

**VALOR DEL MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESION ARTERIAL (MAPA) COMO
ESTRATIFICADOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PRONOSTICO EN HIPERTENSOS
ESENCIALES**

Subtítulo: Estudio de cohorte histórico realizado en el Consultorio 11B de Cardiología en la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza en un periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2008 hasta el 1 de Junio del 2009.

Autores:

Córdoba Nelson*, Redrován Evelin*, Romero Manuel*, Tettamanti Daniel**, Duarte Yan Carlos***.

* Estudiante Investigador

** Docente Investigador; Medico Jefe de Sala Santa María del Hospital Luis Vernaza

*** Docente Colaborador, Médico Tratante de Cardiología del Hospital Luis Vernaza

RESUMEN

El MAPA constituye una herramienta útil con beneficios superiores a las mediciones realizadas en consultorio tanto en el diagnóstico como el seguimiento de la presión arterial (PA); revelando parámetros importantes en la atención clínica de la hipertensión arterial (HTA). El objetivo principal fue investigar el valor del MAPA como estratificador de riesgo cardiovascular y pronóstico en hipertensos esenciales.

Se seleccionaron 190 historias clínicas (HC) que cumplieron los criterios de inclusión – exclusión, para luego recopilar los datos de talla, peso en kilogramos, esquema terapéutico utilizado, proteínas en orina, presiones otorgadas por MAPA, y valores del ecocardiograma con su diagnóstico e introducirlos en una hoja de cálculo. Se clasificó al paciente como “dipper” (D) cuando se producía caída nocturna de la presión arterial sistólica (PAS) en más del 10% con respecto al periodo diurno, Hiper dipper (HD) cuando se producía esta caída en más del 20% y No Dipper (ND) aquellos en los que el descenso es inferior al 10%; para luego establecer la relación entre el patrón circadiano y los datos recolectados.

De la población analizada el 43% pertenecen al perfil D, 5% HD y 52% ND, este último presentó mayor valor de proteinuria ($177,85 \pm 326,17\text{mg/D}$), de la misma manera se los asoció a mayor HVI con obesidad abdominal siendo esta más significativa que el IMC, y el esquema terapéutico más utilizado fue la administración de diurético + 2 drogas de primer elección (DIU+2DPE). Concluyendo así que el patrón ND se asocia a un aumento en el daño de órganos diana y al incremento de la morbimortalidad cardiovascular.

ABSTRACT

The MAP is an useful tool with benefits superior to office measurements in both diagnosis and monitoring of blood pressure (BP), revealing important parameters in the clinical management of hypertension (HTA). The main objective was to investigate the value of ABPM as stratifying cardiovascular risk and prognosis in essential hypertension.

We selected 190 patient records (HC) that met the criteria for inclusion - exclusion, then collect the data of height, weight in kilograms therapeutic scheme used, protein in urine, pressure provided by MAP, and values with their diagnosis and echocardiogram introducing them into a spreadsheet. The patient was classified as "dipper" (D) when there was nocturnal fall in systolic blood pressure (SBP) in more than 10% over the diurnal period, Hyper dipper (HD) when it produced this fall by over 20% and Non-Dipper (ND) those in which the decline is less than 10%, and then establish the relationship between circadian pattern and the data collected.

Of those tested, 43% belong to Profile D, 5% HD and 52% NA, the latter had higher values of proteinuria (177.85 ± 326.17 mg / D), body mass index (BMI) 29.07 ± 5.05 kg/m², and most widely used drug regimen was the administration of diuretic + 2 drug of first choice (DIU +2DPE). We conclude that the ND pattern is associated with increased target organ damage and increased cardiovascular morbidity and mortality.

PALABRAS CLAVES: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA), Hipertensión, Patrón Circadiano

KEYWORDS: Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM), Hypertension, Circadian Rhythm

INTRODUCCIÓN

La HTA es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más prevalentes en el mundo, considerada además como un factor de riesgo para enfermedades de elevada mortalidad como es la Cardiopatía Isquémica, Insuficiencia Cardíaca, Eventos Cerebrovasculares, entre otras^{1,2}. Debido a la ausencia de síntomas clínicos más de la mitad de los pacientes hipertensos desconocen su enfermedad; de quienes la conocen, más de la mitad no están en tratamiento regular y de los que siguen tratamiento, un alto porcentaje no está correctamente controlado, lo que provoca un aumento del riesgo cardiovascular y morbimortalidad en relación con otras enfermedades vinculadas; por este motivo se necesita una estratificación óptima, que permita al médico tomar la mejor conducta preventiva en cada caso y para lo cual han surgido estrategias no invasivas para la medida de PA como es el MAPA¹.

El MAPA, herramienta útil con beneficios superiores a las mediciones realizadas en consultorio^{1,3} tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la PA^{1,4}; además ha revelado parámetros relevantes en la atención clínica de la HTA, dentro de los que se encuentran la hipertensión sistólica aislada, la hipotensión ortostática, la hipertensión nocturna¹, lo que se conoce como patrón circadiano de la PA con cifras más elevadas durante el día y más bajas por la noche⁵.

Los pacientes en quienes no se produce este descenso de PA durante la noche conocidos como ND están asociados con peor pronóstico cardiovascular, por este motivo además de reducir la PA también es importante establecer la relación entre el patrón circadiano de la misma y el grado de repercusión orgánica³; por lo tanto el objetivo de nuestro trabajo es encontrar dicha relación.

PACIENTES Y MÉTODO

Muestreo: Estudio de Cohorte Histórico donde se seleccionaron las historias clínicas de 288 pacientes con diagnóstico de HTA atendidos en el Consultorio 11B de Cardiología en la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza en un periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2008 hasta el 1 de Junio del 2009.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con HTA esencial atendidos en el Consultorio 11B de Cardiología en la Consulta Externa del Hospital Luis Vernaza en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2008 al 1 de Junio del 2009.
2. Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años.
3. Pacientes con HC detallada que incluya: Talla, peso, Perímetro Abdominal, terapia antihipertensiva recibida, proteínas en orina, que se hayan sometido a por lo menos un estudio MAPA, valores del ecocardiograma.

Los criterios de exclusión:

1. Pacientes que no presenten el 70% de tomas válidas en el registro del MAPA.
2. HTA secundaria a cualquier etiología, antecedentes de enfermedad cardiovascular (angina de pecho, insuficiencia cardíaca, tabaco, ictus, nefropatía, retinopatía avanzada, infarto de miocardio previo o revascularización coronaria)
3. Pacientes que no cuenten con HC detallada.

Hipertensos arteriales.- Pacientes con diagnóstico previo de PA >140/90 medida por esfigmomanómetro de mercurio en dos tomas separadas por 5 minutos^{3,5}.

Hipertensión arterial esencial.- Hipertensión sin causa aparente, se la conoce como hipertensión idiopática⁶
Se procede con la recopilación de: talla, peso en kilogramos (Kg), esquema terapéutico utilizado, proteínas en orina, presiones otorgadas por MAPA, y valores del ecocardiograma con su diagnóstico; encontrados en las respectivas HC; y estos son introducidos en una hoja de cálculo.

Se calculó el IMC para evaluar el peso corporal en relación con la estatura, obtenido de la división entre peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura [m]}^2$)^{3,5,7}, catalogando como pacientes de bajo peso a aquellos que tengan IMC menor de 18,5; normales entre 18,5 y 24,9; sobrepeso entre 25 y 29,9; y obesos aquellos con IMC mayor o igual a 30^{7,8}. La proteinuria está definida por la presencia de proteínas en la orina, con cifras superiores a 150 mg en 24 horas⁹.

El exceso de la acumulación de grasa en la región abdominal, conocida como obesidad abdominal o central¹⁰, se calculó para cada paciente en bipedestación, colocando una cinta métrica alrededor del abdomen a la altura del ombligo entre el borde costal y la cresta iliaca luego de haber expulsado el aire ³. Considerando obesidad abdominal si en mujeres el valor es > 88 cm y en hombres > 102 cm, según la Sociedad Española de Cardiología.¹¹

Esquema Terapéutico.- Los fármacos utilizados en los pacientes incluidos en el estudio son agrupados basándose en el uso de diuréticos (DIU) y drogas de primera elección (DPE) en 6 categorías: DIU + 1 DPE; DIU + 2 DPE; 1 DPE; 2 DPE; 3 DPE; MAS de 3 DROGAS.

Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo (HVI).- Se emplea el criterio de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para HVI que utiliza la siguiente fórmula: $Masa\ VI = 0,80\{1,04[GrS+GrPP+DDVI]^3DDVI\} + 0,6\ g$. Donde VI: ventrículo izquierdo; GrS: grosor septal telediastólico; GrPP: grosor de pared posterior en telediástole; DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo¹². Luego se relaciona la masa del ventrículo izquierdo (MVI) con la superficie corporal total para obtener el índice de masa del ventrículo izquierdo

(IMVI)^{3, 13, 14,15}. Considerando hipertrofia el valor de IMVI superior a 125 g/m², de acuerdo con los estudios que lo han identificado como punto de corte eficaz para predecir eventos cardiovasculares según DEVEREUX¹².

MAPA.- La PA ambulatoria fue tomada mediante el sistema oscilométrico de Presión Holter GEMS IT CardioSoft V4.2 y se procedió a extraerlas de sus registros en las HC. Se tomó en cuenta la PA en 24 horas, PAS y presión arterial diastólica (PAD) tanto diurna como nocturna. Se clasificó al paciente como reductor o Dipper "D" cuando se produce caída nocturna de la PAS en más del 10% con respecto al periodo diurno; Hiper dipper "HD" cuando se produce caída en más del 20% y en No Dipper "ND" aquellos en los que el descenso es inferior al 10%^{3,5,7}.

Mediante estadística básica se obtuvieron valores como media aritmética, desviación estándar y significancia estadística de cada una de las variables, para luego relacionarlas entre ellas. Para el análisis de variables cuantitativas utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson¹⁶, mediante la cual se estableció la relación lineal entre ellas.

RESULTADOS

Del universo de 190 pacientes analizados en nuestro estudio se observó que la media de edad fue $65,71 \pm 10,81$ años, siendo 151 (79%) pacientes de género femenino con una media de edad de $65,70 \pm 11,15$ años y 39 (21%) pacientes masculinos de $65,76 \pm 9,51$ años, las demás características clínicas se las describen detalladamente en la Tabla N°1.

El 52% ($p=0,033766$) de la muestra presentó características ND, el 43% ($p=0,037099$) D y el 5% ($p=0,050336$) resultaron ser HD (Gráfico 1). Solo un paciente (1%) presentó *Bajo Peso*, de características HD; 80 individuos (42%) Obesos, de los cuales 43 (54% $p=0,051179$) fueron ND, 31 (39% $p=0,059390$) D, 6 (7%) HD (Gráfico 2). Sobrepeso se presentó en 76 pacientes (40%), de los cuales 38 (50% $p=0,053376$) son ND, 36 (47% $p=0,056914$) D y 2 (3%) HD. Mientras tanto 33 pacientes (17%) presentaron IMC normal; 18 ($p=0,061385$) ND, 14 ($p=0,068926$) D y 1 ND.

El 70% de los pacientes presentaron HVI, de ellos el 42% ($p=0,042421$) fueron D, y 54% ($p=0,035870$) ND y 4% ($p=0,158978$) HD (Gráfico 3), de manera similar se observó que de los individuos sin HVI (58 pctes) el 48% ($p=0,057521$) tuvieron características ND, 43% ($p=0,062921$) D y 9% ($p=0,177743$) HD.

En relación al perímetro abdominal 125 pacientes presentaron obesidad, de los cuales observamos que los ND fueron 70 ($p=0,038990$), D 50 ($p=0,041963$) y 5 ($p=0,048412$) HD (Gráfico 2). De estos pacientes, 51 ND ($p=0,031282$) presentaron HVI al igual que 34 individuos D ($p=0,034670$). También se observó que la FE promedio para los pacientes D fue $64.54 \pm 4,97$, y en los pacientes ND $64,9 \pm 5,18$ (Tabla 1).

La excreción media de proteínas en orina de la muestra resultó ser 160 ± 247 mg/d, observamos que el 38% de la población presentó excreción mayor de 150 mg/d y su media respectiva 218 ± 299 mg/d; de ellos el patrón ND (52% $p=0,053376$) presenta una media de 218 ± 484 mg/d y los D ($p=0,059390$) 213 ± 96 mg/d. De la misma manera se observó que el 62% (118 pacientes) presentaron excreción menor de 150

mg/d con media de 71 ± 39 mg/d, de ellos los D ($p=0,046763$) con $62,5 \pm 35$ mg/d y los ND ($0,041787$) $68,5 \pm 40$ mg/d.

Se observó que la administración de Más De Tres Drogas antihipertensivas se utilizó en 45 (24%) individuos, de los cuales 22 (49%) fueron ND, 20 (45%) D y 3 (6%) HD. El 19% de los individuos (37) recibieron DIU+1DPE, siendo 22 (59%) ND, 13 (35%) D, y 2 (6%) HD.

TABLA N°1.-

Descripción de las variables clínicas según ritmo circadiano.

	NO DIPPER (n100) MEDIA ± DS	DIPPER (n 81) MEDIA ± DS	<i>p</i>	
Género	♀ 79	♀ 65	0,484408318	
Edad	67,63 ± 10,81	63,66 ± 10,44	0,137364359	
PAS	147,03 ± 23,48	141,95 ± 95	0,175771018	
PAD	78,52 ± 12,27	76,95 ± 10,60	0,054322933	
IMC	29,07 ± 5,05	29,12 ± 5,15	0,00173003	
P ABD.	94,22 ± 13,75	96,26 ± 14,05	0,6649531	
PROT- ORINA	177,85 ± 326,17	141,23 ± 106,95	1,267073757	
FE%	64,9 ± 5,18	64,54 ± 4,97	0,012456214	
HVI	72	55	0,5882101	
Esquema Terapéutico	DIU + 1 DPE	22	13	0,311405347
	DIU + 2 DPE	38	29	0,311405347
	1 DPE	1	5	0,138402376
	2 DPE	12	10	0,069201188
	3 DPE	5	4	0,034600594
	> 3 DROGAS	22	20	0,069201188
MAPA	PAS24h	134,26 ± 14,69	130,12 ± 15,65	0,14324646
	PAD24h	77,34 ± 9,99	77,84 ± 12,28	0,017300297
	PAS Diurna	135,8 ± 14,59	135,96 ± 13,13	0,005536095
	PAD Diurna	78,66 ± 10	82,83 ± 13,13	0,144284477
	PAS Noche	131,32 ± 16	119,08 ± 14,91	0,423511272
	PAD Noche	74,35 ± 10,84	69,16 ± 10,76	0,179577083

DS Desviación Estándar **PAS** Presión arterial Sistólica; **PAD** Presión arterial Diastólica; **IMC** Índice de masa corporal; **P ABD** Perímetro Abdominal **Prot-Orina** Proteínas en Orina de 24h; **FE** Fracción de Eyección; **HVI** Hipertrofia de Ventriculo Izquierdo; **DIU** Diurético; **DPE** Droga de Primer Elección.

Tabla 2
Relación de pacientes Obesos con HVI y Perfil Circadiano

HVI (72 pacientes)				
	Obesidad Abdominal	<i>p</i>	IMC ≥ 30	<i>p</i>
ND	52	0,04323043	33	0,05891315
D	33	0,05805083	23	0,07001194

Gráfico 1

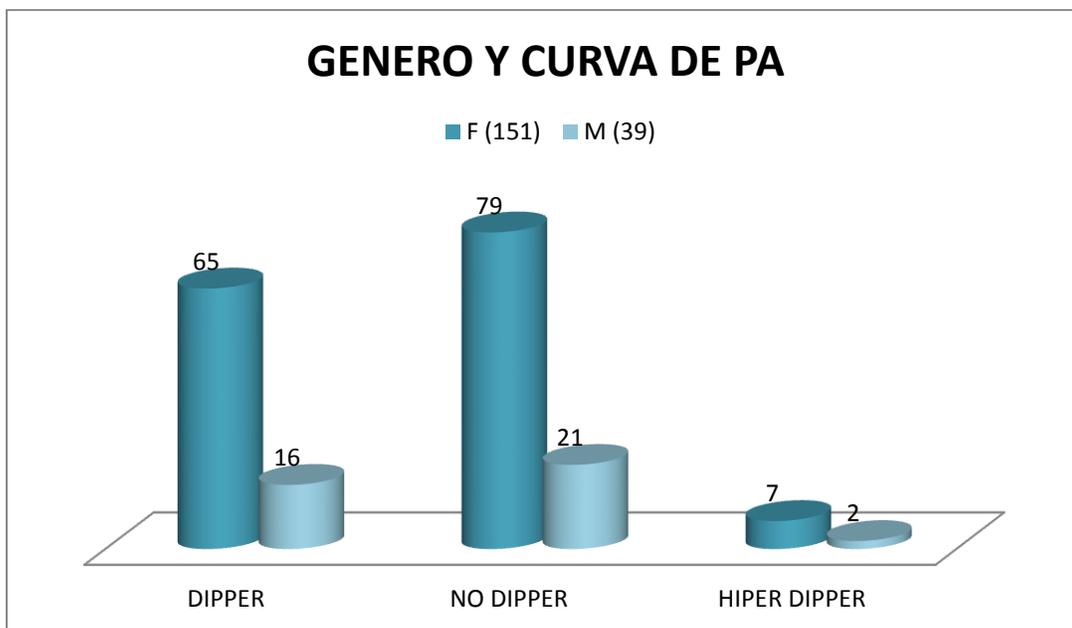


Gráfico 2

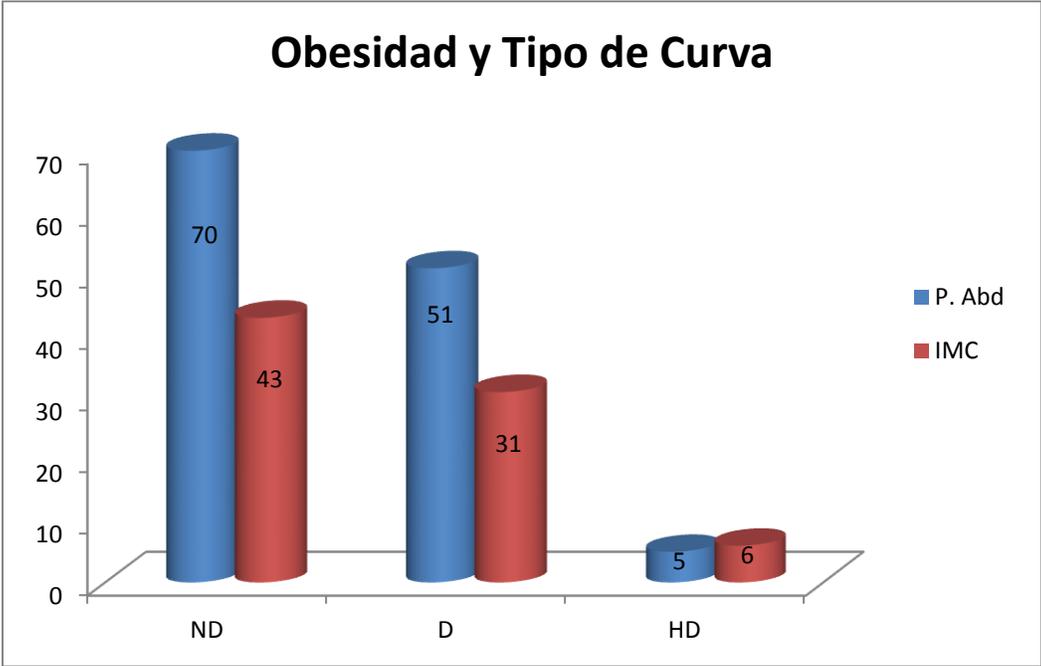


Gráfico 3

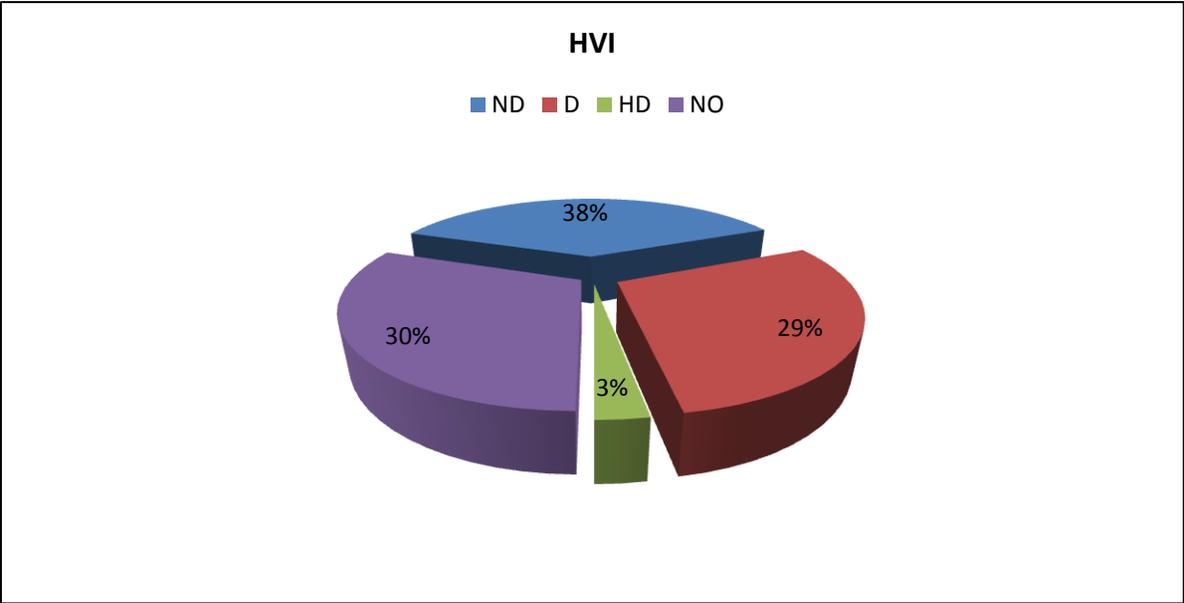
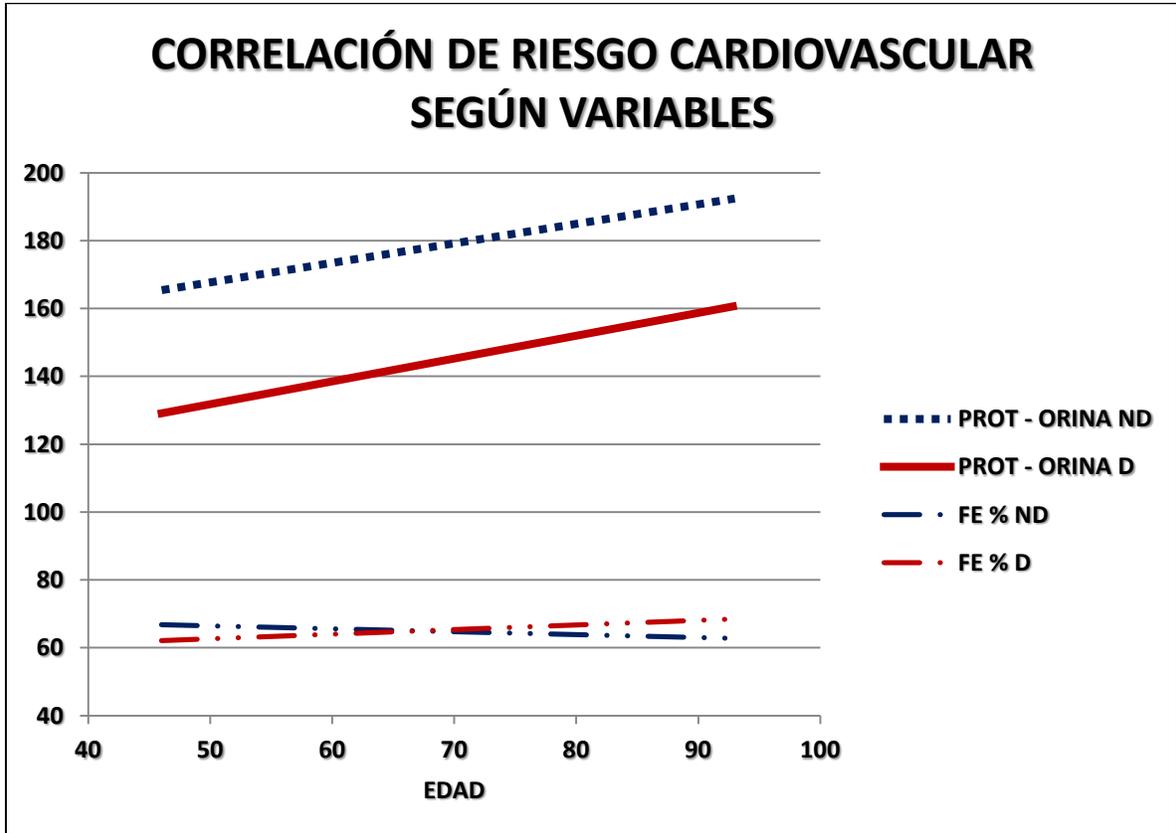


Gráfico 4



DISCUSIÓN

El MAPA ha implementado un considerable cambio en el diagnóstico y tratamiento de HTA, esto nos ha permitido diagnosticar el fenómeno de bata blanca, confirmar el diagnóstico de HTA, detectar HTA enmascarada y valorar la respuesta al tratamiento⁷.

En los últimos años ha tomado mucha importancia la valoración del patrón de presión en los ciclos diurnos y nocturnos, por ello algunos estudios han demostrado que el no descenso nocturno de PA se asocia con peor pronóstico cardiovascular tanto en pacientes hipertensos como en la población general^{17,18}.

En nuestro estudio de pacientes hipertensos esenciales con edad media de $67 \pm 10,81$ años, el género femenino tuvo mayor incidencia, demostrado en publicaciones similares donde señalan que en la gran mayoría de países el número de mujeres hipertensas es superior que el de varones^{17,18,19}. Este fenómeno se podría deber al hecho de que los médicos son menos inclinados a sugerir medidas preventivas para las mujeres hipertensas²⁰. Por otro lado el patrón HD (9 pacientes) no logró significancia estadística a diferencia del ND que representa el 52% de la población general, cifra semejante a la expresada por otros autores^{5, 21}.

La edad de los pacientes también parecería influir en el patrón circadiano ya que se observa que los ND presentaron mayor edad ($67,63 \pm 10,81$ años) y de ellos el género femenino siguió predominando, resultados similares a los publicados por Mediavilla et. al.⁵

Se conoce que la terapia antihipertensiva disminuye el riesgo cardiovascular. La monoterapia consigue el control de un 40 a 50% de los casos, por lo que en la mayoría de pacientes se necesitará emplear el tratamiento combinado; llegando a ser necesario el uso de más de dos fármacos antihipertensivos. Por ello buscamos establecer mediante cada esquema que perfil circadiano necesitó de mayor protección cardiovascular, y se observó que tanto en individuos ND y D se utilizó en mayor escala la administración de DIU+2DPE y más de 3 fármacos²². Algunos artículos señalan que este fenómeno se podría deber a la hora

de administración de los fármacos, siendo un factor determinante en la influencia del tratamiento sobre el perfil circadiano de la PA y esto podrá contribuir a modular la variación circadiana del paciente hipertenso para ofrecer protección tanto a los pacientes dipper como no dipper, obteniendo un menor riesgo cardiovascular^{23,24}.

La proteinuria se ha usado como marcador de lesión renal, tanto en patologías primarias y secundarias que se manifiestan con la presencia de proteínas en orina, convirtiéndose así en un marcador de enfermedades sistémicas y no solo renales²⁴. Determinándose una correlación entre la proteinuria y la incidencia de muerte por factores cardiovasculares; a esto se añade la condición ND como un marcador predisponente de producción de proteinuria⁵. Situación que se observó en nuestro estudio al reflejar que el patrón ND se lo vinculó con una tasa de proteinuria mayor que la de los D.

Respecto del peso, existen publicaciones que señalan la relación existente entre el IMC y la HVI^{5,26,27,28}; destacando que en dichos artículos el mayor porcentaje de obesos presentó un patrón ND; datos similares a los nuestros donde se observa también que los pacientes obesos en su gran mayoría pertenecen al perfil ND y de ellos el mayor porcentaje se vincula con HVI. De la misma manera aquellos pacientes que no presentaron HVI también estuvieron relacionados con el patrón ND, valor ligeramente superior al reflejado por los D, pero con escasa significancia estadística. Al ver esto se relacionó a los pacientes con HVI y obesidad abdominal, obteniendo mejor significancia como se observa en la tabla 2; teniendo presente que el perímetro abdominal es un predictor más fuerte que el IMC, porque nos permitirá identificar a los individuos que sin tener un IMC elevado presentan las consecuencias del exceso de grasa.¹⁰ Además notamos que el porcentaje medio de FE fue ligeramente superior en los D, mientras tanto que los ND tienden a disminuir dicho valor tal como se lo demuestra en el (Gráfico 4).

Concluyendo así que el patrón ND se asocia a un aumento en el daño de órganos diana y al incremento de la morbimortalidad cardiovascular que afecta principalmente al corazón (HVI), y riñón (proteinuria)²³. Y a esto se añade que con la presencia de IMC mayor de 30 kg/m² este riesgo se aumenta; al igual que la edad avanzada y la presencia de obesidad abdominal por ello es de gran importancia establecer un adecuado registro del perfil circadiano de la PA mediante MAPA y de los factores de riesgos asociados para evitar la progresión o disminuir el riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Bibliografía

1. PEREZ B. Aylen. Importancia del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial y el estudio ecocardiográfico con caracterización tisular en el hipertenso. Revista Electrónica de Portales Medicos. Artículo publicado: 24/02/2007 Cardiología
2. BRUNTON SA. Hipertensión. Monografía de la American Academy of Family Physicians. España. 2004. Edición No. 176,13-4.
3. FERREIRA M.; DA ROCHA A.; SA CARVALHO M.; VERGETTI K; Monitoreo ambulatorio de la presión Arterial y riesgo cardiovascular en mujeres con hipertensión resistente. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo. Vol.92 no.6 June 2009
4. PICKERING TG, HALL JE, APPEL LJ, FALKNER BE, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension. 2005; 45: 142-61.
5. MEDIAVILLA JD, FERNANDEZ C, ARROYO A, JIMENEZ J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. Anales de Medicina Interna (Madrid) 2007 Vol. 24, N. ° 2, pp. 61-66
6. HARRISON. Principios de Medicina Interna, 16° Edición, McGraw-Hill / Interamericana de España, S.A. (Madrid), 2005; Vol. 1, Cap. 246, pp. 1660
7. SALAS J, RUBIO M, BARBANY M, MORENO B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Med. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Clin (Barc) 2007; 128 (5): 184-196.
8. MORAL JE, REDONDO F. La obesidad. Tipos y clasificación. Revista Digital - Buenos Aires - Año 13 - N° 122 - Julio 2008.
9. ESCALANTE C, ZELEDON F, ULATE G. Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. Acta Médica Costarricense, ©2007 Colegio de Médicos y Cirujanos. ISSN 0001-6002/2007/49/2/83-89.

10. GONZÁLEZ CA, AMANCIO CO. Factores de riesgo cardiovascular asociado a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46 (3): pp 273.
11. ESCOBAR DI. Sobrepeso y Obesidad incrementan la epidemia de diabetes tipo 2. Revista Control y Prevencion de la Diabetes. Colombia 2004. Vol 5, N° 3 pp 7.
12. CABRERA F; RODRIGUEZ I; LOPEZ R; GOMEZ J; PEREZ CA; PEÑA HJ; DOMINGUEZ F. Obstrucción dinámica intraventricular izquierda inducida por esfuerzo. Revista Española de Card. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España 2004;57:1179-87.
13. ASSIS F, ROMERO I, CASTRO ML, FALCAO A, DOS SANTOS M, et al. El Electrocardiograma en el Diagnóstico de la Hipertrofia Ventricular de Pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Arq Bras Cardiol 2009; 93(4): 373-379.
14. García R; MONTERO J; GIL O; HORNERO F; BUENDIA J; et al. Recambio valvular aórtico en pacientes mayores de 70 años: determinantes de mortalidad temprana. Revista Española de Cardiología. Hospital General Universitario. Valencia. España. 2003;56:368-76.
15. Daniel Piskorz*, Luciano Citta*, Norberto Citta*, Marcelo Lanzotti*, Roberto Lanzotti*, Horacio Locatelli*, Alicia Tommasi*. Obesidad central y regresión de hipertrofia ventricular izquierda. INSUFICIENCIA CARDIACA Vol. 2, N° 4, 2007 ISSN 1850-1044.
16. RAFAEL ÁLVAREZ CÁCERES Estadística aplicada a las ciencias de la salud ISBN 8479788232, 9788479788230 Ediciones Díaz de Santos 2007
17. FERREIRA M.; DA ROCHA A.; SA CARVALHO M.; VERGETTI K; Monitoreo ambulatorio de la presión Arterial y riesgo cardiovascular en mujeres con hipertensión resistente. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo. Vol.92 no.6 June 2009
18. SERRANO JM; Hipertensión Arterial y Ejercicios. Actualizaciones Cardio-Metabólica. INTRAMED 9 julio 2009

- 19.** EDGARDO SANDOYA, CARLOS SCHETTINI, MANUEL BIANCHI, HUGO SENRA. Elementos asociados al buen control de la presión arterial en individuos hipertensos. ARTÍCULO ORIGINAL REV URUG CARDIOL 2005; 20: 86-93.
- 20.** Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. J Am Geriatr Soc. 2007; 55: 1056-65.
- 21.** MONTSERRAT CUSTAL, PERE TORGUET, MARTÍ VALLÉS, JOSEP BRONSOMS, GERARD MATÉ Y JOAN M.A MAURI Nefropatía, Ritmo Nictemeral Y Presión De Pulso En La Diabetes Mellitus Tipo 2 Med Clin (Barc) 2001; 116: 454-456.
- 22.** CARLOS CAMPO, RAFAEL MARÍN IRANZO, JOSÉ RAMÓN BANEGAS BANEGAS, PEDRO ARMARIO GARCÍA, MANUEL GOROSTIDI PÉREZ, ALEJANDRO DE LA SIERRA Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005: Medicina clínica, ISSN 0025-7753, Vol. 125, Nº. 1, 2005, págs. 24-34
- 23.** CARLOS CALVO, RAMÓN C. HERMIDA. Hipertensión Arterial y Cronoterapia Parte de la conferencia en el VIII Reunión SOVASHTA-2006. Palacio de Europa. Vitoria-Gasteiz. Gac Med Bilbao. 2006; 103: 1929
- 24.** Sánchez Merino J, Gil Guillén VF. Cronobiología, cronoterapia y riesgo vascular. Rev Clin Esp. 2005; 205(6):283-6.
- 25.** Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernández JR, Covelo M, Mojón A, et al. Treatment of non-dipper hipertensión with bedtime administration of valsartan. J Hypertens 2005; 23: 1913-22.
- 26.** JOSEP REDON Y EMPAR LURBE Hipertensión arterial y obesidad Med Clin (Barc). 2007;129(17):6557
- 27.** L. GUIRAO SÁNCHEZ, I. CASAS ARANDA, L. GARCÍA-GIRALDA RUIZ, J.V. ALFARO GONZÁLEZ, V. CAPEL LUNA Y C. SANDOVAL MARTÍNEZ. El perfil de los pacientes con patrón hipertensivo no dipper y su implicación en la práctica clínica en Atención Primaria SEMERGEN. 2006;32(8):372-5

28. KOTSIS V, STABOULI S, BOULDIN M, LOW A, TOUMANIDIS S, ZAKOPOULOS N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 602-7.