

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Variabilidad de la presión arterial y morbimortalidad cardiovascular

Nicolás Roberto Robles

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

La presión arterial es un parámetro cambiante que sigue la presencia de ritmos orgánicos intrínsecos, factores ambientales que actúan sobre el individuo, tanto físicos como emocionales, y las diferencias producidas por los períodos de actividad y reposo de cada sujeto. La variabilidad de la presión arterial parece estar relacionada con la lesión de órganos diana inducida por la hipertensión arterial. Su efecto específico sobre el crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo, aunque probable, no está definitivamente demostrado. La valoración de la variabilidad de los enfermos que presentan lesión orgánica debería ser una de las exploraciones habituales en este tipo de enfermos.

Palabras clave: *Riesgo cardiovascular. Variabilidad de la presión arterial.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 110-116)

Blood Pressure Variability and Cardiovascular Morbimortality

Blood pressure is a changing parameter that is influenced by intrinsic body rhythms, physical and emotional environmental factors that act on the individual, and the differences produced by activity and rest periods of every subject. Blood pressure variability seems to be related with target organ damage due to high blood pressure. Its specific effect on left ventricular mass is likely, although it is not absolutely confirmed. Testing blood pressure variability should be a routine exploration in patients with a target organ lesion.

Key words: *Cardiovascular risk. Blood pressure variability.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 110-116)

La disponibilidad de técnicas de registro ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ha permitido avanzar en el estudio de algunos aspectos particulares de la presión arterial y, especialmente, de las variaciones que ésta presenta. Estos cambios apreciados en las cifras de presión arterial de un individuo cuando se estima en diferentes ocasiones pueden estar producidos por múltiples factores como el estado de los equipos utilizados y el observador, los factores ambientales que influyen sobre el individuo y los factores intrínsecos del mismo individuo. La variabilidad global de la presión arterial es, por tanto, la suma de las variaciones ocasionada por las respuestas a estímulos presores de cualquier clase^{1,2}, la ocasionada por el ritmo circadiano y la debida a ritmos intrínsecos vitales relacionados con el tono vasomotor³, la frecuencia cardíaca (particularmente el tono vagal)⁴, el efecto de la respiración⁵ y la actividad simpática (ondas de Mayer)⁶.

Fisiológicamente, los barorreceptores carotídeos y aórticos actúan como moduladores de las variaciones agudas de la presión arterial. Cuando son denervados se produ-

ce un incremento considerable de las oscilaciones de la presión arterial⁷. Las señales emitidas por éstos son procesadas a nivel central y permiten la regulación de la presión arterial a través de las vías del sistema nervioso autónomo. La variabilidad aumenta con la edad⁸, el consumo de alcohol⁹ y se encuentra más elevada en ciertos tipos de personalidad (p. ej., tipo A de conducta)¹⁰.

Pese a su condición de cualidad asociada a la presión arterial, la variabilidad es cuantificable y de la forma en que sea expresada podrían depender las cifras que se obtengan. La forma más sencilla de medición de la variabilidad de presión arterial y, por ello, la más utilizada es la desviación típica de la presión arterial media que, aparte de la facilidad de cálculo, es un índice valioso de la variabilidad puesto que en una distribución normal incluye el 98% de los valores obtenidos entre ± 2 desviaciones típicas. La medida de la variabilidad global se puede realizar de forma absoluta a través de la desviación típica, medida como mmHg, o de forma relativa como índice o coeficiente de variación, medida como porcentaje de la media (desviación típica/media $\times 100$) o simplemente como cociente desviación típica/media. La elección entre ambas medidas es una disyuntiva que no ha sido resuelta hasta ahora. Indudablemente, la conversión a cociente homogeneiza los resultados obtenidos independientemente del valor de la presión arterial y esto puede influir en los resultados, como se verá posteriormente.

Correspondencia: Dr. N.R. Robles.
Unidad de Hipertensión Arterial. Sección de Nefrología.
Hospital Universitario Infanta Cristina.
Ctra. de Portugal, s/n. 06007 Badajoz.
Correo electrónico: nrobles@meditex.es

Éstas no son las únicas formas de cuantificación utilizadas; las diferencias absolutas entre medias horarias consecutivas¹¹, el rango y la variancia de las presiones arteriales¹², y el análisis espectral de las fluctuaciones de la presión arterial han sido también usadas^{13,14}. Este último tipo de estudio ha sido utilizado con frecuencia creciente, puesto que permite descomponer la variabilidad de presión arterial en sus componentes, caracterizados por la diferente frecuencia de oscilaciones.

Desde el punto de vista clínico, los diversos estudios realizados utilizando registros de presión intraarterial han demostrado que la variabilidad de la presión arterial, medida como desviación típica de la presión diurna, tiende a ser más elevada en hipertensos que en normotensos¹⁵⁻¹⁷, pero esta diferencia se anula al calcular el coeficiente de variación¹⁶. Sin embargo, en animales de experimentación sometidos a denervación de receptores carotídeos y aórticos de presión no se aprecian diferencias en la variabilidad de presión arterial medida como desviación estándar cuando la presión arterial media es descendida con diversos fármacos hipotensores. Aun así, la cuestión no es tan sencilla; la caída nocturna de la presión arterial durante el reposo se acompaña de una importante reducción de la desviación típica de los valores medios de la presión arterial que se considera secundaria a la disminución de la variabilidad a corto plazo. Este descenso es más amplio que la caída de los valores medios de la presión arterial, lo que se traduce en una reducción del coeficiente de variación de la presión arterial¹⁸.

En general, la variabilidad de presión arterial se correlaciona con el valor absoluto de presión arterial, siendo máxima en condiciones de presión arterial elevada y mínima cuando ésta disminuye (p. ej., durante el sueño)¹⁹. Floras et al¹⁵ hallaron una correlación de la variabilidad de presión arterial con las presiones arteriales más elevadas, con la edad y con la disminución de la sensibilidad de los barorreflejos, aunque el análisis multivariante sólo halló relación con el último de los factores descritos. Por el contrario, la variabilidad de la frecuencia cardíaca parece ser similar en normotensos e hipertensos¹⁹. Sin embargo, esta relación no es invariable; la comparación de la variabilidad entre enfermos activos y enfermos en reposo en el lecho no muestra diferencias significativas; análogamente, la situación de deprivación sensorial (ausencia de movimientos con los ojos abiertos), no disminuye la presión arterial en comparación con el reposo en lecho y sí la variabilidad, lo que sugiere una disociación entre los mecanismos a través de los que actúan el estrés físico y mental sobre la presión arterial²⁰.

Aparte de ello, se han descrito diversas enfermedades en las que existe un aumento de la variabilidad arterial bien con altibajos entre hipertensión e hipotensión, bien con hipertensión arterial sostenida asociada, como puede ser el feocromocitoma²¹. Por el contrario, la hipertensión secundaria asociada a hiperaldostero-

nismo no presenta aumento de la variabilidad de la presión arterial estudiada a través de monitorización latido a latido. Este efecto podría ser debido tanto a la conservación de la actividad de los barorreflejos, como a la supresión del eje renina-angiotensina y a la reducción de la actividad simpática presentes en la enfermedad²².

Para la medición de la variabilidad disponemos de diversas clases de aparatos de registro. El método más utilizado, por su disponibilidad, es la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) no invasiva, aunque se han realizado estudios incluso con dispositivos de medición portátiles no automáticos²³. Para el estudio experimental de la variabilidad de presión arterial el método más exacto es el registro de presión latido a latido intraarterial. Este tipo de estudio sólo era posible hasta ahora mediante métodos invasivos, los cuales no podían ser aplicados fácilmente en la clínica, como parece obvio. Recientemente ha sido posible disponer de aparatos que permiten el registro continuo no invasivo de la presión arterial mediante el uso de pequeños manguitos digitales²⁴.

Para conseguir una muestra representativa de mediciones y evitar la dispersión de los resultados éstas deberían programarse con un máximo de 15 minutos de diferencia²⁵. En estas condiciones es posible calcular la media de las desviaciones típicas semihorarias o desviación típica intrasemihoraria (que se correlacionaría con la variabilidad rápida o a corto plazo) y la desviación típica de las medias semihorarias o desviación típica intersemihoraria (que representaría mejor las variaciones a largo plazo)²⁶⁻²⁸.

Junto a la variabilidad global medida por los parámetros referidos anteriormente existe una variabilidad circadiana cuyas oscilaciones siguen los ritmos biológicos y el patrón de actividad diario de forma que durante la noche se detecta un descenso de la presión arterial que alcanza su nadir entre las 3 y las 4 h de la madrugada, con un incremento que se hace rápido entre las 5 y las 7 h de la mañana hasta alcanzar de nuevo los valores presentes durante la actividad. Los valores alcanzados durante la noche suelen ser un 20% inferiores a los encontrados durante el período de actividad, aunque este descenso puede ser variable tanto en individuos normotensos como hipertensos²⁹⁻³². Este patrón nictameral no se observa en el 10% de normotensos. Los descensos máximos de la presión arterial ocurren en los estadios más profundos del sueño de onda lenta (estadios III-IV), ascendiendo hasta un 10% de los valores durante el día en las fases REM coincidiendo con la actividad onírica del individuo³³.

En el hombre, la presión arterial se correlaciona con el grado de actividad diaria, sobre todo en el período diurno. En pacientes con hipertensión el patrón es generalmente similar al de los sujetos normotensos, exceptuando que hay un reajuste hacia arriba de los valores de presión arterial, siendo las diferencias entre

valores diurnos y nocturnos expresada como porcentaje similares en normotensos e hipertensos, aunque en términos absolutos el descenso sea mayor en estos últimos³⁴⁻³⁶.

La presencia o ausencia de este descenso nocturno de la presión arterial permite dividir a los individuos estudiados en *dippers* o depresores y *non-dippers* o no depresores. De forma arbitraria, se considera no depresores a aquellos pacientes que no consiguen disminuir en un 10% sus cifras de presión arterial nocturna respecto a la presión arterial diurna³⁷ o bien, en términos absolutos, aquellos que no reducen en 10 mmHg la presión arterial sistólica (PAS) y/o 5 mmHg la presión arterial diastólica (PAD)³⁸. La correlación del descenso nocturno de la presión y la presión arterial ambulatoria es escaso; por el contrario, la relación entre presión nocturna y la diferencia día-noche es muy estrecha³⁹.

Esta manifestación de la variabilidad de la presión arterial ha sido quizá la más estudiada en los últimos años por su repercusión patogénica. La ausencia de descenso nocturno de la presión arterial parece asociarse a hipertrofia de ventrículo izquierdo^{37,40-43}, enfermedad cerebrovascular^{38,44,45}, microalbuminuria⁴⁶⁻⁴⁸ y progresión de la enfermedad renal⁴⁹. Sorprendentemente, la asociación a hipertrofia de ventrículo izquierdo parece asociada al sexo del sujeto, particularmente al femenino^{43,50}, y también se ha descrito un fenómeno similar con respecto a la progresión de la enfermedad arterial⁵¹. La inversión de la curva, es decir, la presencia de una presión arterial media más elevada en el período nocturno que en el diurno, significa un incremento del 43% del riesgo de complicaciones cardiovasculares, aunque proporcionalmente afecte sólo a un pequeño número de hipertensos (3,6%)⁴⁰.

En un estudio pionero se seleccionaron un total de 108 pacientes hipertensos no tratados farmacológicamente en quienes se realizó un registro intraarterial latido a latido. Los pacientes fueron distribuidos en cinco grupos según la gravedad creciente de los valores promedio de presión arterial obtenidos por registro de presión intraarterial. Los grupos fueron subdivididos en dos clases según la desviación típica intersemihoraria fuera mayor o menor que la variabilidad media del grupo. La incidencia y gravedad de la lesión de órganos diana resultaron ser mayores en los subgrupos con mayor variabilidad de presión arterial medida como desviación típica intersemihoraria. La lesión de los órganos diana se cuantificó a través de una tabla de puntuación, pero no se realizó ecocardiograma para valorar el crecimiento del ventrículo izquierdo²⁸. En un análisis posterior se comprobó que la lesión de órganos diana se correlacionaba también con el promedio de las desviaciones típicas de la presión arterial medida cada media hora (variabilidad intrasemihoraria)²⁷.

Frattola et al²⁶ estudiando a 73 hipertensos durante un período de seguimiento medio de 7,4 años (entre 4 y 13 años), han encontrado también una clara correla-

ción entre la variabilidad a largo plazo (desviación típica intersemihoraria medida con registro invasivo) y la lesión de los órganos diana definida a través de una escala de puntuación que incluía la hipertrofia de ventrículo izquierdo según criterios de Sokolow y Lyon, índice cardiotorácico, volumen cardíaco, fondo de ojo según la clasificación de Keith-Wegener, acontecimientos clínicos, alteraciones renales y masa cardíaca, e individualmente con el crecimiento del ventrículo izquierdo medido mediante ecocardiografía. En este caso, la desviación típica intrasemihoraria no se correlacionaba con la afectación sistémica secundaria a hipertensión arterial.

Solamente un estudio realizado con registro invasivo no ha encontrado correlación entre variabilidad de la presión arterial y masa del ventrículo izquierdo. El estudio incluyó a 50 pacientes a quienes se les realizó registro intraarterial al principio del estudio. No obstante, la investigación no pretendía correlacionar variabilidad de presión arterial e hipertrofia de ventrículo izquierdo, sino la respuesta de esta última al tratamiento antihipertensivo⁵².

Más recientemente, y aprovechando el diseño de nuevos aparatos de registro latido a latido no invasivo, se realizó la monitorización latido a latido durante una hora de reposo en un grupo de 142 personas (50 normotensos y 92 hipertensos no complicados) y se demostró una correlación positiva entre la variabilidad medida y el índice de masa ventricular medido con ecocardiografía⁵³.

No obstante, la mayor parte de los estudios disponibles que intentan valorar la posible relación entre la lesión orgánica de origen tensional y la variabilidad de la presión arterial se han realizado con MAPA no invasiva⁵⁴⁻⁶⁵. De hecho, se ha demostrado que la variabilidad de la presión arterial medida latido a latido en reposo se correlaciona positivamente con la variabilidad de 24 h medida por registro ambulatorio no invasivo cuando éste se programa con mediciones cada 15 min⁶⁶. La programación de las mediciones con este intervalo de tiempo en la MAPA aporta información sobre las fluctuaciones de la presión arterial en el rango de muy baja frecuencia del estudio invasivo latido a latido, aunque no con los otros componentes de la variabilidad a corto plazo de la presión arterial⁶⁷.

El primer estudio realizado sobre un total de 102 pacientes con hipertensión arterial de gravedad variable (*borderline*, moderada y severa) usando este tipo de métodos encontró que para iguales medias de presión arterial en el período diurno, los pacientes con variabilidad de la presión arterial más elevada y con mayores picos de presión arterial, presentaban mayor severidad de las complicaciones cardiovasculares⁵⁴.

Posteriormente, diversos estudios han hallado correlación entre la variabilidad medida por MAPA y lesión orgánica inducida por hipertensión arterial. El estudio mediante MAPA de treinta y tres hipertensos esencia-

les encontró que la desviación estándar de la PAD diurna se correlacionaba con la masa del ventrículo izquierdo medida por ecografía. Esta correlación se mantenía en el análisis multivariante tras ajustar para la presión arterial media⁵⁵. En pacientes ancianos, la MAPA ha encontrado una correlación significativa entre la variabilidad de la presión arterial y la masa del ventrículo izquierdo, así como con la presencia de arritmias ventriculares mediante electrocardiografía en reposo durante 12 h⁵⁶. De forma similar, la MAPA no invasiva, en un grupo de 20 pacientes hipertensos ingresados por angina inestable, demostró que éstos mostraban un aumento de la variabilidad de la presión arterial respecto un grupo similar de hipertensos con angina estable. Simultáneamente, el estudio encontraba una correlación positiva entre las variables hematocrito y viscosidad sanguínea y la variabilidad de la presión arterial en los pacientes con angina inestable⁵⁷.

Palatini et al estudiaron a un grupo de 728 personas (entre ellos 67 normotensos y 171 clasificados como hipertensos lábiles) utilizando MAPA no invasiva. Estos autores encontraron una correlación positiva significativa entre presencia de lesión de órganos diana (particularmente lesiones en el fondo de ojo) y la variabilidad de la presión arterial medida como desviación estándar. Sin embargo, no hallaron correlación entre la variabilidad de la presión arterial y la masa del ventrículo izquierdo. Otra de las variables estudiadas, la presencia de picos tensionales, se correlacionaba también con la existencia de lesión orgánica secundaria a HTA⁵⁸.

Más recientemente, se han publicado los datos del seguimiento durante 8,6 años (media 2,9) de 1.372 hipertensos a los que se realizó MAPA no invasiva durante 24 h sin mediación al principio del estudio, con los que se les clasificó en dos grupos según la variabilidad de la presión arterial medida fuera superior o inferior a la media. En 182 de los casos se repitió la MAPA al final del estudio. Los pacientes con mayor repercusión sistémica de la hipertensión presentaban mayor variabilidad de la PAS, tanto diurna como nocturna. En los casos en los que se realizó ecocardiograma al final del estudio se comprobó que los pacientes con mayor variabilidad de la presión arterial presentaban una mayor masa del ventrículo izquierdo. También se demostró un aumento de incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con variabilidad de la PAS elevada (diurna o nocturna), aunque este efecto desaparecía en el análisis multivariante donde la edad, la diabetes mellitus, la presión arterial media nocturna y los eventos cardiovasculares previos sí poseían valor predictivo⁵⁹.

Por el contrario, utilizando registro ambulatorio no invasivo de la presión arterial, con mediciones cada 15 min, en un grupo de 1.822 pacientes hipertensos esenciales sin tratamiento, no pudo encontrarse ninguna correlación entre la variabilidad tensional y la masa de

ventrículo izquierdo medida a través de ecocardiografía. En este estudio no se consideró la variabilidad de 24 h sino específicamente la de los períodos diurno y nocturno, para evitar la influencia del ritmo nictameral sobre la variabilidad global de 24 h. Sin embargo, a pesar de tener el mismo promedio de PAS en 24 h, el grupo con variabilidad aumentada de la PAS en el período diurno presentaba mayor presión de pulso y menor distensibilidad de la pared arterial, incluso después de ajustar la edad de la muestra con el grupo que presentaba menor variabilidad⁶⁰.

Los resultados de este último estudio corroboran los hallazgos previos de otros estudios, alguno de ellos con un número muy bajo de pacientes (apenas doce)⁶¹. Por ejemplo, el estudio con MAPA de un grupo de normotensos (n = 35) y pacientes hipertensos (n = 58) sin tratamiento, en quienes se correlacionaba la masa del ventrículo izquierdo con los promedios de la PAS y PAD tanto diurna como nocturna, la presión de pulso y el índice de carga sistólico, pero no con la desviación típica de la presión arterial. Estos resultados eran similares en pacientes normotensos e hipertensos, así como en pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo o sin ella⁶².

De la misma manera, Mouloupoulos et al⁶³ investigaron en un grupo de 40 pacientes con hipertensión ligera o moderada el efecto del promedio de la presión arterial en 24 h y las variaciones de la frecuencia cardíaca sobre la hipertrofia y la dilatación del ventrículo izquierdo, utilizando también MAPA no invasiva. Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre hipertrofia de ventrículo izquierdo y los promedios de PAS y PAD, así como entre la frecuencia cardíaca media y los índices de dilatación como el volumen y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. Sin embargo, ninguna de las variables del ecocardiograma se correlacionaba con las desviaciones estándar de los promedios de las mediciones obtenidas con la MAPA (PAS, PAD y frecuencia cardíaca en 24 h y en los respectivos hemiperíodos).

En relación con la patología cerebrovascular, la comparación entre un grupo de 208 hipertensos y 216 normotensos mayores de 55 años mediante análisis multivariante demostró que la variabilidad de la presión arterial en el período diurno (medida como desviación típica intersemihoraria mediante MAPA no invasiva) era el mejor predictor del grosor de la pared de la carótida, de tal manera que los pacientes con variabilidad aumentada (> 15 mmHg) presentaban también un mayor grosor de la íntima carotídea⁶⁴.

De la misma manera, la variabilidad aumentada de la PAS diurna parece asociarse con la demencia vascular de tipo Binswanger y con la presencia de infartos cerebrales lacunares. Cuando se comparan los resultados de la MAPA en pacientes con demencia de este tipo con los de aquellos que presentan demencia multi-lacunar, con enfermos con un infarto lacunar único y

con sujetos normales sin enfermedad neurológica, se observó que la variabilidad de la presión arterial está aumentada en todos los pacientes neurológicos que recibían tratamiento hipotensor respecto a los controles. Sin embargo, en los enfermos no tratados, la única asociación detectable ocurre entre variabilidad de la PAS diurna y la demencia tipo Binswanger⁶⁵.

El efecto de la hipertensión de bata blanca sobre la variabilidad global de la presión arterial no está definido. Por un lado, la comparación de 58 pacientes con hipertensión de bata blanca con un grupo similar de hipertensos no ofreció diferencias respecto al índice de variabilidad medido en 24 h con una programación variable (10 min en el período diurno y de 15 a 30 en el período nocturno)⁶⁸. Por el contrario, comparando la media de las desviaciones típicas en el período diurno (con mediciones programadas cada 15 min) se ha encontrado en los hipertensos un ligero aumento de la variabilidad de la PAS, pero no de la PAD, respecto a los controles normotensos. El mismo estudio no halló diferencias en los descensos nocturnos de la presión arterial y sólo una ligera diferencia significativa en el rango de la PAD⁶⁹.

La comprensión de toda esta experiencia acumulada merece una recapitulación final para intentar extraer una conclusión de los datos conocidos. Si se evalúa de forma global la lesión sobre los diversos órganos diana producida por la HTA, la mayor parte de los estudios disponibles demuestra que una variabilidad aumentada significa un riesgo cardiovascular mayor, tanto cuando se utiliza registro invasivo como cuando se ha utilizado MAPA. Aquí habría que valorar de forma más importante el resultado positivo de los escasos estudios de seguimiento disponibles^{26,59}.

Cuando se examina la evidencia recogida sobre cada uno de los órganos diana que pueden ser lesionados por la HTA la experiencia no es homogénea. Prácticamente no hay datos definitivos sobre lesión hipertensiva renal. Existen datos, en pequeña cantidad, que sugieren con claridad una relación entre lesión cerebral (o de los vasos cerebrales) y variabilidad aumentada de la presión arterial^{59,64,65}.

Sin embargo, en cuanto hace referencia a patología cardíaca, los resultados de los diversos estudios precisan una reflexión cuidadosa. Considerando sólo aquellos estudios en los que se valoró la masa cardíaca con ecocardiografía, los resultados son contradictorios, apoyando unos la existencia de esta relación^{56,58,59}, y negándola otros⁶⁰⁻⁶³. La comparación entre los estudios realizados con registro invasivo son divergentes, pero uno de los estudios se realizó con seguimiento de los pacientes y, además, incluye mayor número de enfermos que el otro. De los estudios realizados con MAPA, la situación es similar, puesto que el único estudio en el que se realizó seguimiento de los pacientes y repetición de la MAPA refiere también esta correlación variabilidad-hipertrofia del ventrículo izquierdo⁵⁹; sin embargo,

el estudio que incluyó a un mayor número de pacientes no halló ninguna relación entre ambas variables⁶⁰.

La variabilidad de la presión arterial parece estar relacionada con la lesión de órganos diana inducida por la hipertensión arterial. Su efecto específico sobre el crecimiento de la masa del ventrículo izquierdo, aunque probable, no está definitivamente demostrado. La valoración de la variabilidad de los enfermos que presentan lesión orgánica debería ser una de las exploraciones habituales en este tipo de enfermos, especialmente ahora que se dispone de forma prácticamente universal de MAPA en la mayor parte de los centros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parati G, Tortoroci E, Santucci C, Di Rienzo M, Mancia G. Variabilidad de la presión arterial: mecanismos, importancia fisiopatológica e significado clínico. *Hipertens Prev Cardiovasc* 1997; 4: 20-35.
2. Serratoso Fernández L, Fernández Vaquero A. Arterial hypertension and exercise. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50 (Supl 4): 24-32.
3. Rawles JM, Webster J, Petrie IJ. Linear cardiac output in borderline and sustained hypertension. *J Hypertens* 1989; 7: 63-68.
4. Clement Di, De Pue N, Jordaens IJ, Packet L. Adrenergic and vagal influences on blood pressure variability. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 159-166.
5. Dornhorst AC, Howard P, Leathart GL. Respiratory variations in blood pressure. *Circulation* 1952; 6: 553-558.
6. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
7. Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 1973; 32: 564-576.
8. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al. Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. *Clin Sci* 1980; 59 (Supl): 401S-404S.
9. Puddey IB, Jenner DA, Beilin LJ, Vandogen R. Alcohol consumption, age and personality characteristics as important determinants of within-subject variability in blood pressure. *J Hypertens* 1988; 6 (Supl 4): S617-S619.
10. Contrada JR, Krantz DS. Stress, reactivity, and type A behavior: current status and future directions. *Ann Behav Med* 1988; 10: 64-70.
11. Mann S, Millar-Craig MW, Altman DG, Raftery EB, Hunyor SN. Blood pressure variability in health, hypertension and autonomic failure. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 187-194.
12. Pickering TG, Gary DJ. Ambulatory blood pressure and prognosis. *J Hypertens* 1994; 12 (Supl 8): S29-S33.
13. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power of spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178.
14. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995; 25: 1.276-1.286.
15. Floras JS, Hassan O, Vann Jones J, Osikowska BA, Sever PS, Sleight P. Factors influencing blood pressure and heart rate variability in hypertensive humans. *Hypertension* 1988; 11: 273-281.
16. Watson RDS, Stallard TJS, Flinn RM, Littler WA. Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980; 2: 333-341.

17. Mancia G, Bertinieri G, Cavallazi A, Di Rienzo M, Parati G, Pomidossi G et al. Mechanisms of blood pressure variability in man. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 167-178.
18. Sommers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.
19. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings 1983; 53: 96-104.
20. Van Der Meiracker AJ, Man in't Veld AJ, Ritsema van Eck HJ, Wenting GH, Schalekamp MDH. Determinant of short-term blood pressure variability. Effects of bed rest and sensory deprivation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 22-26.
21. Robles NR. Variabilidad de la presión arterial. Concepto y significado. *Hipertensión* 1997; 14: 335-344.
22. Munakata M, Aihara A, Imai Y, Abe K, Yoshinaga K. Decreased blood pressure variability at rest in patients with primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1998; 11: 828-838.
23. Sokolow M, Wedegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34: 279-298.
24. Parati G, Di Rienzo M, Omboni S, Castiglioni P, Frattola A, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure recordings. *Am J Hypertens* 1993; 6: 188S-193S.
25. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24 hour average blood pressure. *Hypertension* 1983; 5: 264-269.
26. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1.133-1.137.
27. Mancia G, Zanchetti A. Blood pressure variability. En: Zanchetti A, Tasazi R, editores. *Pathophysiology of hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1986; 125-152.
28. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 93-98.
29. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
30. O'Brien E, Arkins N, O'Malley K. Defining normal ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1993; 6: 201S-206S.
31. Richardson DW, Honour AJ, Goodman AC. Changes in arterial pressure during sleep in man. *Hypertension* 1968; 16: 62-78.
32. Littler WA, West MJ, Honour AJ, Sleight P. The variability of arterial pressure. *Am Heart J* 1978; 95: 180-186.
33. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Golfrank F. Changes in respirations, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 1964; 19: 417-422.
34. Littler WA, Honour AJ, Carter RD, Sleight P. Sleep and blood pressure. *Br Med J* 1975; 3: 346-348.
35. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982; 247: 992-996.
36. Messerli FH, Glade LB, Ventura HO, Dreslinski GR, Suárez DH, MacPhee AA 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.
37. Verdecchia P, Gotteschi C, Benemio G, Boldrini F, Guerreri M, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
38. James GD, Toledano T, Datz G, Pickering TG. Factors influencing the awake-sleep difference in ambulatory blood pressure: main effects and sex differences. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 821-826.
39. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
40. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacleto M et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1.855-1.860.
41. Rizzoni D, Mueisan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992; 5: 180-186.
42. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 67: 1.307-1.311.
43. Schmieder RE, Rockstroh JK, Apfelbacher F, Schulze B, Messerli FH. Gender-specific adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1.160-1.166.
44. Shimada K, Kawamoto A, Matsuyabashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-878.
45. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive subjects: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
46. Redón J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens* 1994; 12: 947-953.
47. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgheri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 23-29.
48. Equiluz-Bruck S, Schnak C, Kopp HP, Scherthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1.139-1.143.
49. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C et al. Night-time blood pressure and progression of renal insufficiency. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 1994; 3: 39-44.
50. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 683-692.
51. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Constantini F, Romano F, Schiavone C et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 511-518.
52. Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, McLeay RA, Watson RD, Littler WA. Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1982; 1: 467-470.
53. Ramírez AJ, Castiglioni P, Waissman P, Risk M, Parati G, Di Rienzo M et al. Relationship of non-invasive finger blood pressure means and variability to left ventricular mass in essential hypertension [resumen]. *J Hypertens* 1997; 15 (Supl 4): 19.
54. Pessina AC, Palatini P, Sperti G, Cordone L, Liberdoni M, Mos L et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens (A)* 1985; 7: 267-278.
55. Veerman DP, De Block K, Van Montfrans GA. Relationship of steady state and ambulatory blood pressure variability to left ventricular mass and urinary albumin excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 455-460.
56. Colivicchi F, Guerrera C, Melina G, Bevilacqua E, Melina D. Ambulatory blood pressure and cardiac rhythm disturbances in elderly hypertensives: relation to left ventricular mass and filling pattern. *Age Ageing* 1996; 25: 155-158.
57. Melina G, Colivicchi F, Bevilacqua A, Magnanini S, Melina D. Blood pressure variations, hemorheological determinants, and platelet aggregation in hypertensive patients with unstable angina. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 1.145-1.156.
58. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacleto M et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1.855-1.860.

59. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1: 3-11.
60. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Lack of association between blood pressure variability and left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 515-522.
61. Drayer JI, Webre MA, De Young JL. BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143: 90-92.
62. Gosse P, Roudaut R, Reynaud P, Jullien E, Dallochio M. Relationship between left ventricular mass and noninvasive monitoring of blood pressure. *Am J Hypertens* 1989; 2: 631-633.
63. Mouloupoulos SD, Stamatelopoulos SF, Zakopoulos NA, Toumanidis ST, Nanas SN, Papadakis JA et al. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate variations on left ventricular hypertrophy and dilatation in essential hypertension. *Am Heart J* 1990; 119: 1.147-1.152.
64. Sander D, Klingelhofer J. Diurnal systolic blood pressure variability is the strongest predictor of early carotid atherosclerosis. *Neurology* 1996; 47: 500-507.
65. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1991; 22: 603-608.
66. Siche JP, Herpin D, Asmar RG, Chamontin B, Comparat V, Gressin V et al. Non-invasive ambulatory blood pressure variability and cardiac baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 1995; 13: 1.654-1.659.
67. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical reappraisal. *Hypertension* 1995; 25: 1.276-1.286.
68. Prattichizzo FA, Galetta F. White-coat normotension and blood pressure variability. *Angiology* 1996; 663-668.
69. Weber MA, Neutel JM, Smith DHG, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2.291-2.298.