

# Comportamiento del descenso nocturno de la presión arterial tras la supresión controlada de la medicación antihipertensiva

F. Villalba Alcalá<sup>a</sup>, A. Espino Montoro<sup>b</sup>, C. Álvarez Lacayo<sup>c</sup>, A. Cayuela Domínguez<sup>d</sup>, M.C. González Fernández<sup>e</sup>  
 y JM. López Chozas<sup>b</sup>

**Objetivo.** Los pacientes con hipertensión arterial (HTA) que no presentan un descenso nocturno de la presión arterial (PA) suelen tener un mayor grado de afección de órganos diana debido a la hipertensión mantenida. En nuestro trabajo analizamos, mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), la prevalencia de la condición *dipper* de los pacientes con HTA de grados 1 y 2 tras la supresión controlada de la medicación antihipertensiva, así como la magnitud del efecto de bata blanca (objeto de otro estudio).

**Diseño.** Estudio cuasiexperimental y descriptivo.

**Emplazamiento.** Atención primaria. Centro de salud urbano.

**Participantes mediciones y resultados.**

Se realizaron estudios de MAPA a 70 hipertensos esenciales con buen control de la PA después de tratamiento farmacológico antes de suspender la medicación antihipertensiva (1.<sup>a</sup> fase) y a las 4 semanas de abandonar el tratamiento (2.<sup>a</sup> fase), programándose dos períodos, diurno y nocturno.

**Resultados.** De los 70 pacientes hipertensos, 18 (26%) no llegaron a realizarse la segunda MAPA, ya que tras la retirada de la medicación presentaron valores inaceptables de PA que obligaron a reintroducir los fármacos antihipertensivos.

El 79% de los pacientes hipertensos eran *dipper* tras la primera monitorización, y tras la supresión de la medicación antihipertensiva el 83% continuaba siendo *dipper*. En función del sexo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al descenso nocturno de la PA en ambos períodos. Finalmente, el 75% y el 11,5% de los pacientes fueron *dipper* y *non-dipper*, respectivamente, en las 2 fases sólo un 13,5% de los pacientes cambió su condición.

**Conclusiones.** La retirada de la medicación antihipertensiva en pacientes con hipertensión de grados 1 y 2 bien controlados no modifica de manera significativa la prevalencia de pacientes con descensos nocturnos de la PA.

**Palabras clave:** Monitorización ambulatoria de presión arterial. *Dipper*. Antihipertensivos.

## BEHAVIOR OF THE NIGHT DECREASE OF ARTERIAL PRESSURE AFTER SUPPRESSION CONTROLLED OF THE ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION

**Objective.** The patients with hypertension who do not present a night decrease of the arterial pressure are a bigger degree of target organ damage due to the supported hypertension. In our work we analyzed after ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) the prevalence of the condition dipper of the patients with hypertension of degree 1 and/or 2 after the suppression controlled of the antihypertensive medication; as well as the magnitude of the effect of white coat (object of another study).

**Design.** Almost experimental study and descriptive.

**Setting.** Primary care. Urban health centre.

**Participants measurements and results.** Studies of ABPM were realized in 70 essential hypertense patients with good control of the arterial pressure after pharmacological treatment before suspending the antihypertensive medication (1 phase) and to the 4 weeks of leaving the treatment (2 phase), two periods being programmed: diurnal and night.

**Results.** Of all 70 hypertense patients, 18 (26%) did not manage to carry out 2 ABPM since after the retreat of the medication there presented blood pressure unacceptable values that forced to re-introduce the medicaments. The 79% of the hypertense patients were dipper after the 1 monitoring and that after the suppression of the antihypertensive medication, 83% was continuing being dipper. Depending on the gender there were no statistically significant differences as for the night decrease of the arterial pressure in both periods. Finally, 75% and 11.5% of the patients were dippers or not dippers, respectively, in both phases and only 13.5% of the patients it changed its condition.

**Conclusions.** The retreat of the medication in hypertense of degree 1 and/or 2 well controlled does not modify the patients' percentage with night decreases of the blood pressure.

**Key words:** Ambulatory blood pressure monitoring. Dipper. Antihypertensive pharmacys.

<sup>a</sup>Doctor en Medicina. Médico de Familia. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital de La Merced. Osuna (Sevilla). España.

<sup>b</sup>Doctor en Medicina. Servicio de Medicina Interna. Hospital de La Merced. Osuna (Sevilla). España.

<sup>c</sup>Biólogo. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital de La Merced. Osuna (Sevilla). España.

<sup>d</sup>Epidemiólogo. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

<sup>e</sup>Técnica de la Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital de La Merced. Osuna (Sevilla). España.

Correspondencia:  
 Francisco Villalba Alcalá.  
 C/ San Benito, 7, Casa A 2.º B.  
 41018 Sevilla. España.  
 Correo electrónico:  
 frannvillalba81@hotmail.com

Manuscrito recibido el 25 de septiembre de 2002.  
 Manuscrito aceptado para su publicación el 6 de noviembre de 2002.

## Introducción

Con la llegada de los aparatos de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), se ha podido profundizar en el conocimiento de la variación de la presión arterial (PA) y valorar su importancia clínica en relación con la morbimortalidad cardiovascular. Algunos estudios han podido confirmar el hecho de que la afección de los órganos diana es menor entre los sujetos con menor variabilidad, tanto a largo como a corto plazo, y estos resultados apoyan el hecho de que cuanto mayor es el número de presiones que se toman, mayor es la correlación con la afección cardiovascular, que es un excelente predictor del porvenir del paciente. La variabilidad de la PA es, por tanto, también un importante determinante de la gravedad de la hipertensión arterial (HTA)<sup>1</sup>.

Se considera descendedor durante el sueño (*dipper*, en inglés) a los sujetos que presentan una disminución  $\geq 10\%$  de la PA sistólica (PAS) y/o PA diastólica (PAD) del período de actividad respecto al de sueño<sup>2</sup>.

Varios estudios prospectivos han demostrado que los sujetos cuya PA no desciende durante la noche (sujetos sin caída o *non-dipper*) tienen un mayor riesgo cardiovascular que los que tienen caídas nocturnas (sujetos *dipper*)<sup>2-7</sup>.

Entre los sujetos con PA ambulatorias anormalmente altas, el riesgo cardiovascular parece estar inversamente relacionado con las diferencias día-noche en la PA y directamente asociado con la presión de pulso (diferencia entre PAS y PAD) ambulatoria<sup>8</sup>.

La siesta también induce descensos de la PA similares a los del sueño nocturno (fig. 1). Los cambios de PA durante el día se relacionan con el ciclo sueño/vigilia/actividad, mientras que los de la frecuencia cardíaca parecen más dependientes de ritmos biológicos intrínsecos<sup>9</sup>.

Por otro lado, la determinación de la PA nocturna parece ser un buen marcador de riesgo renal, ya que se ha descrito frecuentemente un patrón *non-dipper* en varias enfermedades renales y tras el empeoramiento de la función renal. La MAPA puede ayudar a clarificar si valores más altos de PA nocturna y el patrón *non-dipper* son causa o consecuencia de la enfermedad renal<sup>10</sup>.

Por tanto, la evaluación de la PA nocturna parece ser una importante herramienta en el manejo de pacientes con riesgo para el desarrollo de HTA relacionada con la enfermedad renal o con HTA ya establecida.

El presente estudio, realizado en un centro de salud urbano, se propone evaluar el comportamiento de la caída nocturna de la PA en una muestra de pacientes con HTA esencial de grados 1 y 2 bien controlados con medicación antihipertensiva y tras la supresión de dicha medicación.

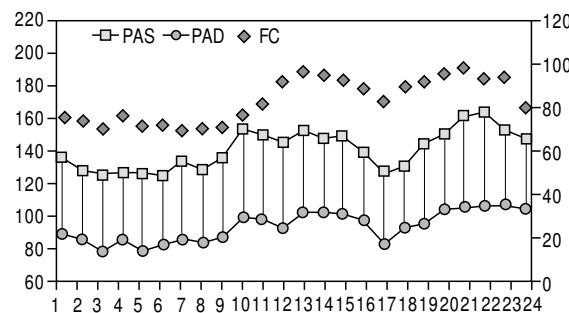


FIGURA  
1

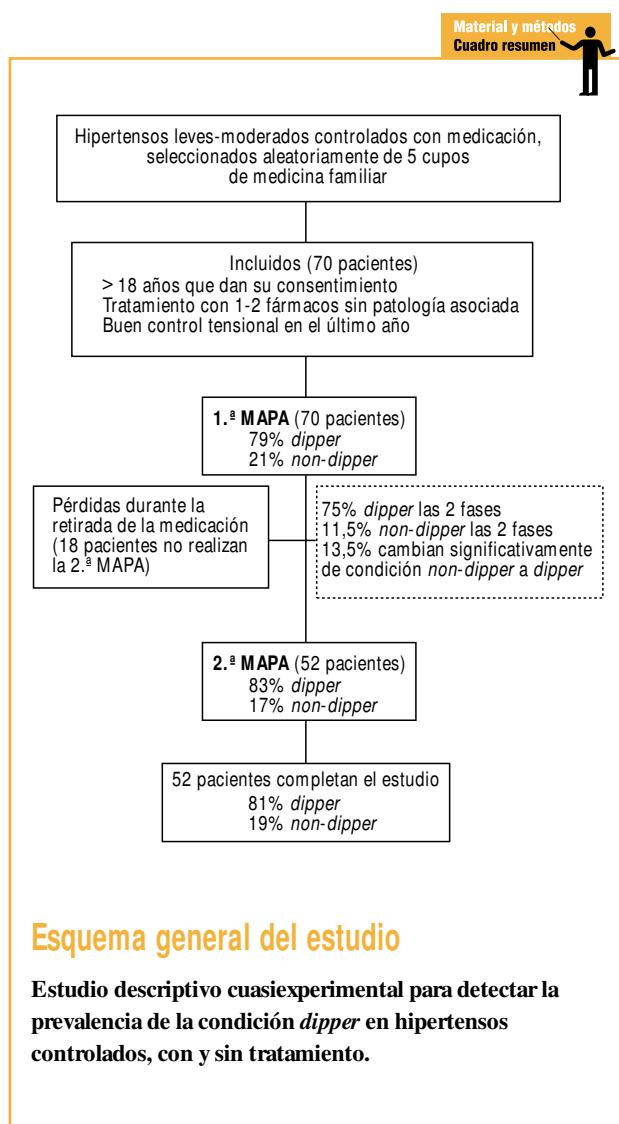
## Material y métodos

### Sujetos

Se seleccionaron de forma aleatoria simple y prospectiva a 70 pacientes diagnosticados de HTA procedentes del Centro de Salud Universitario San Pablo de Sevilla entre los años 1997 y 2000, que cumplieran los siguientes requisitos:

- HTA esencial ligera o moderada (grados 1 y 2 de la clasificación del JNC VI<sup>11</sup>), y sin signos ni síntomas de repercusión viscerale (fase I de la clasificación de la OMS<sup>12</sup>).
- Edad superior a 18 años.
- Haber recibido de forma continua y desde al menos un año antes tratamiento farmacológico antihipertensivo con 1 o 2 fármacos como máximo.
- Tener un buen control de su PA en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio (medias de PAS y PAD tomadas en consulta  $\leq 140$  y 90 mmHg, respectivamente).
- No presentar arritmias, procesos crónicos o debilitantes descompensados y limitaciones físicas o psíquicas para la práctica de una MAPA.
- Consentimiento informado por escrito de los pacientes para entrar en el estudio.

Con el objetivo de descartar afección de órganos diana y/o HTA secundaria se realizó una historia clínica detallada, incluida la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados (alcohol, índice de masa corporal y tabaco) y analítica general incluido hemograma, bioquímica con perfil lipídico e iones y orina elemental con sedimento junto con radiografía de tórax, electrocardiograma y fondo de ojo. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran sufrido complicaciones documentadas atribuibles a la HTA (accidente vascular cerebral, angina de pecho o infarto de miocardio). Se comprobó el registro de PA (al menos 6 tomas en el último año) para confirmar el buen control de su PA después de tratamiento farmacológico. Las condiciones de medición de la PA fueron las recomendadas por los diferentes consensos y organismos internacionales<sup>11-13</sup>.



### Métodos

El diseño del estudio es cuasiexperimental con un período antes (buen control de la PA después de tratamiento farmacológico) y un período después (tras la supresión del fármaco). A todos los pacientes incluidos en el estudio se les practicaron dos MAPA de 24 h y en jornada de actividad habitual. La primera MAPA se realizó al inicio (1.<sup>a</sup> fase) cuando el paciente tomaba la medicación antihipertensiva habitual, y la segunda MAPA (2.<sup>a</sup> fase) tras 4 semanas de retirada de los fármacos antihipertensivos, programándose dos períodos, diurno y nocturno.

Para la realización de ambas MAPA se empleó un sistema de monitorización modelo SpaceLabs 90207 que media por método oscilométrico y que había sido previamente validado<sup>14-16</sup>.

El monitor se programó para obtener medidas de PA y frecuencia cardíaca cada 20 min entre las 8:00 y las 23:59 h y cada 30 min entre las 0:00 y las 7:59 h. Esta programación se realizó atendiendo a las recomendaciones del comité científico<sup>17</sup>, que considera que el intervalo de registro tendría que ser cada 15-30 min durante el día y cada 20-30 min durante la noche.

Varios grupos de trabajo<sup>18-20</sup> recomiendan también esta cadencia como idónea para no interferir con la actividad diaria del sujeto, y en el período nocturno para no interferir excesivamente con el sueño.

Para su calibración se realizaron de forma alternativa tres tomas con esfigmomanómetro de mercurio y tres con el monitor, en el mismo brazo y con el individuo sentado. Se consideró válida una diferencia de las medias de PAS y PAD con ambos métodos de  $\pm 5 \text{ mmHg}$ <sup>21</sup>, y en caso de no cumplirse dicha diferencia se repetía la calibración al día siguiente, cuando se retiraba el monitor. Cada individuo fue instruido sobre los siguientes aspectos<sup>18</sup>:

- Realizar su actividad habitual el día de la monitorización, evitando tan sólo la práctica de actividades deportivas.
- Permanecer quieto, con el brazo en posición relajada, cada vez que se producía el inflado del manguito para una lectura.
- Anotar en una hoja que se les proporcionaba al respecto la hora, su posición y la actividad que realizaba en el momento de cada toma (siesta, acostarse, despertar, número de veces que le ha despertado durante su período de sueño, etc.).

La eliminación de las lecturas erróneas se llevó a cabo de forma automática por el software del sistema (PAS  $> 260$  o  $< 70 \text{ mmHg}$  y PAD  $> 150$  o  $< 40 \text{ mmHg}$ ; presión de pulso  $> 150$  o  $< 20 \text{ mmHg}$  y frecuencia cardíaca  $> 200$  o  $< 20 \text{lpm}$ ). Mediante visualización del listado completo de lecturas se excluyó del análisis de forma manual aquellas que suponían un aumento o disminución inconsistente de PAS o PAD (más de un 30% respecto a la lectura previa y/o posterior). Se consideraron técnicamente válidos los registros con un mínimo de 50 lecturas en total (aproximadamente el 80% del total teórico en 24 h) y al menos una lectura por hora durante el período de vigilia.

### Análisis estadístico

Se considera a un paciente como *dipper* o con descenso nocturno de la PA cuando existe un descenso  $\geq 10\%$  de la PAS y/o PAD de actividad respecto con la del sueño.

La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de ji cuadrado y del test de McNemar. En ambos casos se estableció un nivel de significación del 5%.

Para el análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico SPSS- versión 10.

### Resultados

Los fármacos antihipertensivos utilizados por los 70 pacientes hipertensos esenciales de grados 1 y 2 que participaron en el estudio se distribuían porcentualmente de la siguiente forma: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, 33%; diuréticos, 26%; antagonistas del calcio, 20%; bloqueadores beta, 16% y bloqueadores alfa, 5%. La mayoría de los pacientes estaba bajo tratamiento con un solo fármaco y sólo 6 pacientes tenían asociación de 2 fármacos (por tanto, los porcentajes referidos se hacen en relación con 76 tratamientos).

La edad media de los sujetos estudiados fue de 60,1 años  $\pm 10,3$  (el más joven tenía 32 y el mayor 80 años). Por sexos, la media de las mujeres era de  $59,4 \pm 9,6$  y de los varones de  $61,4 \pm 11,6$ .

**TABLA 1** Número de pacientes en función del comportamiento del descenso nocturno de la presión arterial y según el sexo durante la 1.ª fase del estudio

Sexo/condición	Dipper	Non-dipper	Total
Mujer	35	12	47
Varón	20	3	23
Total	55 (79%)	15 (21%)	70 (100%)

#### Primera fase

De los 70 pacientes a los que se les realizó la MAPA en la 1.ª fase, 55 (79%) eran *dipper* y 15 (21%) *non dipper* (tabla 1).

Según el género, en nuestro estudio había 47 mujeres y 23 varones. Tras los resultados de la 1.ª monitorización, el 74,5% de las mujeres se pueden considerar por sus resultados de la MAPA como *dipper*, mientras que los varones con descenso nocturno de la PA eran del 87% (tabla 1). A pesar de ello, no observamos diferencias significativas en cuanto al comportamiento nocturno de la PA entre ambos sexos en esta fase ( $\chi^2$  cuadrado = 0,78;  $p$  = 0,38).

#### Segunda fase

De los 70 pacientes hipertensos que participaron en la 1.ª fase, 18 (26%) no llegaron a realizar la 2.ª MAPA, ya que tras la retirada de la medicación presentaron valores inaceptables de PA que obligaron a reintroducir los fármacos antihipertensivos y, por tanto, a salir del estudio. De los 52 pacientes que completaron el estudio, y tras la 2.ª MAPA, continuaba siendo *dipper* el 83% de los casos y, por tanto, el 17% era *non-dipper* (tabla 2), y de ellos, 34 eran mujeres y 18 varones. El 79% de las mujeres hipertensas se puede considerar como *dipper* según el 2.º registro MAPA, mientras que los varones son *dipper* en un 89% de los casos (tabla 2). Tampoco observamos diferencias significativas en cuanto a la condición *dipper* y *non-dipper* entre ambos sexos en la 2.ª fase ( $\chi^2$  cuadrado = 0,22;  $p$  = 0,64).

Se analizó la respuesta descendedora nocturna de la PA en los 52 pacientes que completaron el estudio en ambas fases, que se describe en la tabla 3.

Observamos cómo 39 de 42 pacientes hipertensos esenciales (93%) cuya condición era de ser *dipper* en la 1.ª fase continúa siéndolo en la 2.ª fase, y que 3 de 42 pacientes hipertensos *dipper* (7%) en la 1.ª fase cambia de condición a *non-dipper* en la 2.ª fase.

Si analizamos a los pacientes *non-dipper* de la 1.ª fase observamos cómo 6 de 10 pacientes hipertensos *non-dipper* (60%) de la 1.ª fase continúan bajo la misma condición en la 2.ª fase, mientras que 4 de 10 pacientes *non-dipper* (40%) cambian su comportamiento a *dipper* en la 2.ª fase (tabla 3). Este mayor porcentaje de cambio entre pacientes hipertensos *non-dipper* a *dipper* tras el 2.º registro MAPA en comparación con el previo de *dipper* frente a *non-dipper* fue estadísticamente significativo ( $\chi^2$  cuadrado = 15,46;  $p$  = 0,001).

**TABLA 2** Número de pacientes en función del comportamiento del descenso nocturno de la presión arterial y según el sexo durante la 2.ª fase del estudio

Sexo/condición	Dipper	Non-dipper	Total
Mujer	27	7	34
Varón	16	2	18
Total	43 (83%)	9 (17%)	52 (100%)

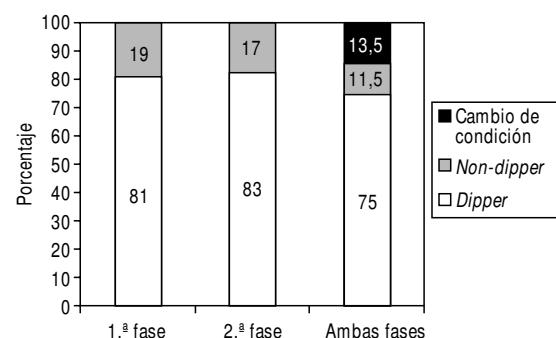
**TABLA 3** Número de pacientes que completaron el estudio según el comportamiento del descenso nocturno de la presión arterial y la fase del estudio

2.ª fase	1.ª fase		Total
	Dipper	Non-dipper	
Dipper	39	4	43
Non-dipper	3	6	9
	42	10	52

En resumen, un 81% de los pacientes hipertensos fueron *dipper* en la 1.ª fase y un 83% en la 2.ª fase, esto nos permite afirmar que la medicación antihipertensiva no modula la prevalencia en cuanto al descenso nocturno de la PA en nuestros pacientes hipertensos tras suprimir el fármaco. El análisis completo de ambas fases demuestra que el 75% de los pacientes fue *dipper*, un 11,5% fue *non-dipper* y sólo 7 pacientes (13,5%) van a cambiar su comportamiento, bien *dipper* o *non-dipper*, tras la realización de los 2 registros (fig. 2).

## Discusión

El presente estudio realizado en pacientes con HTA esencial y con buen control de las cifras tensionales analiza el



**FIGURA 2**



## Lo conocido sobre el tema

- En el campo de la PA se considera descendedor durante el sueño (*dipper*, en inglés) al sujeto que presenta una disminución mayor o igual al 10% de la PAS y/o PAD del período de actividad respecto al de sueño.
- La MAPA es útil para la valoración de la condición *dipper* de los pacientes.
- Los cambios de PA durante el día se relacionan con el ciclo sueño/vigilia/actividad; por tanto, la condición *dipper* de los pacientes podría modificarse con las repeticiones de la MAPA.

## Qué aporta este estudio

- Se somete a una muestra de pacientes hipertensos a la realización de 2 MAPA (con y sin tratamiento antihipertensivo) y se analiza la condición *dipper* en cada una de ellas.
- Un porcentaje significativo de pacientes cambia de la condición *non-dipper* a *dipper* al realizar la segunda MAPA.
- El 81% de los pacientes hipertensos esenciales de grados 1 y 2, con buen control de sus cifras tensionales después de tratamiento antihipertensivo, presenta descensos nocturnos significativos de la PA (*dipper*); la supresión de dicha medicación no modifica de manera significativa el porcentaje de pacientes *dipper*.

diferente comportamiento del descenso nocturno de la PA tras la supresión de los fármacos antihipertensivos. Para ello utilizamos 2 registros MAPA (antes [1.<sup>a</sup> fase] y después de suprimir la medicación [2.<sup>a</sup> fase]), y observamos cómo la prevalencia de la condición *dipper* de los pacientes con HTA era del 79% en la 1.<sup>a</sup> fase (el 75% de las mujeres y el 85% de los varones) y del 83% (el 79% de las mujeres y el 89% de los varones) en la 2.<sup>a</sup> fase.

En nuestro trabajo, existe una tendencia a un incremento en el porcentaje de pacientes con descenso nocturno de la PA entre la 1.<sup>a</sup> y la 2.<sup>a</sup> fase, así como un mayor porcentaje de *dipper* entre los varones. Dicho efecto se evidencia también en el trabajo de Marín Ballvé<sup>22</sup>, donde existe un mayor porcentaje de descenso nocturno sistólico y diastólico en pacientes hipertensos no tratados respecto a los tratados (el 12% frente al 10% para el porcentaje de descenso sistólico y el 18% frente al 13% para el porcentaje de descenso diastólico). Sin embargo, el diseño de ambos estudios es

diferente, ya que el nuestro es cuasiexperimental, mientras que el de Marín Ballvé es caso-control.

De los 70 pacientes hipertensos estudiados, un 26% no llegó a finalizar el estudio, ya que tras la retirada de la medicación presentaron cifras elevadas de PA que obligaron a reintroducir los fármacos antihipertensivos. Este porcentaje era esperado, debido a que realizamos un período de lavado de 4 semanas de duración en pacientes con HTA de grados 1 y 2.

Según nuestros resultados, y después de analizar los dos registros MAPA, el 75% de los pacientes fue *dipper*. Marín Ballvé<sup>22</sup> encuentra porcentajes (72% de *dipper*) similares a los nuestros cuando analiza los descensos nocturnos de PA en 130 pacientes hipertensos, aunque eran pacientes con afeción de órganos diana en un alto porcentaje de casos (52%). Demostrar en nuestro estudio que existía un porcentaje significativo de pacientes que cambiaban de la condición *non dipper* a *dipper* tras la 2.<sup>a</sup> fase podía ser debido al hecho de que el paciente no conseguía un descanso nocturno adecuado, por la reacción de alerta e inquietud de tener colocado un aparato extraño, y por lo tanto no presentar el normal descenso nocturno de PA. Este efecto se puede minimizar cuando se coloca por segunda vez el aparato. Además, en nuestro estudio seguimos las guías de varios grupos de trabajo<sup>18-20</sup>, donde recomiendan una programación del monitor para no interferir con la actividad diaria del sujeto ni con el sueño.

En la 1.<sup>a</sup> fase había un 19% de *non-dipper* mientras que en la 2.<sup>a</sup> fase existía un 17% de no descendores nocturnos de la PA (fig. 1). Estos resultados son corroborados por Rossenky<sup>23</sup> y Gatzka<sup>24</sup> en sujetos normales e hipertensos esenciales.

De forma global, el 11,5% de los pacientes hipertensos en nuestro estudio fue *non-dipper*. Estos porcentajes contrastan con los encontrados por Omboni et al<sup>25</sup>, quienes encuentran que el 35-40% de los hipertensos con o sin tratamiento llega a ser *dipper* si no lo era, y viceversa. Estos resultados controvertidos pueden ser debidos a que Omboni et al eligieron un período protocolizado para asignar los períodos del día: 06-24 h, período diurno y 24-06 h, período nocturno, mientras que nosotros hicimos la asignación atendiendo al diario llenado por el paciente, y la metodología que se empleó en el estudio de Omboni fue contrapuesta a la nuestra, ya que ellos, después de 4 semanas de período de lavado pretratamiento realizan la 1.<sup>a</sup> MAPA y luego realizan un período largo de 3 y 12 meses de tratamiento con lisinopril o con lisinopril más hidroclorotriacida, obteniendo una reproducibilidad baja de la condición *dipper* al realizar la 2.<sup>a</sup> MAPA.

Aunque algunos estudios demuestran cómo los fármacos diuréticos<sup>26</sup> pueden influir en el ritmo circadiano de la PA, dicho efecto no lo hemos podido demostrar en el presente estudio, ya que ningún grupo terapéutico moduló un comportamiento diferente sobre el descenso nocturno de la PA. A pesar de ello, de nuestro estudio no se pueden ex-

traer conclusiones en este sentido debido a la escasez de muestra en algunos grupos terapéuticos, por lo que podría ser deseable realizar un estudio con una muestra más amplia de pacientes analizando la condición *dipper*.

En resumen, el 81% de los pacientes hipertensos esenciales de grados 1 y 2, con buen control de sus cifras tensionales después de tratamiento antihipertensivo, presenta descensos nocturnos significativos de la PA; la supresión de dicha medicación antihipertensiva no modifica de manera significativa el porcentaje de pacientes con descensos nocturnos de la PA.

## Bibliografía

1. Maiques A, Ruilope LM. Controversias en hipertensión arterial. Madrid: Jarpyo, 1999; cap. 4: 41.
2. Mallion JM, Baguet JP, Siche JP, Tremel F, De Gaudemaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.
3. Pickering TG, O'Brien E. Second International Consensus meeting on twenty-four-hours ambulatory blood pressure measurement: Consensus and conclusions. *J Hypertens* 1991;9(Suppl 8): S2-S6.
4. Meredith PA, Perloff D, Mancia G, Pickering T. Blood Pressure Variability and Its Implications for Antihypertensive Therapy. *Blood Press* 1995;4:5-11.
5. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Porcellati C. Nocturnal pressure is the true pressure. *Blood Press Monit* 1996;1(Suppl 2):81-5.
6. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
7. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens* 1993;6:1-7.
8. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. Task Force III: Target- organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999;4:303-17.
9. Mayoral E, Iborra M, Lapetra J, Cayuela A, Santos JM, Iglesias P. Cambios circadianos de presión arterial y frecuencia cardíaca relacionados con la siesta: estudio mediante monitorización ambulatoria de presión arterial. *Aten Primaria* 1999;24(Supl 2):189.
10. Zaragozá MD, Oliver V, Forner MJ, Galindo J, Pons S, Redón J. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en las enfermedades renales. *Hipertensión* 1999;16:275-83.
11. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
12. 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. Guidelines Sub-Committee. *J Hypertens* 1993;11:905-18.
13. Public Policy Committee. American Society of Hypertension Recommendations for Clinical Blood Pressure Measurements. *Am J Hypertens* 1993;94:181-7.
14. O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *J Hypertens* 1991;9:573-4.
15. Mayoral E, Díez A, Lapetra J, Santos JM, García F, Rodríguez-Morillo A. Validación del sistema de monitorización ambulatoria de presión arterial modelo SpaceLabs 90207. *Med Clin* 1994;103:326-30.
16. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swiet M, Padfield PL, Altman DG, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 2):S43-S62.
17. Consensus Document on Non-Invasive Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 6):135-40.
18. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler W, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320:1128-34.
19. Mora-Macia J, Agraz Pamplona I, Ocon Pujadas J, Barceló P. Estudio del intervalo clínicamente útil para monitorizar la presión arterial ambulatoria. *Med Clin (Barc)* 1997;108:248-53.
20. O'Brien O, Pickering TG, Van Montfrans GA, Di Renzo M, Fagard R. Task Force I: Methodological aspects: Frequency of measurements. *Blood Press Monit* 1999;4:279-93.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Arch Intern Med* 1990;150:2270-80.
22. Marín Ballvé A, Cía Gómez P, Martínez-Berganza Asensio A, Bolldova Aguar R, Mozota Duarte J, Rivas Jiménez M, et al. Período de sueño individualizado frente a protocolizado en la MAPA. Su relación con el daño de órgano diana. *Hipertensión* 1997;14:151-6.
23. Rosansky SJ, Menachery SJ, Wagner CM, Jacksons K. The effect of sleep intervals on analysis of 24-h ambulatory blood pressure data. *AJH* 1995;8:672-5.
24. Gatzka ChD, Schmieder R. Improved classification of dippers by individualized analysis of ambulatory blood pressure profiles. *AJH* 1995;8:666-71.
25. Omboni P, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: Prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998;16:733-8.
26. Uzu T, Kimura G. Diuretics and Circadian Rhythm of Blood Pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000;2:273-8.