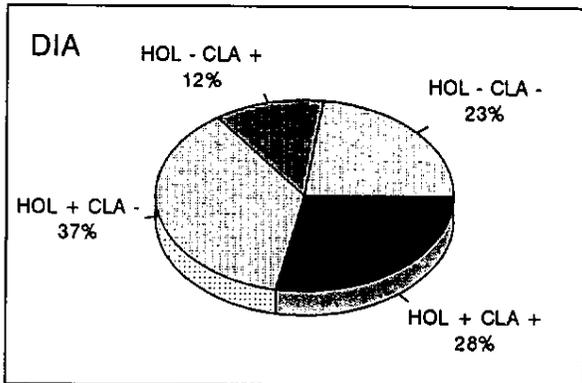


Gráfico 12

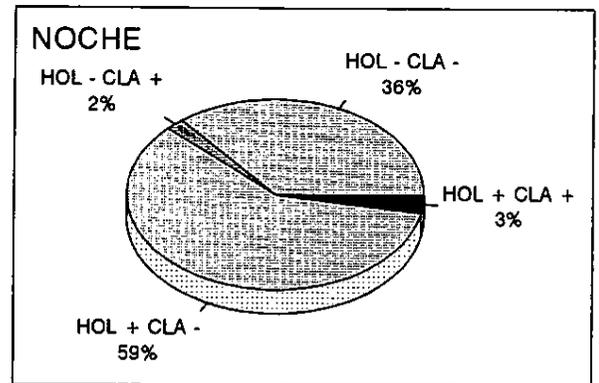


Gráfico 13

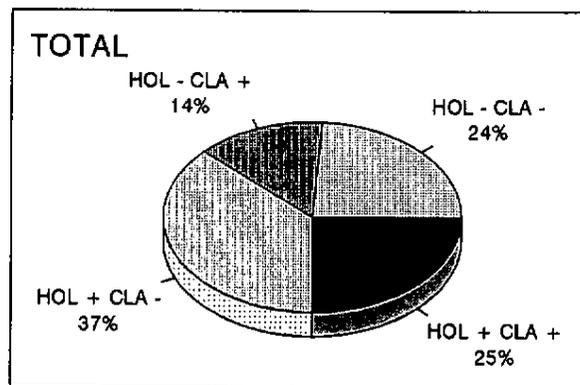


Gráfico 14

HOL + Valores de PAD medidos con el Holter con un 20% de lecturas superiores a 90 mmHg. de día y 80 mmHg. de noche respectivamente.

HOL - Valores de PAD medidos con el Holter con un 20% de lecturas superiores a 90 mmHg. de día y 80 mmHg. de noche respectivamente.

CLA + Valoración de PAD superiores a la media de 90 mmHg. en la medición clásica.

CLA - Valoración de PAD inferiores a la media de 90 mmHg. en la medición clásica.

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DE LA "MEDIANA"

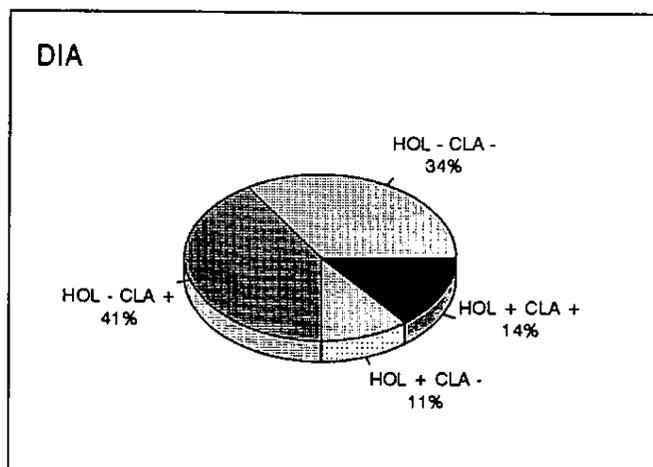


Gráfico 15

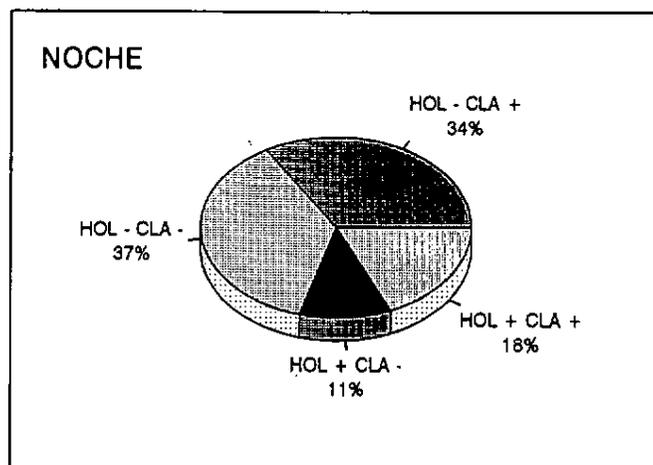


Gráfico 16

- HOL + Valores de PAS medidos con el Holter superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. de noche.
- HOL - Valores de PAS medidos con el Holter superiores a 140mmHg. de día y 120mmHg. de noche.
- CLA + Valores de PAS con la medición clásica superiores a 140 mmHg.
- CLA - Valores de PAS con la medición clásica inferiores a 140 mmHg.

## COMPARACION DE LA TOMA CLASICA DE LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA CON EL CRITERIO DE HOLTER DE LA "MEDIANA"

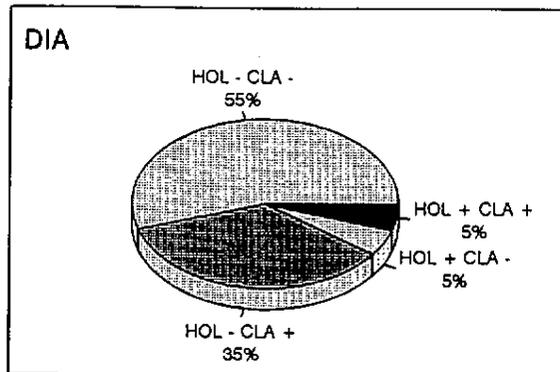


Gráfico 17

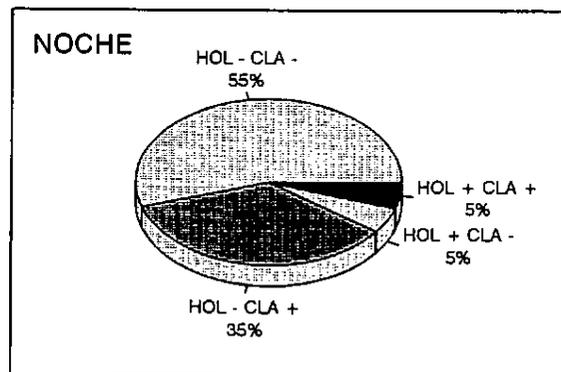
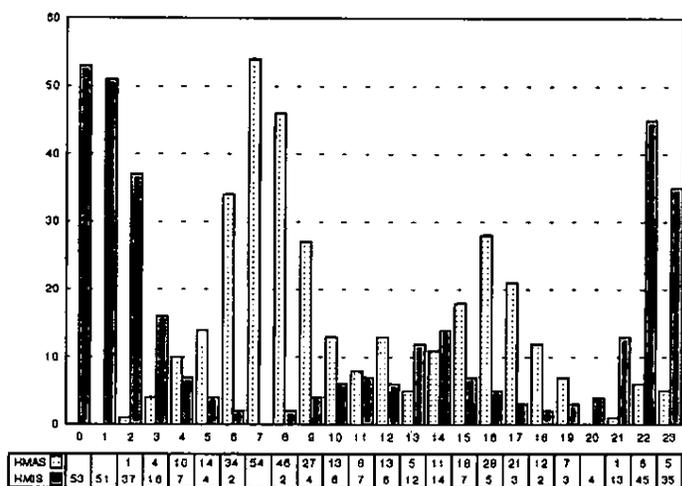


Gráfico 18

- HOL + Valores de PAD medidos con el Holter superiores a 90mmHg. de día y 80mmHg. de noche.
- HOL - Valores de PAD medidos con el Holter superiores a 90mmHg. de día y 80mmHg. de noche.
- CLA + Valores de PAD con la medición clásica superiores a 90 mmHg.
- CLA - Valores de PAD con la medición clásica inferiores a 90 mmHg.

GRAFICO 19

### PERFIL HORARIO DE LA PAS

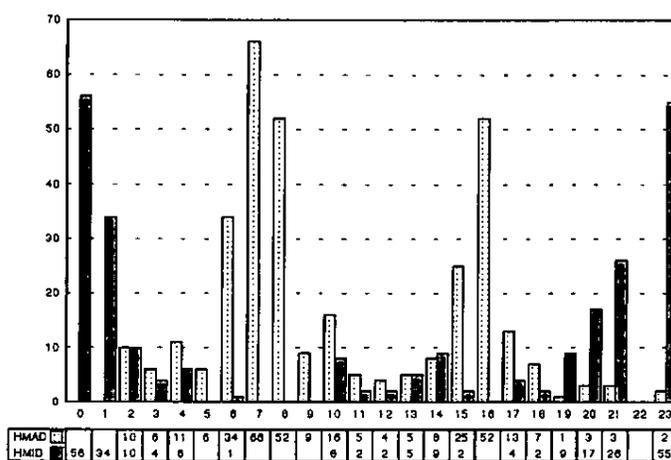


HMAS: Hora de cifras máximas de la PAS.

HMIS: Hora de cifras mínimas de la PAS.

GRAFICO 20

### PERFIL HORARIO DE LA PAD

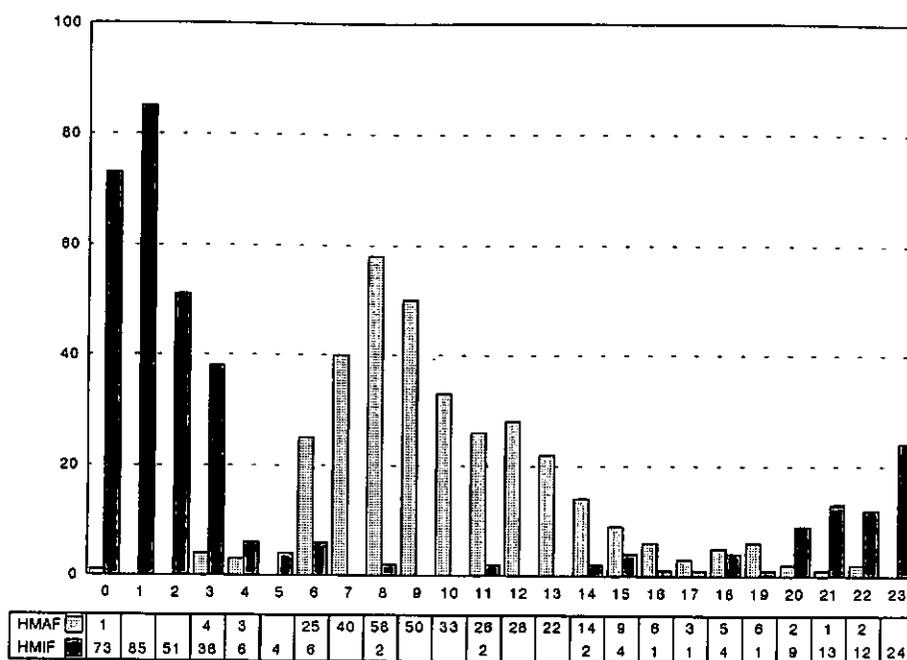


HMAD: Hora de cifras máximas de la PAD.

HMID: Hora de cifras mínimas de la PAD.

GRAFICO 21

## PERFIL HORARIO DE LA FC



HMAF: Hora de cifras máximas de la FC.

HMIF: Hora de cifras mínimas de la FC.

## **10.- AGRADECIMIENTOS**

AGRADECIMIENTOS A:

Prof. **Mariano VALDES CHAVARRI** por la dirección y colaboración prestada en todo momento, que ha permitido la conclusión de la Tesis Doctoral.

Prof. **Arcadio GARCIA ALBEROLA** por el desarrollo del programa informático, y el apoyo estadístico.

## AGRADECIMIENTOS A:

Prof. Mariano **VALDES CHAVARRI** por la dirección y colaboración prestada en todo momento, que ha permitido la conclusión de la Tesis Doctoral.

Prof. Arcadio **GARCIA ALBEROLA** por el desarrollo del programa informático, y por el apoyo estadístico.

Al Equipo de Atención Primaria de **MOLINA DE SEGURA** y especialmente a **Juana PEREZ** por haberme permitido realizar la investigación y por el apoyo prestado en todo momento.