

El cumplimiento terapéutico con irbesartán. Influencia en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada

E. Márquez Contreras, J. J. Casado Martínez, M. Martínez Vázquez, J. P. Moreno García, B. Celotti Gómez y A. Fernández Ortega

Centro de Salud La Orden. Huelva.

Objetivo. Analizar la influencia del cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial (HTA), en la variabilidad de la presión arterial (PA) mediante monitorización ambulatoria (MAPA), tras tratamiento con irbesartán.

Ámbito. Atención Primaria.

Diseño. Estudio prospectivo.

Sujetos. Ciento un individuos con HTA leve-moderada cuya MAPA inicial presentó PA sistólica (PAS) y PA diastólica (PAD) medias diurnas > 140 y/o 90 mmHg.

Mediciones. Se realizó MAPA (Spacelabs 90207) al inicio y tras 8 semanas. Recibieron 2 visitas domiciliarias por sorpresa (4 y 8 semanas), con recuento de hipotensores y medición de PA. Se prescribió irbesartán 150 mg/día, duplicándose al mes si la PA no estaba controlada. Se calculó el índice de variabilidad (IV) = magnitud de la media de desviaciones estándar en cada parámetro (PAS, PAD, presión arterial media [PAM]) y cada período (global, diurno, nocturno). Se comparó el IV inicial y final según el porcentaje de cumplimiento (PC) por grupos: GA = PC < 80 %, GB = PC < 80 %-90 % y GC = PC > 90 % (PC = comprimidos presumiblemente consumidos/comprimidos que debiera haber consumido \times 100).

Resultados. Finalizaron 91 individuos (edad media: 55,6 (10) años) (n: GA = 20, GB = 20, GC = 51). El IV inicial y final del GC fue para PAS-24 horas y PAS-diurna de 14,6 (3) y 13 (3) ($p < 0,05$) y 13,5 (3) y 12,1 (3) ($p < 0,05$), respectivamente, con descensos significativos. Los IV de PAS, PAD y PAM por períodos y en GA, GB y resto del GC no presentó modificaciones significativas.

Conclusiones. La variabilidad de la PAS global y diurna disminuye significativamente al obtener un PC superior al 90 % en el tratamiento con irbesartán.

Palabras clave: MAPA, presión arterial, variabilidad de la presión arterial, cumplimiento terapéutico.

Therapeutic compliance with irbesartan influences variability of blood pressure in the treatment of light-moderate hypertension

Objective. To analyze the influence of therapeutic compliance of hypertension on the blood pressure (BP) variability by means of ambulatory monitoring (ABPM) after therapy with irbesartan.

Setting. Primary Care.

Design. Prospective study.

Subjects. One hundred individuals with light-severe hypertension whose initial ABPM had mean diurnal systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) values > 140 and/or 90 mmHg.

Measurements. ABPM (Spacelabs 90207) was performed at the beginning and the after 8 weeks. Subjects received two unexpected domiciliary visits (4 and 8 weeks) with count of blood pressure lowering drugs and measurement of BP. Irbesartan was prescribed 150 mg/daily, doubling the dose at one month if BP remained uncontrolled. The variability index (VI) was calculated = value of the mean of standard deviation for each parameters (SBP, DBP, mean blood pressure [MBP]) and each period (global, diurnal, nocturnal). The initial and final VI were compared according to the percentage of compliance (CP) by groups; GA = PC < 80 %, GB = PC < 80 %-90 %, and GC = PC > 90 % (PC = presumably consumed pills/pills that should have been consumed \times 100).

Results. Ninety-one individuals arrived at the end of the study (mean age: 55.6 (10) years) (n: GA = 20, GB = 20, GC = 51). The initial and final VI for GC for 24 h SBP and diurnal SBP 14.6 (3) and 13 (3) ($p < 0.05$) and 13.5 (3) and 12.1 (3) ($p < 0.05$), respectively, with significant decreases. The VI for SBP, DBP and MBP for periods and GA, GB and the remaining of GC did not show significant changes.

Conclusions. Variability of global and diurnal SAP significantly decreases when a PC higher than 90 % in treatment with irbesartan is obtained.

Key words: ABPM, blood pressure, blood pressure variability, therapeutic compliance.

Correspondencia:

E. Márquez Contreras.

Avda. Italia, 107, 5.º A.

21003 Huelva.

E-mail: emarquez@papps.org

Introducción

Las mediciones ocasionales de la presión arterial (PA) en la consulta o medición clínica

muestran gran variabilidad, dificultando por consiguiente el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial (HTA)¹. Esta variabilidad está suficientemente contrastada² y su análisis adquiere importancia en la práctica clínica³ al observarse que guarda relación con la aparición de complicaciones cardiovasculares⁴, de tal forma que a mayor variabilidad, mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular⁵⁻⁶; por tanto su estudio es relevante en la evaluación del paciente hipertenso⁷⁻⁸. Diversos estudios transversales⁹⁻¹¹ han demostrado la correlación entre la variabilidad de la PA y la afectación de órganos diana¹²; asimismo estudios longitudinales¹³⁻¹⁴ han aportado evidencias que sugieren que el aparato cardiovascular resulta más lesionado para los mismos niveles medios de PA cuanto mayor es su variabilidad. Frattola et al¹³ observaron que el grupo de pacientes con variabilidad elevada presentan más lesión orgánica que los del grupo con menor variabilidad, a pesar de que estos últimos tienen una PA media notablemente superior a los del primer grupo. Verdecchia et al¹⁴ confirman que la variabilidad de la PA se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares atribuibles a la HTA. La variabilidad a largo plazo viene definida como las oscilaciones de la PA que ocurren a lo largo de las 24 horas y habitualmente se mide mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA). Aunque el sistema de monitorización latido a latido (intraarterial) es el método ideal para su medición¹⁵, la MAPA durante 24 horas, con medidas de la PA a intervalos no superiores a 15 minutos durante el día y 30 durante la noche, nos permite obtener una estimación aproximada de este tipo de variabilidad a largo plazo.

El grado de control de la población hipertenso en España es bajo y oscila entre el 25%-30% de la población tratada^{16,17}. Diferentes autores opinan que dos son las causas fundamentales de estos hallazgos: por una parte, los errores en la prescripción e indicación del tratamiento farmacológico, y por otra, el bajo cumplimiento terapéutico^{18,19}. Para la consecución de un grado de control satisfactorio de la HTA es necesario obtener un nivel de cumplimiento del tratamiento farmacológico cercano al 76%²⁰.

El cumplimiento terapéutico puede definirse como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, tanto en hábitos o estilo de vida recomendados como en el propio tratamiento farmacológico prescrito²¹.

El efecto de los fármacos hipotensores sobre la variabilidad de la PA no ha sido suficientemente estudiado, aunque se teoriza que su efecto es mínimo^{22,23}. Sin embargo, no se conoce la influencia del cumplimiento en la variabilidad de

la PA y si un mejor cumplimiento se asociaría a una mayor influencia del hipotensor en dicha variabilidad.

El irbesartán es un nuevo fármaco hipotensor, activo oralmente, antagonista específico de los receptores AT1 de la angiotensina II, capaz de controlar la PA durante 24 horas, presentando una adecuada eficacia hipotensora y buena tolerabilidad^{24,25}, mejor incluso que otros fármacos hipotensores²⁶.

El objetivo del estudio fue analizar la influencia del cumplimiento terapéutico farmacológico con irbesartán, en la variabilidad de la PA medida mediante MAPA, en el tratamiento de la HTA esencial leve-moderada.

Material y métodos

Se diseñó un estudio prospectivo de 9 meses de duración, entre el 15 de febrero y 15 de noviembre de 1998, desarrollado en el Centro de Salud La Orden de Huelva y con un seguimiento de 8 semanas para cada hipertenso.

Se realizó un cálculo muestral²⁷ según la fórmula $N = ([t\alpha + t_2\beta]/d)^2 \times s_d^2$, donde: $s = 8$; $d = 4,8$; $Z\alpha = 2,576$, y $Z\beta = 1,282$. El tamaño muestral calculado fue de 101 individuos. Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes ambulatorios de ambos sexos, entre 18 y 70 años; b) individuos con HTA leve-moderada diagnosticada *de novo* y sin tratamiento para su HTA, en los que se solicita MAPA para destacar HTA de bata blanca. Tras la MAPA se consideraron individuos con HTA aquellos que presentaron cifras de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) medias superiores a 140 y/o 90 mmHg, respectivamente; c) pacientes que para el tratamiento farmacológico de su HTA estaba indicado el uso de hipotensores en monodosis, y d) pacientes que otorgaron su consentimiento.

Fueron criterios de exclusión los siguientes: a) necesidad de dos o más fármacos hipotensores para el control de su HTA; b) estar en seguimiento en otros centros por su HTA; c) HTA secundaria o maligna; d) embarazadas o lactantes; e) pacientes con incapacidades que pudieran interferir con el desarrollo del estudio; f) pacientes incluidos en otros estudios de investigación; g) pacientes que conviven con otra persona que toma el mismo hipotensor, y h) falta de validez de la MAPA por problemas técnicos (falta de lectura tensional cada hora durante 24 horas).

Fueron criterios de retirada los siguientes: a) el paciente decide no continuar en el estudio; b) el investigador considera que la salud del paciente se ve comprometida debido a la agravación de síntomas de la HTA, efectos adversos o enfermedades concomitantes, y c) falta de cola-

boración o incumplimiento del protocolo de estudio.

En el estudio participaron 5 investigadores. Se consensuó el protocolo y se realizaron controles de calidad del cuaderno de registro de datos y base de datos informática.

La metodología de las visitas fue la siguiente:

1) *Visita 1.* Esta visita fue realizada por el investigador principal. En ella se confirmaron los criterios clínicos de HTA *de novo*. El médico de familia de cada paciente comprobó la realización de los siguientes estudios para descartar una HTA secundaria: a) anamnesis; b) exploración física específica, con determinación de la PA en tres ocasiones, peso y talla; c) electrocardiograma (ECG); d) fondo de ojo, y e) analítica con glucemia, colesterol total, triglicéridos totales, c-HDL, c-LDL, ácido úrico, iones, creatinina y albuminuria.

Los individuos acudieron para la realización de la MAPA y para la confirmación diagnóstica antes de iniciar tratamiento farmacológico. Se les determinó la PA clínica en dos ocasiones y se comprobó, como medida de control, que la diferencia de esta medición con la primera medida obtenida mediante el monitor no difería en 10 mmHg. La PA clínica, previa a la MAPA, se registró mediante el método auscultatorio²⁸, utilizando un estetoscopio y un esfigmomanómetro de mercurio validado y se siguieron las recomendaciones de la *American Heart Association*.

Para la realización de la MAPA se siguió el protocolo de nuestro Centro utilizando el monitor automático Spacelabs 90207 (*Ambulatory Blood Pressure Monitor Model 90207*, Spacelabs Inc; EE.UU.), cuyas características fundamentales²⁹ y su programación han sido publicadas³⁰. Dicho monitor está validado por nuestro equipo²⁹ y otros autores³¹, según recomendaciones de la AMMI³² y la Sociedad Británica de Hipertensión³³. El monitor se programó en dos períodos: a) diurno: entre las 7 y las 24 h, con lecturas de la PA y frecuencia cardíaca (FC) cada 15 minutos, y b) nocturno: entre las 24,01 y las 6,59 h, con lecturas de la PA y FC cada 30 minutos. El monitor se retiró a las 24 horas y se facilitó un informe para su médico. Se seleccionaron todos los individuos a los que se realizó una MAPA durante el período de estudio, hasta la consecución de la muestra necesaria.

Se obtuvo el consentimiento por escrito. Se realizó la historia clínica que incluyó: a) anamnesis: antecedentes familiares y personales, y diagnóstico de la HTA: fecha de diagnóstico, síntomas, tratamientos hipotensores previos, factores de riesgo, otras enfermedades y otros fármacos consumidos, y b) exploración física.

Se dio información verbal a todos los pacientes y

se suministró un folleto informativo que incluía consejos para el control de la HTA. Se prescribió la primera receta del hipotensor indicado, irbesartán 150 mg al día, en monodosis, recomendándose ingerirlo tras el descanso nocturno. Se anotó la fecha de prescripción y el número de comprimidos del envase, así como el día de inicio del consumo del primer comprimido. Se registró otra medicación concomitante, su dosificación e indicación. Se concertó nueva cita en el centro de salud entre los 25-28 días.

2) *Visita 2.* Se realizó 2 ó 3 días antes de su cita prevista en el centro, por sorpresa, en el domicilio del paciente, entre los días 25-28 tras la visita 1. Fueron realizadas todas por el mismo investigador, médico de familia, que valoró la aparición de efectos adversos, midió la PA en 2 ocasiones y efectuó el recuento de irbesartán, teniendo en cuenta que debía disimular el recuento para evitar el sesgo del paciente. Se anotó el día de la visita, el número de comprimidos presumiblemente consumidos y el número de comprimidos que restaban en el envase. Se prescribió nuevo envase del hipotensor, anotándose el día de su prescripción y número de comprimidos en el envase. A los pacientes que presentaron una PA media, superiores a 140 y/o 90 mmHg para la PAS y PAD, respectivamente, se les prescribió irbesartán 300 mg diarios en monodosis. Se concertó la siguiente visita en el centro a los 55-57 días de la visita 1 para la realización de la segunda MAPA.

3) *Visita 3.* Se efectuó en el domicilio del paciente, por sorpresa, por el mismo investigador. Fue realizada 2 ó 3 días antes de su cita prevista en el centro para la MAPA, entre los días 54-56 desde la visita 1, con criterios similares a la visita 2.

4) *Visita 4.* Se realizó por el investigador principal entre los días 55-57 desde la visita 1. Se midió la PA y el peso. Se realizó la segunda MAPA.

Las variables analizadas han sido:

- 1) Número total de individuos. Número de retiradas y sus causas.
- 2) Edad y sexo.
- 3) Número de enfermedades padecidas y fármacos consumidos.
- 4) Nivel de riesgo cardiovascular (según el JNC-VI)³⁴.
- 5) Dosis de irbesartán utilizada.
- 6) Efectos adversos.
- 7) PAS y PAD clínicas.
- 8) PAS, PAD y presión arterial media (PAM) por períodos de monitorización.
- 9) Las cargas tensionales diurnas, nocturnas y el índice de desviación promedio (IDP)⁸ por MAPA.
- 10) Para valorar el cumplimiento se utilizó como método de certeza el recuento de comprimidos, asumiendo que los comprimidos que faltan se han consumido, método suficientemente

validado^{35, 36}. Se calculó el tanto por ciento de cumplimiento (PC) según la fórmula^{37, 38}:

$$PC = \frac{N.º \text{ total de comprimidos presumiblemente consumidos}}{N.º \text{ total de comprimidos que debiera haber consumido}} \times 100$$

Se consideró PC final del estudio para cada hipertenso el PC acumulado en el momento de finalización de éste, es decir, al terminar la tercera visita o al producirse la retirada del estudio.

11) El grado de control de la HTA. Se consideró hipertenso controlado por mediciones clínicas o MAPA aquel cuyas cifras de PAS y PAD clínicas medias o diurnas en la última medición clínica, o segunda MAPA, respectivamente, eran inferiores a 140 y 90 mmHg. Se calculó el porcentaje de controlados por MAPA utilizando los criterios de 135 y 85 mmHg en el período diurno.

12) Respondedores al tratamiento hipotensor. Se consideró respondedor aquel individuo que disminuía en 10 mmHg sus cifras de PA o estaba controlado.

13) La variabilidad de la PA se midió según dos criterios: a) el índice de variabilidad^{7, 22, 23}; este índice viene definido como la desviación estándar de la media (valor absoluto) de cualquiera de las PA en cada uno de los períodos de monitorización. El resultado informático de la MAPA ofrece para cada individuo el valor de las medias de PAS, PAD, PAM de forma global, durante el período de día y noche, con sus correspondientes desviaciones estándar. La media aritmética de las desviaciones estándar de todos los hipertensos incluidos en el estudio nos dio el IV, y b) el coeficiente de variación (valor relativo)³⁹. Este coeficiente viene definido por el cociente entre la desviación estándar de la PA y su media multiplicado por 100.

Todas las variables se calcularon de forma global en toda la muestra y en función del PC final, estableciéndose tres grupos de comparación: a) grupo A (GA): formado por aquellos que presentaron un PC inferior a 80; b) grupo B (GB): cuando el PC estaba entre 80 y 90, y c) grupo C (GC): PC final superior a 90.

Se realizó un análisis de regresión lineal para estudiar la correlación entre el cumplimiento (PC final) y los IV y coeficientes de variación (CV).

Se utilizaron las pruebas del Chi cuadrado, prueba de McNemar y la de la "t" de Student según fueran variables cualitativas, cuantitativas o los datos fueran apareados o no y el análisis de la varianza. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) al 95%. Se utilizó una base de datos informatizada y un programa estadístico.

Resultados

Concluyeron el estudio 91 individuos (90,09%) (edad media: 55,6 [10,1] años). Se retiraron 10 individuos, 5 por no realización de la segunda MAPA, 2 no seguían tratamiento hipotensor y en 3 individuos no pudo realizarse el recuento de comprimidos. Fueron 41 varones (45,05%) y 50 mujeres (54,49%) (edad: 56,6 [10] y 54,4 [10] años, respectivamente) ($p =$ no significativo estadísticamente [NS] por sexos). Presentaron efectos adversos 11 individuos (12,08%). Un paciente presentó mialgias, 5 astenia, 3 individuos hipotensión y 1 molestias gástricas.

El porcentaje medio de cumplimiento de la muestra fue del 87,6 (7,5)%, 87,8 (7,4) en los varones y 87,5 (7,4)% en las mujeres ($p =$ NS). El cumplimiento medio durante el primer mes fue de forma global de 89,1 (7,6) y durante el segundo mes de 85,3 (8,9).

Pertenecieron al GA el 21,9% ($n = 20$) (IC = 5,17-38,77%), al GB el 21,9% ($n = 20$) (IC = 5,17-38,77%) y al GC el 56% ($n = 51$) (IC = 38,34-73,7%), con una edad media de 56,1 (13), 53,4 (9) y 53 (9), respectivamente ($p =$ NS).

No se observaron por grupos diferencias significativas en la edad, sexo, número de fármacos consumidos, número de enfermedades padecidas, nivel de riesgo cardiovascular o efectos adversos (tabla 1).

Por grupos de cumplimiento se observó que el cumplimiento medio fue de 76,3 (1) en el GA, 83,8 (2) en el GB y 93,5 (4) en el GC ($p = 0,002$). Existían diferencias entre los tres grupos, tanto en el primer como en el segundo mes ($p < 0,0001$) (fig. 1). El cumplimiento fue superior durante el primer mes en los tres grupos.

Al analizar las PA clínicas globales (tabla 2) se observa cómo las PAS y PAD clínicas iniciales y finales fueron de 166,2 (16) mmHg y 132,3 (14) y 100,5 (8) y 83,8 (10) ($p = 0,0001$), obteniéndose unos descensos significativos en todas las PA. Por grupos de cumplimiento se observa que no existen diferencias significativas en las PA clínicas al inicio del estudio, existiendo diferencias entre los diferentes grupos, con unas PA inferiores en los grupos de mayor PC (tabla 2). Se han obtenido unos descensos significativos en las PAS y PAD clínicas en el GB y GC, no consiguiéndose en el GA en los descensos obtenidos entre las PA al mes y al final.

Las PA ambulatorias globales y por grupos se expresan en la tabla 3. Las PAS y PAD diurnas globales iniciales y finales fueron, respectivamente, de 154,9 (13) mmHg y 136,8 (13), y de 95,4 (9) y 84,3 (9) mmHg respectivamente ($p < 0,0001$) (tabla 3). Se observa un descenso significativo para todas las PA y cargas globales y todos los períodos. No hay diferencias en las PA ambulatorias iniciales y cargas iniciales entre los tres grupos y por períodos. Existen dife-

TABLA 1
Análisis de las variables que podrían influir en el cumplimiento terapéutico por grupos de cumplimiento según el porcentaje de cumplimiento (PC)

	GRUPO A (n = 20)		GRUPO B (n = 20)		GRUPO C (n = 51)		p
Edad (años)	56,1 (13)		53,4 (9)		53,9 (9,1)		NS
Sexo							
Varones	30 %	n = 6	65 %	n = 13	43,1 %	n = 22	NS
Mujeres	70 %	n = 14	35 %	n = 7	56,9 %	n = 29	
Número de enfermedades que padecen	2,2 (1,5)		2,1 (1)		1,9 (0,9)		NS
Número de fármacos consumidos	1,8 (1,3)		2,1 (1,4)		1,5 (0,8)		NS
Grupo de riesgo cardiovascular	A: 40 %	n = 8	A: 60 %	n = 12	A: 58,8 %	n = 30	NS
	B: 50 %	n = 10	B: 35 %	n = 7	B: 39,3 %	n = 20	
	C: 10 %	n = 2	C: 5 %	n = 1	C: 1,9 %	n = 1	
Efectos adversos	10 %	n = 2	10 %	n = 2	13,7 %	n = 7	NS

Resultados expresados en porcentajes y número de individuos (n) o en media (desviación estándar). P: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente; PC: porcentaje de cumplimiento.

rencias significativas en todas las PA ambulatorias finales y cargas en todos los períodos entre los tres grupos, con unas PA y cargas inferiores en el GC (tabla 3).

Los descensos obtenidos entre las PA ambulatorias y cargas iniciales y finales fueron significativos en los tres grupos ($p < 0,001$); sin embargo, en el GA no se observaron diferencias en los descensos obtenidos en las PA nocturnas ($p = \text{NS}$).

El grado de control clínico fue de forma global del 42,1 % (IC: 24,4 %-59,8 %) al mes y del 60,1 % (IC: 42,5 %-77,7 %) al final, siendo el

control ambulatorio del 69,8 % (IC: 52,5 %-87,1 %).

Los respondedores por medición clínica fueron el 58,1 % (IC: 52,5 %-87,4 %) al mes y del 79,8 % (IC: 63,1 %-96,5 %) al final ($p = 0,0001$), mientras que respondedores por MAPA fueron el 77,7 % (IC: 60,9 %-94,5 %). Se duplicó la dosis del fármaco hipotensor al mes al 57,9 %.

El control clínico y ambulatorio final por grupos fue, respectivamente, del 17,9 % (IC: 1,4 %-34,4 %) y 21,8 % (IC: 5 %-38,6 %) para el GA, 44,6 % (IC: 26,9 %-62,3 %) y 60,2 % (IC: 42,6 %-77,8 %) para el GB y 77,9 % (IC: 61,1 %-94,7 %) y 87,8 % (IC: 71,8 %-103,8 %) para el GC ($p = 0,0001$).

Fueron respondedores por medición clínica y ambulatoria, respectivamente, el 48,1 % (IC: 30,4 %-65,8 %) y 40,5 % (IC: 22,9 %-58,1 %) en el GA, el 63,1 % (IC: 45,6 %-80,6 %) y 68,6 % (IC: 51,3 %-85,9 %) en el GB y 94,4 % (IC: 79,2 %-109,6 %) y 93,1 % (IC: 77,7 %-108,5 %) en el GC ($p < 0,0001$).

Los resultados obtenidos en los IV de forma global se observan en la tabla 4. Aunque los IV finales son inferiores, no existen diferencias significativas entre los IV iniciales y finales. Al estudiar el IV por grupos (tabla 5) se observa que existen diferencias significativas en el análisis de la varianza, en el IV de la PAS de 24 horas final y el IV de la PAS diurna final, con un índice mayor de descensos en el GC. No existen diferencias en los cambios medios entre los IV iniciales y finales de los grupos A y B, observándose descensos significativos en el IV de la PAS final del período de 24 horas y del período diurno en el grupo C.

Al comparar el CV global inicial y final se obtiene un descenso significativo tras el tratamien-

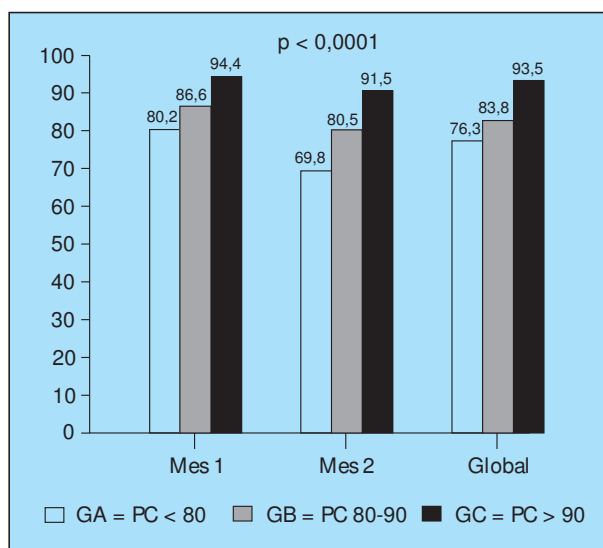


Fig. 1. Cumplimiento medio (%) durante el primer y segundo mes, por grupos, según el porcentaje de cumplimiento (PC). GA: grupo A; GB: grupo B; GC: grupo C.

TABLA 2
Presiones arteriales medias clínicas en la muestra global y por grupos de cumplimiento según porcentaje de cumplimiento

	GLOBAL	GRUPO A n = 20 PC < 80	GRUPO B n = 20 PC = 80-90	GRUPO C n = 51 PC > 90	p
PAS inicial	166,2 (16,1)	167,8 (15,8)	166,1 (15,5)	166 (16,3)	NS
PAS al mes	140,3 (15,8)	152,3 (11,8)	146,2 (16,1)	135,5 (14,2)	< 0,0001
PAS final	132,3 (14,9)	149,3 (15,3)	140,5 (15,5)	130,5 (14,1)	< 0,0001
PAD inicial	100,5 (8,8)	100,3 (8,2)	98 (7,8)	100,9 (8,6)	NS
PAD al mes	93,2 (9,7)	95,5 (10,8)	92,7 (10)	86,8 (8,8)	< 0,001
PAD final	83,8 (10,4)	93,3 (11,1)	88 (9,9)	80,5 (10)	< 0,0001

PC: porcentaje de cumplimiento; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; P: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente.

to en todos los CV de todas las PA y períodos de monitorización (tabla 6).

Al analizar los CV entre los tres grupos se observa que los CV finales son inferiores en el GC, aunque sin diferencias significativas entre ellos. Los cambios medios entre los CV iniciales y finales no son significativos en el GA y en el GB; sin embargo, se obtienen unos descensos significativos en el GC en todos los CV por períodos (tabla 7).

Tras el análisis de regresión lineal se ha observado que el PC al final del estudio se correlaciona de forma significativa con el IV final de la PAS de 24 horas ($r = 0,26$; $p = 0,001$), PAS diurna ($r = 0,30$; $p = 0,001$) y con el CV final de la PAD nocturna ($r = 0,26$; $p = 0,03$). El PC final no se correlaciona con el resto de IV y CV.

Discusión

TABLA 3
Presiones arteriales medias ambulatorias y cargas tensionales por períodos, en la muestra global, y por grupos de cumplimiento según el porcentaje de cumplimiento

	GLOBAL	GRUPO A n = 20 PC < 80	GRUPO B n = 20 PC = 80-90	GRUPO C n = 51 PC > 90	p
PAS 24 h inicial	149,9 (14,1)	149,9 (15)	149,3 (18)	149,9 (13)	NS
PAS 24 h final	132,4 (12,8)	142,8 (14)	134,6 (13)	126,5 (11)	0,0001
PAD 24 h inicial	91,2 (9)	92,1 (10)	90,5 (8)	90,9 (9)	NS
PAD 24 h final	80,3 (8,6)	88,2 (9)	84,7 (7)	76,8 (7)	0,0001
PAM 24 h inicial	110 (8)	112,7 (8)	110,2 (9)	106,5 (7)	NS
PAM 24 h final	98,8 (7)	105,3 (6)	101,6 (8)	95,7 (6)	0,0001
PAS diurna inicial	154,9 (13)	153,8 (12)	153,5 (18)	155,6 (10)	NS
PAS diurna final	136,8 (13)	146,8 (8)	138,7 (13)	130,8 (12)	0,0001
PAD diurna inicial	95,4 (9)	97,4 (12)	94,1 (9)	95,2 (10)	NS
PAD diurna final	84,3 (9)	91,3 (10)	89,4 (9)	80,3 (8)	0,001
PAM diurna inicial	115,6 (9)	116,8 (9)	114,6 (10)	111,5 (8)	NS
PAM diurna final	102,4 (9)	108,9 (7)	104,8 (9)	95,7 (9)	0,0001
PAS nocturna inicial	139,8 (16)	139,9 (16)	139,8 (19)	139,8 (16)	NS
PAS nocturna final	125,2 (12)	133,8 (12)	127,9 (12)	118,7 (12)	0,0001
PAD nocturna inicial	83,8 (9)	83,6 (9)	84,3 (9)	82,3 (9)	NS
PAD nocturna final	73,6 (6)	81,2 (9)	78,7 (6)	70,5 (6)	0,0001
PAM nocturna inicial	102,8 (10)	104,4 (9)	103,7 (13)	98,7 (11)	NS
PAM nocturna final	92,8 (10)	100,2 (8)	94,4 (8)	89,3 (8)	0,0001
Carga diurna inicial	63,4 (25)	65,2 (24)	64,7 (26)	61,9 (23)	NS
Carga diurna final	29,8 (26)	48,1 (17)	39,9 (25)	23,7 (20)	0,0001
Carga nocturna inicial	63,5 (29)	66,8 (30)	68,2 (27)	60,8 (29)	NS
Carga nocturna final	36,8 (25)	52,7 (25)	49 (25)	21,7 (25)	0,0001
IDP inicial	63,4 (24)	65,8 (26)	66,3 (23)	60,9 (24)	NS
IDP final	31,3 (24)	49,6 (17)	42,8 (25)	22,5 (22)	0,0001

PC: porcentaje de cumplimiento; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente; IDP: resultados expresados en medias (desviación estándar).

TABLA 4
Índice de variabilidad (IV). Comparación entre los IV inicial y final de forma global, en el período de 24 horas, diurno y nocturno

	INICIAL	FINAL	p
IV de PAS 24 horas	14,9 (3,7)	14 (3,7)	NS
IV de PAD 24 horas	11,2 (2,3)	10,8 (2,7)	NS
IV de PAM 24 horas	12,1 (2,6)	11,8 (2,8)	NS
IV de PAS diurna	13,8 (3,6)	12,7 (3,8)	NS
IV de PAD diurna	9,6 (2,2)	9,4 (2,4)	NS
IV de PAM diurna	10,9 (2,9)	10,4 (3,1)	NS
IV de PAS nocturna	11,9 (3,8)	11,4 (3,8)	NS
IV de PAD nocturna	10,1 (2,9)	9,6 (2,8)	NS
IV de PAM nocturna	10,5 (3,1)	9,9 (2,6)	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente. Resultados expresados en media (desviación estándar).

El incumplimiento da lugar a una disminución de la eficacia y efectividad de las medidas terapéuticas prescritas al hipertenso y una reducción de la eficiencia sanitaria⁴⁰. Las consecuencias sanitarias del incumplimiento pueden traducirse en un aumento de la morbilidad cardiovascular. Es posible que algunos de los efectos beneficiosos de la toma de antihipertensivos pueda deberse tanto a la reducción de la variabilidad de la PAS como a la simple reducción de la media de PAS⁴.

En nuestro estudio se ha observado un alto porcentaje de cumplimiento medio (el 87,6 %) y un alto porcentaje de cumplidores (el 78,03 %). Estos resultados son superiores a los obtenidos por Puygventos et al⁴¹ en un metaanálisis sobre estudios de cumplimiento publicados en España con un 46,4 % o a los obtenidos en otros centros⁴²⁻⁴⁴. El alto porcentaje de cumplimiento

TABLA 5
Índice de variabilidad (IV). Comparación de los IV inicial y final, por grupos, clasificados según el porcentaje de cumplimiento (PC) (grupo A = PC < 80; grupo B = PC 80-90; grupo C = PC > 90), en el período de 24 horas, diurno y nocturno

	GRUPO A (n = 20)	GRUPO B (n = 20)	GRUPO C (n = 51)	p*
IV PAS 24 horas inicial	14,7 (3,9)	14,6 (4,9)	14,6 (3,2)	NS
IV PAS 24 horas final	14,8 (4)	14,3 (3,9)	13 (2,9)	< 0,05
IV PAD 24 horas inicial	11,1 (3,1)	11 (3,3)	11,3 (2,9)	NS
IV PAD 24 horas final	11,5 (2,6)	11,4 (2,7)	10,9 (3,1)	NS
IV PAM 24 horas inicial	12,2 (3,8)	12,4 (3,9)	12 (2,9)	NS
IV PAM 24 horas final	12,7 (3,7)	12,2 (3,1)	11,6 (3,2)	NS
IV PAS diurna inicial	13,8 (4,8)	13,9 (4,4)	13,5 (3,9)	NS
IV PAS diurna final	14,4 (5,3)	13,5 (3,9)	12,1 (4,1)	< 0,05
IV PAD diurna inicial	9,8 (2)	9,1 (2)	9,5 (1,9)	NS
IV PAD diurna final	9,8 (2,6)	9,5 (2,1)	9 (2,3)	NS
IV PAM diurna inicial	11 (2,9)	10,8 (3,5)	10,9 (2,6)	NS
IV PAM diurna final	11 (3,8)	10,8 (2,9)	9,7 (3,5)	NS
IV PAS nocturna inicial	11,8 (4,8)	11,2 (3,6)	12,1 (3,6)	NS
IV PAS nocturna final	12 (3,8)	11,7 (4,9)	11,2 (3,6)	NS
IV PAD nocturna inicial	9,8 (2,9)	9,7 (3,6)	9,5 (3,1)	NS
IV PAD nocturna final	10 (3,7)	9,6 (3,9)	9,5 (2,8)	NS
IV PAM nocturna inicial	9,9 (3,7)	10,7 (4,1)	10,7 (3,2)	NS
IV PAM nocturna final	10,1 (2)	10 (3,7)	9,7 (2,9)	NS

	CAMBIO MEDIO	p**	CAMBIO MEDIO	p**	CAMBIO MEDIO	p**
IV PAS 24 horas inicial-final	-0,1 (3,8)	NS	0,3 (4,5)	NS	1,6 (3,5)	< 0,01
IV PAD 24 horas inicial-final	-0,4 (2,8)	NS	-0,4 (3,1)	NS	0,4 (3)	NS
IV PAM 24 horas inicial-final	-0,5 (3,7)	NS	0,2 (3,5)	NS	0,4 (3)	NS
IV PAS diurna inicial-final	-0,6 (4,7)	NS	0,4 (4,1)	NS	1,4 (3,9)	< 0,05
IV PAD diurna inicial-final	0 (2,1)	NS	-0,4 (2)	NS	0,5 (2,1)	NS
IV PAM diurna inicial-final	0 (3,3)	NS	0 (3,2)	NS	1,2 (3,1)	NS
IV PAS nocturna inicial-final	-0,2 (4,1)	NS	-0,5 (4,3)	NS	0,4 (3,5)	NS
IV PAD nocturna inicial-final	-0,2 (3,1)	NS	0,1 (3,6)	NS	0 (3)	NS
IV PAM nocturna inicial-final	-0,2 (3,6)	NS	0,7 (4,1)	NS	1 (3,3)	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente; *: diferencias estadísticas entre los tres grupos de comparación (análisis de la varianza); **: diferencias estadísticas entre los descensos medios del IV en cada grupo. Resultados expresados en media (desviación estándar); IV: índice de variabilidad.

TABLA 6
Coefficientes de variación (CV). Comparación entre los CV inicial y final de forma global, en el periodo de 24 horas, diurno y nocturno

	INICIAL	FINAL	p
CV de PAS 24 horas	11,7 (2,8)	10,1 (2,9)	< 0,05
CV de PAD 24 horas	13,9 (3,1)	11,1 (2,8)	0,0001
CV de PAM 24 horas	12,5 (2,9)	11 (2,3)	< 0,05
CV de PAS diurna	9,9 (2,7)	8,3 (2,1)	0,001
CV de PAD diurna	11,9 (2,8)	10,1 (2,9)	0,001
CV de PAM diurna	10,5 (2,8)	9,4 (2,7)	0,01
CV de PAS nocturna	9,9 (3,3)	8,2 (2,6)	0,001
CV de PAD nocturna	12,9 (3,6)	10,8 (3)	0,0001
CV de PAM nocturna	11 (2,3)	9 (2,2)	0,0001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente. Resultados expresados en media (desviación estándar).

probablemente sea debido a que estamos ante una población con buen cumplimiento de forma natural, en parte a consecuencia de las diferentes intervenciones realizadas sobre ella, y facilitado por la toma de irbesartán en monodosis, que ha dado lugar a la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) leves, la mayoría sin relación con el fármaco, que no precisaron tratamiento específico.

Se ha obtenido un descenso importante en las cifras de PA clínicas y ambulatorias de forma global, así la PAS y PAD clínicas han descendido 33,9 y 16,7 mmHg, respectivamente, y las PAS y PAD de 24 horas y diurnas 17,5 y 10,9 mmHg y 18,1 y 11,1 mmHg, respectivamente, descensos superiores a los obtenidos por Fogari et al⁴⁵, al utilizar 150 mg de irbesartán en monodosis que obtuvieron unos descensos de 7 y 12 mmHg para la PAD y PAS de 24 horas y des-

TABLA 7
Coefficientes de variación (CV) inicial y final, por grupos, clasificados según el porcentaje de cumplimiento (PC) (grupo A = PC < 80; grupo B = PC 80-90; grupo C = PC > 90), en el periodo de 24 horas, diurno y nocturno

	GRUPO A (n = 20)		GRUPO B (n = 20)		GRUPO C (n = 51)	p*
CV PAS24 horas inicial	11,7 (2,9)		11,9 (2,6)		11,8 (2,2)	NS
CV PAS24 horas final	11,4 (2,7)		11,3 (2,3)		10,4 (2,7)	NS
CV PAD 24 horas inicial	14,1 (3,4)		14 (3,3)		13,8 (3,4)	NS
CV PAD 24 horas final	13,9 (2,8)		13,4 (2,9)		10,8 (3,1)	< 0,05
CV PAM 24 horas inicial	12,4 (3,5)		12,3 (3)		12,6 (2,9)	NS
CV PAM 24 horas final	12,1 (3)		11,4 (2,7)		10,8 (2,1)	NS
CV PASdiurna inicial	10,1 (3,8)		9,5 (2,4)		9,9 (2,6)	NS
CV PASdiurna final	9,4 (3,2)		8,6 (2,8)		8,1 (2,3)	NS
CV PAD diurna inicial	11,9 (3,2)		11,7 (3,6)		12,1 (2,9)	NS
CV PAD diurna final	11,3 (2,9)		11,1 (3,1)		9,7 (3,1)	NS
CV PAM diurna inicial	10,8 (3,8)		10,4 (2,7)		10,4 (2,9)	NS
CV PAM diurna final	10,6 (2,9)		10 (3,2)		9,2 (3)	NS
CV PASnocturna inicial	9,7 (2,4)		10,2 (4,3)		9,9 (2,8)	NS
CV PASnocturna final	9,4 (3)		9,4 (2,1)		7,9 (2,7)	NS
CV PAD nocturna inicial	13,1 (2,6)		12,6 (4,4)		13 (3,4)	NS
CV PAD nocturna final	12,4 (3,9)		11,7 (3)		10,4 (3,3)	NS
CV PAM nocturna inicial	11,1 (2,1)		10,9 (3,8)		11 (2,7)	NS
CV PAM nocturna final	10,4 (3,6)		9,6 (2,7)		8,8 (3)	NS
	CAMBIO MEDIO	p**	CAMBIO MEDIO	p**	CAMBIO MEDIO	p**
CV PAS24 horas inicial-final	0,3 (3,1)	NS	0,6 (3,5)	NS	1,4 (2,8)	< 0,05
CV PAD 24 horas inicial-final	0,2 (3,3)	NS	0,6 (3,3)	NS	3 (3,8)	< 0,001
CV PAM 24 horas inicial-final	0,3 (2,9)	NS	0,9 (3,4)	NS	1,8 (5)	< 0,05
CV PASdiurna inicial-final	0,7 (3,5)	NS	0,9 (2,9)	NS	1,7 (3,3)	< 0,05
CV PAD diurna inicial-final	0,6 (3,3)	NS	0,6 (2,9)	NS	2,4 (3,2)	0,001
CV PAM diurna inicial-final	0,2 (3,4)	NS	0,4 (2,3)	NS	1,2 (2,9)	< 0,05
CV PASnocturna inicial-final	0,3 (3)	NS	0,8 (4,5)	NS	2 (2,9)	< 0,05
CV PAD nocturna inicial-final	0,7 (3,8)	NS	0,9 (4,4)	NS	2,6 (3,4)	0,001
CV PAM nocturna inicial-final	0,7 (3,1)	NS	1,3 (4,1)	NS	2,3 (3,9)	0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; n: número de individuos; p: nivel de significación; NS: no significativo estadísticamente; *: diferencias estadísticas entre los tres grupos de comparación (análisis de la varianza); **: diferencias estadísticas entre los CV en cada grupo. Resultados expresados en media (desviación estándar).

censos similares a los obtenidos con diferentes hipotensores en estudios de investigación utilizando la MAPA^{46, 47}. Todos los descensos en la PA clínicas y ambulatorias han sido significativos.

El porcentaje de control global y de respondedores obtenido es alto, tanto por medición clínica como por MAPA, al compararlo con otros estudios de seguimiento con fármacos⁴⁷ o al obtenido en estudios de prevalencia en población española (25%-30%)¹⁹ o a los obtenidos por Fogari et al⁴⁵ con irbesartán con un 45% de individuos controlados. Aquellos individuos sin control clínico al mes se les duplicó la dosis de irbesartán a 300 mg en monodosis, observándose un control adicional a los dos meses del 18% y un aumento en el porcentaje de respondedores clínicos a irbesartán en un 21,1%. Posiblemente estos resultados hubiesen sido superiores si se hubieran utilizado como criterios de inclusión de la HTA por MAPA unas cifras inferiores de PA.

Al considerar las PA clínicas y por MAPA entre los diferentes grupos de cumplimiento se han obtenido diferencias significativas entre ellos, de tal forma que las PA clínicas y por MAPA en todos los períodos de monitorización son inferiores y han obtenido un descenso más significativo en el GC de mayor porcentaje de cumplimiento respecto a los grupos B y A de menor porcentaje de cumplimiento.

En otros estudios de cumplimiento con diferentes fármacos se obtienen resultados similares para las PA clínicas, aunque con descensos inferiores en los individuos cumplidores²⁰. Piñero⁴⁸ obtiene diferencias significativas en la PAS clínica entre hipercumplidores, normo e hipocumplidores.

El porcentaje de control clínico y control por MAPA y el porcentaje de hipertensos respondedores a los hipotensores es significativamente superior en el GC respecto al GB y GA. Destaca el alto porcentaje de control de la HTA obtenida en el GC de mayor porcentaje de cumplimiento, con un 77,9% de control clínico y un 87,8% al utilizar el criterio de 140/90 mmHg por MAPA. Estos resultados hablarían de la efectividad que podría esperarse del tratamiento con irbesartán si los hipertensos consumieran entre el 90%-100% de la medicación prescrita a pesar de la realidad clínica actual. Si en nuestro estudio se hubiese considerado el criterio de control por MAPA de cifras de PAS y PAD diurnas de 135 y 85 mmHg, respectivamente, el grado de control obtenido sería del 78,3%.

De forma general se ha observado en diferentes estudios que la variabilidad de la PA no difiere entre los individuos con HTA esencial e hipertensión de bata blanca³⁰, ni entre normotensos e hipertensos, tanto en el período diurno como en el nocturno⁷, a pesar de haberse descrito una

disminución de esta variabilidad en el período nocturno⁴⁹.

Se acepta que la variabilidad tensional aumenta con la edad y con la respuesta presora en el individuo^{7, 30, 49, 50} y que en los hipertensos se observa que a mayor nivel de PA diurna por MAPA mayor es su variabilidad. Otros autores³⁹ observan en normotensos que la variabilidad no guarda relación con el sexo ni los antecedentes familiares de HTA, pero existe una relación positiva entre las diferencias en la variabilidad para un mismo sujeto y la respuesta presora desencadenada por la actividad laboral. En el estudio Ohasama⁵¹ se observó que el IV y el CV se correlacionaba de forma independiente a la edad y a las presiones ambulatorias, así como al descenso nocturno de la PA.

Al estudiar la variabilidad de la PA en este estudio no se observan diferencias significativas entre el IV de la PA global inicial y final y sus descensos, para ninguna de las PA ambulatorias a diferencia del CV. Al analizar la variabilidad por grupos de cumplimiento se observa cómo sólo existen diferencias entre los diferentes grupos, en el IV de la PAS de 24 horas y diurna, con unos menores valores finales en el GC. Sin embargo, se observan descensos medios significativos en todos los CV y en el IV de la PAS de 24 horas y diurna en el GC. El análisis de regresión muestra una correlación lineal significativa entre el porcentaje de cumplimiento y los IV finales de la PAS de 24 horas y diurna y el CV final de la PAD nocturna, aunque de escasa magnitud clínica.

En base a estos resultados podemos decir que irbesartán influye en la variabilidad de la PA, pero esta influencia tan sólo se observa en algunos aspectos de ella y probablemente con escasa magnitud clínica y a condición de que el paciente sea un excelente cumplidor.

El significado clínico de esta reducción está por definirse. Es posible que futuros estudios longitudinales puedan demostrar qué descenso en la variabilidad de la PA se traduciría en un descenso de la morbilidad cardiovascular. Se podría especular que si la variabilidad de la PA se asocia a una mayor aparición de lesión de órganos diana y mayor riesgo de morbilidad cardiovascular¹⁰ su reducción puede suponer un elemento añadido de protección de lesión orgánica. Por consiguiente, si irbesartán además de reducir la PA es capaz de reducir la variabilidad de la PA podría ofrecer una mayor protección orgánica a los hipertensos.

Existen estudios^{22, 23} con fármacos hipotensores que demuestran una reducción de la variabilidad absoluta. Dos estudios realizados con losartán²² y diltiazem²³ obtienen, como en este estudio, disminuciones de los IV de la PAS en un 10%, sin valorar el cumplimiento terapéuti-

co. Sin embargo, se han realizado estudios con nifedipino, verapamilo, amlodipino, atenolol, propanolol, nadolol, clonidina y captopril, no observándose grandes efectos sobre la variabilidad. En estudios mediante registro intraarterial de 24 horas⁵² se han observado grandes diferencias entre la variabilidad a corto y largo plazo, existiendo estudios con tiazidas, beta-bloqueantes y clonidina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Estudios a corto plazo de la variabilidad de la PA aportan un mayor beneficio de los IECA en general⁵³.

La muestra final analizada (90 %) presenta una potencia adecuada para la consecución de los objetivos y cumple los criterios de la escuela canadiense para estudios de cumplimiento⁴⁰.

Sin embargo, proponemos estudios con una mayor muestra, de mayor duración y con diferentes hipotensores, con el fin de dilucidar la importancia del efecto de éstos sobre la variabilidad de la PA²³.

Bibliografía

- Mancia G, Di Rienzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension* 1993; 21:510-524.
- National High Blood Pressure Program Coordinating Committee. National high blood pressure education program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 159:2.270-2.280.
- Parati G, Di Rienzo M, Ulian L, Santucci C, Girard A, Elghozi J, Mancia G. Clinical relevance blood pressure variability. *JHypertens Suppl* 1998; 16 (3):S25-S33.
- Grove JS, Reed DM, Yano K, Hwang LJ. Variability in systolic blood pressure, a risk factor for coronary heart disease? *Am JEpidemiol* 1997; 145:771-776.
- Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *JHypertens* 1995; 13:1.110.
- Schneider RE, Lave CJ, Messeri FH. The variability of arterial pressure what is the clinical importance? *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 8:65-69.
- Mora Maciá J, Ocon Pujadas J. Variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión arterial esencial. *Med Clí (Barc)* 1991; 97:292-296.
- Palma Gámez JL. Perspectivas futuras en el tratamiento de la hipertensión arterial en función de la curva circadiana. *Med Clí (Barc)* 1991; 97:61-71.
- Palatini G, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacleiro M, Pessina AC. Clinical relevance of night-time blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152:1.855-1.860.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to target-organ damage in hypertension. *JHypertens* 1987; 8:93-98.
- Pessina AC, Palatini P, Sperti G, Cordone L, Libardoni M, Mos L, et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 1985; A7:267-278.
- 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 JHypertens* 1998; 11:515-522.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 h blood pressure variability. *JHypertens* 1993; 11: 1.133-1.138.
- Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 1996; 1:3-11.
- Parati G, Frattola A, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 h blood pressure variability. *J Hypertens* 1986; 4: 261-263.
- Coca A. Control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Controlpres en España. *Hipertensión* 1995; 12:182-188.
- Puras A, Sanchis C. El control de la hipertensión arterial en nuestro país: el objetivo más importante pero más olvidado de los últimos años. *Med Clí (Barc)* 1997; 108:734-736.
- Puche E, Mota MC. Causas productoras del fallo del tratamiento medicamentoso. *Med Clí (Barc)* 1985; 100:736-740.
- Puras A. ¿El tratamiento no funciona o el paciente no cumple la prescripción? *Med Clí (Barc)* 1997; 109:709-711.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Ramos Gómez J, Sáenz Soubrier S, Moreno García JP, Celotti Gómez B, et al. Influencia del cumplimiento terapéutico en los niveles de presión arterial en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 1998; 15:133-139.
- Merino Sánchez J, Gil Guillén V, Belda Ibáñez J. Métodos de conocimiento y medida de la observancia. En: Martínez Amenós A, ed. La observancia en el tratamiento de la hipertensión arterial. Barcelona: Ed Doyma, 1993; 7-29.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Ramos Gómez J, Moreno García JP, Celotti Gómez B, et al. Influencia de losartán en la variabilidad de la presión arterial en el tratamiento de la HTA leve-moderada. Estudio mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Hipertensión* 1994; 16:4-9.
- Coca A, Sobrino J, Soler J, Múdol J, Palos MA, Mínguez A, et al. Through-to peak ratio and circadian blood pressure profile after treatment with once daily extended release diltiazem 240 mg in patients with mild to moderate essential hypertension. *JCardiovasc Pharmacol* 1997; 29:316-322.
- Reeves RA, Lin CS, Kassler K, Pouleur H. Dose-related efficacy of irbesartan for hypertension: an integrated analysis. *Hypertension* 1998; 31:1.311-1.316.
- Pool JL, Guthrie RM, Littlejohn TW, Raskin P, Shephard AM, Weber MA, et al. Dose-related antihypertensive effects of irbesartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am JHypertens* 1998; 11:462-470.
- Kassler K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Eficacia comparativa de dos antagonistas de los receptores de la angiotensina II, irbesartán y losartán, en la hipertensión de leve a moderada. *Am JHypertens* 1998; 11:1-9.
- Salto González C, Trío Durantes J. Test de homogeneidad de dos medias para muestras dependientes e independientes. En: Gallo FJ, ed. Manual del residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid: Ed IM&C, 1993; 641-653.
- WHO-International Society of Hypertension. Guidelines of the Management of Hypertension, 1999.
- Márquez Contreras E, López de Andrés M, Martín de Pablos JL, Casado Martínez JJ, Moreno García JP. Validación del monitor automático no invasivo de monitorización ambulatoria de la presión arterial Spacelabs 90207. *Aten Primaria* 1997; 21:105-108.
- Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Moreno García JP, Cores Prieto E, López de Andrés M, Baquero Sánchez C, et al. Análisis de la variabilidad de la presión arterial entre individuos con hipertensión de bata blanca e hipertensión arterial esencial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. *Aten Primaria* 1998; 22:347-352.
- Mayoral Sánchez E, Díez Naz A, Lapetra Peralta J, Santos Lozano JM, García de la Corte F, Rodríguez-Morcillo Guardia A. Validación del sistema de monitorización ambulatoria de presión arterial modelo Spacelabs 90207. *Med Clí (Barc)* 1994; 103:326-330.
- Association for the advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for electronic or automated sphygmomanometers. Washington DC: AA-MI, 1987.

33. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *JHypertens* 1990; 8:607-619.
34. The Sixth Report of The Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2.413-2.446.
35. León Gordis. Conceptual and methodologic problems in measuring patient compliance. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, eds. *Compliance in Health Care*. London: Ed. The Johns Hopkins University Press, 1979; 1:23-45.
36. Roth HP, Caron HS, Hsi BP. Measuring intake of a prescribed medication: a bottle count and a tracer technique compare. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11:228-237.
37. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; 1:1.205-1.207.
38. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P, eds. *Cumplimiento*. En: *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Díaz de Santos, 1989; 259-291.
39. Del Arco Galán C, Suárez Fernández C, García-Polo I. Presión arterial en adultos jóvenes normotensos: análisis de la variabilidad. *Hipertensión* 1994; 11:216-219.
40. Gil VF, Belda J, Piñero F, Merino J. *Epidemiología clínica y cumplimiento terapéutico*. En: Gil VF, Belda J, Piñero F, Merino J eds. *El cumplimiento terapéutico*. Madrid: Ed. Doyma, 1999; 71-75.
41. Puigventos Latorre F, Llodrá Ortolá V, Vilanova Boltó M, Delgado Sánchez O, Lázaro Ferreruela M, Fortaleza-Rey Borralleras J et al. *Cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión: 10 años de publicaciones en España*. *Med Clín (Barc)* 1997; 109:702-706.
42. Gil V, Pineda M, Martínez J, Belda J, Santos ML, Merino J. Validez de 6 métodos indirectos para valorar el cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial. *Med Clín (Barc)* 1994; 102:532-536.
43. Val Jiménez A, Amorós Ballester G, Martínez Visa P, Fernández Ferré ML, León Sanromá M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morinsky y Green. *Aten Primaria* 1992; 10:767-770.
44. Pertusa Martínez S, Quirce Andrés F, Saavedra Llobregat MD, Merino Sánchez J. Evaluación de 3 estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico de pacientes con hipertensión arterial esencial. *Aten Primaria* 1998; 22:670-671.
45. Fogari R, Ambrosoli S, Corradi L, Degli Esposti E, Mos L, Nami R, et al. 24-hour blood pressure control by once-daily administration of irbesartan assessed by ambulatory blood pressure monitoring. *Irbesartan Multicenter Investigators Group. JHypertens* 1997; 15:1.511-1.518.
46. Smith DH, Neutel JM, Black HR, Schoemberger JA, Weber MA. Once-daily monotherapy with trandolapril in the treatment of hypertension. *JHum Hypertens* 1999; 10:129-134.
47. Pall D, Juhász A, Karanyi Z. Efficacy of benazepril monotherapy in moderate essential hypertension studied by automatic ambulatory blood pressure monitoring. *Orv Hetil* 1996; 137:1.973-1.978.
48. Piñero F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Med Clín (Barc)* 1998; 111:565-567.
49. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986; 8:147-153.
50. Flora JS, Hassan MO, Van Jones J, Osikowska BA, Server PS, Seith P. Factors influencing blood pressure and heart rate variabilities in hypertensive humans. *Hypertension* 1988; 22:273-281.
51. Imai Y, Aihara A, Ohkubo T, Nagai K, Tsuji I, Minami N, et al. Factors that affect blood pressure variability. A community-based study in Ohasama, Japan. *Am JHypertens* 1997; 10:1.281-1.289.
52. Pickering TG. *Ambulatory monitoring and blood pressure variability*. London: Ed. Science Press, 1990; 36-42.
53. Mancia G, Grattola A, Parati G, Ulian L. Blood pressure variability and organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (suppl):S6-S11.