

Proyecto CRONOPRES: un nuevo enfoque para el control de la hipertensión arterial

J. Segura de la Morena, J. Sobrino Martínez, C. Sierra Benito, L. M. Ruilope Urioste y A. Coca Payeras
en representación de los investigadores del Proyecto CRONOPRES*

Sociedad Española de Hipertensión Arterial-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial

Introducción. Son muchas las variables biológicas, entre ellas la presión arterial (PA), cuyos valores varían a lo largo del día siguiendo un ritmo circadiano. La incorporación de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) a la práctica clínica ha permitido conocer los valores de PA que el paciente hipertenso presenta fuera de la consulta del médico, así como describir diferentes patrones circadianos de dicha presión arterial. Tanto estos valores de PA ambulatorios como la ausencia de descenso nocturno de la PA se asocian con una mayor prevalencia de lesión de órganos diana y un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares.

Objetivos. CRONOPRES es un proyecto asistencial, docente e investigador de la Sociedad Española de Hipertensión que pretende facilitar la MAPA a médicos de Atención Primaria y a especialistas en hipertensión para que dispongan de una herramienta útil en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes hipertensos y puedan introducir en el esquema terapéutico el concepto de la cronoterapia, esto es, la administración temporalizada de los fármacos antihipertensivos.

Métodos. Este proyecto se basa en la puesta en funcionamiento de más de 800 aparatos de MAPA para la práctica clínica habitual de profesionales de Atención Primaria y especialistas de unidades hospitalarias de HTA, con un sistema informático que transmite los datos de las MAPA a un Registro único centralizado. Además se genera un informe personalizado que se envía al médico, se calcula el patrón circadiano y el nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente.

Resultados. En los últimos 12 meses se han incorporado 767 investigadores al proyecto, y a 1 de junio de 2005 la base de datos del Registro CRONOPRES incluye ya más de 20.000 MAPA. El Proyecto CRONOPRES ha iniciado la primera etapa de su plan de investigación: estudio descriptivo del patrón circadiano en dos subpoblaciones con especial importancia: pacientes hipertensos sin tratamiento farmacológico antihipertensivo y pacientes con hipertensión refractaria.

Conclusión. Estos datos y otros que el análisis del Registro irá generando contribuirán a profundizar en el conocimiento de la relación entre la presión arterial ambulatoria y el riesgo cardiovascular en nuestro país, con especial interés en el impacto que las variaciones circadianas de dicha presión arterial ejerzan sobre la morbilidad cardiovascular.

Palabras clave: hipertensión arterial, riesgo cardiovascular, monitorización ambulatoria de la presión arterial, cronobiología, cronoterapia.

Correspondencia:

J. Segura.
Unidad de Hipertensión Arterial.
Hospital 12 de Octubre.
Avda. Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
Correo electrónico: juliansegura@mi.madritel.es
Recibido: 14 de septiembre de 2005.
Aceptado: 21 de septiembre de 2005.

CRONOPRES Project: a new approach for the control of arterial hypertension

Introduction. There are many biological variables, among them blood pressure (BP) whose values vary during the day following a circadian rhythm. Incorporation of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to the clinical practice has made it possible to know the BP values of the hypertensive patient outside of the physician's office and to describe different circadian patterns of this blood pressure. Both these ambulatory BP values and the absence of nighttime decrease of BP are associated with a greater prevalence of target organ lesion and increased risk of cardiovascular complications.

Objectives. CRONOPRES is a health care, teaching and investigator project of the Spanish Society of Hypertension, that aims to facilitate ABPM to Primary Care physicians and to specialists in hypertension for them to have a useful tool in the diagnosis and prognosis of hypertensive patients and be able to introduce the concept of chronotherapy into the therapeutic schedule, that is, time-dependent administration of antihypertensive drugs.

Methods. This project is based on the implementation of more than 800 apparatus of ABPM for the common clinical practice of Primary Care professionals and specialists of the HBP hospital units, with a computer system that transmits the ABPM data to a single centralized Registry. Furthermore, a personalized report, that is sent to the physician, is generated. The circadian pattern and cardiovascular risk level of each patient is calculated.

Results. In the last 12 months, 767 investigators have joined the projects. On June 1, 2005, the data base of the CRONOPRES Registry already included more than 20,000 ABPMs. The CRONOPRES project has initiated the first stage of its research plan: descriptive study of the circadian pattern in two subpopulations with special importance: hypertensive patients without antihypertensive drug treatment and patients with refractory hypertension.

Conclusion. These data and others that will be generated by the analysis of the Registry will contribute to go into greater depth into the knowledge of the relationship between ambulatory blood pressure and cardiovascular risk in our country, with special interest in the impact that the circadian variations of this blood pressure exert on cardiovascular morbidity-mortality.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, ambulatory blood pressure monitoring, chronobiology, chronotherapy.

Introducción

La presión arterial (PA) se ve modificada por una serie de factores extrínsecos como temperatura ambiental y humedad relativa, ejercicio físico, estado emocional, consumo de alcohol y/o ca-

feña, ingesta de alimentos, ciclo de actividad y descanso y errores de medida. Además, la PA está influenciada por factores intrínsecos como el origen étnico, sexo, sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas y variables hematológicas y renales que tienen variación predecible a lo largo del día¹. La cronobiología consiste en el estudio científico de estos ritmos biológicos y sus mecanismos subyacentes². Así, se ha demostrado la existencia de ritmos circadianos en la actividad de renina plasmática, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, aldosterona, péptido natriurético atrial y catecolaminas³. Las variaciones circadianas en estos factores condicionan en gran medida los cambios predecibles de PA a lo largo del día. La sincronización de las pautas farmacológicas (cronoterapia) puede mejorar las respuestas en determinadas afecciones y, de forma específica, mejorar el grado de control de la hipertensión arterial (HTA) y reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos^{4,5}.

Justificación

Existen varios estudios prospectivos que han mostrado la superioridad de los valores ambulatorios de la PA como predictores de riesgo de complicaciones cardiovasculares en comparación con las cifras medidas en consulta⁶⁻¹².

La disponibilidad en la clínica diaria de la tecnología necesaria para realizar una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante un período mínimo de 24 horas es una herramienta útil tanto en el diagnóstico de la HTA como en su manejo terapéutico¹³. De hecho, dicha técnica ha permitido conocer no sólo los promedios de PA durante el período de actividad, reposo y de 24 horas, sino también conocer el ritmo circadiano de la presión arterial y la descripción de distintos patrones alterados a lo largo del ciclo completo. La mayoría de los sujetos muestran un patrón "reductor" o *dipper*, es decir, se produce un descenso entre un 10% y un 20% de los valores medios de la PA durante el período de descanso respecto a los valores medios del período de actividad. Aproximadamente un 30% de la población adulta muestra un patrón "no reductor" o *no dipper*. En este caso no se produce una disminución significativa de la PA durante el período de reposo¹³.

Esta variación circadiana anormal se ha descrito, entre muchas otras condiciones patológicas, en la hipertensión arterial secundaria, HTA refractaria, HTA en el anciano, HTA y diabetes, HTA con daño orgánico y preeclampsia, y se asocia con un riesgo mayor de lesión de órganos diana^{14,15} y de complicaciones cardiovasculares en comparación con los que mantienen el descenso nocturno de la PA^{9,14,16,17}. Estas evi-

dencias han sido incorporadas en las últimas recomendaciones sobre manejo de la hipertensión arterial, tanto nacionales como internacionales^{18,19}.

El tratamiento farmacológico de la HTA incluye la utilización de diversos grupos de fármacos antihipertensivos, como diuréticos, alfa y betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II¹⁸⁻²⁰. Existen numerosos estudios acerca de la eficacia terapéutica de los fármacos antihipertensivos. No obstante, se dispone de escasa información de la influencia de la hora del día de administración del fármaco. Pocos estudios han demostrado el efecto cronofarmacológico de la administración de determinados fármacos antihipertensivos^{21,22}.

Se hace necesario impulsar líneas de investigación que nos permitan consolidar la evidencia disponible sobre los beneficios que comporta un control real de la presión arterial durante las 24 horas, modulando el ritmo circadiano del hipertenso.

Objetivos

CRONOPRES es un proyecto asistencial, docente e investigador de la Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA) que pretende facilitar a médicos de Atención Primaria y a especialistas en HTA la MAPA para que dispongan de una herramienta útil en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes hipertensos y puedan introducir en el esquema terapéutico el concepto de la cronoterapia, esto es, la administración temporalizada de los fármacos antihipertensivos.

Los objetivos del Proyecto CRONOPRES son:

- 1) Introducir la MAPA como método diagnóstico de rutina con objeto de poder realizar un mejor tratamiento y control de la HTA.
- 2) Estudiar los patrones de perfil circadiano de PA en los hipertensos no tratados de nuestro país.
- 3) Estudiar los efectos de los fármacos antihipertensivos administrados con criterios cronoterapéuticos sobre el perfil circadiano de la PA.
- 4) Difundir el concepto de cronoterapia entre los médicos españoles y comunicar los resultados de las investigaciones realizadas al respecto.

Material y métodos

Estrategia general

El Proyecto CRONOPRES se basa en la puesta en funcionamiento de más de 800 aparatos de MAPA (Spacelabs Medical modelos 90207)

disponibles para la práctica clínica habitual de un grupo de profesionales de Atención Primaria y especialistas de unidades hospitalarias de HTA.

Dichos monitores, mediante un sistema informático conectan a través de internet los ficheros generados con un cuaderno de recogida de datos (CRD) para cada paciente. Tras la correspondiente validación, el conjunto de los datos se integra en un registro único, se genera un informe personalizado, y se calcula el patrón circadiano y el nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. El informe se envía de forma inmediata al médico por vía telemática y los datos se almacenan en una base de datos central.

Todos los investigadores clínicos de la Red CRONOPRES han participado en un seminario-taller de 3 horas de duración en el que han recibido formación sobre cronobiología y cronoterapia de la HTA y han aprendido la técni-

ca de monitorización y a utilizar la plataforma tecnológica. Con posterioridad, los investigadores clínicos han podido actualizar conocimientos e informarse acerca de cambios y novedades del Proyecto a través del mencionado portal temático, un boletín de noticias y de la reunión plenaria de investigadores celebrada coincidiendo con la 10.^a Reunión Nacional de la SEH-LELHA sobre la prevención integral de riesgo vascular.

La plataforma tecnológica de soporte se compone de un portal temático (www.cronopres.com) publicado en internet, que consta de secciones informativas de acceso libre y de secciones de acceso restringido a los miembros de la red que incluyen, entre otras utilidades, una oficina virtual dirigida al Grupo de Trabajo y el acceso al área de trabajo privado, donde cada investigador puede registrar sus MAPA, obtener informes y consultar los datos de sus pacientes (fig. 1).

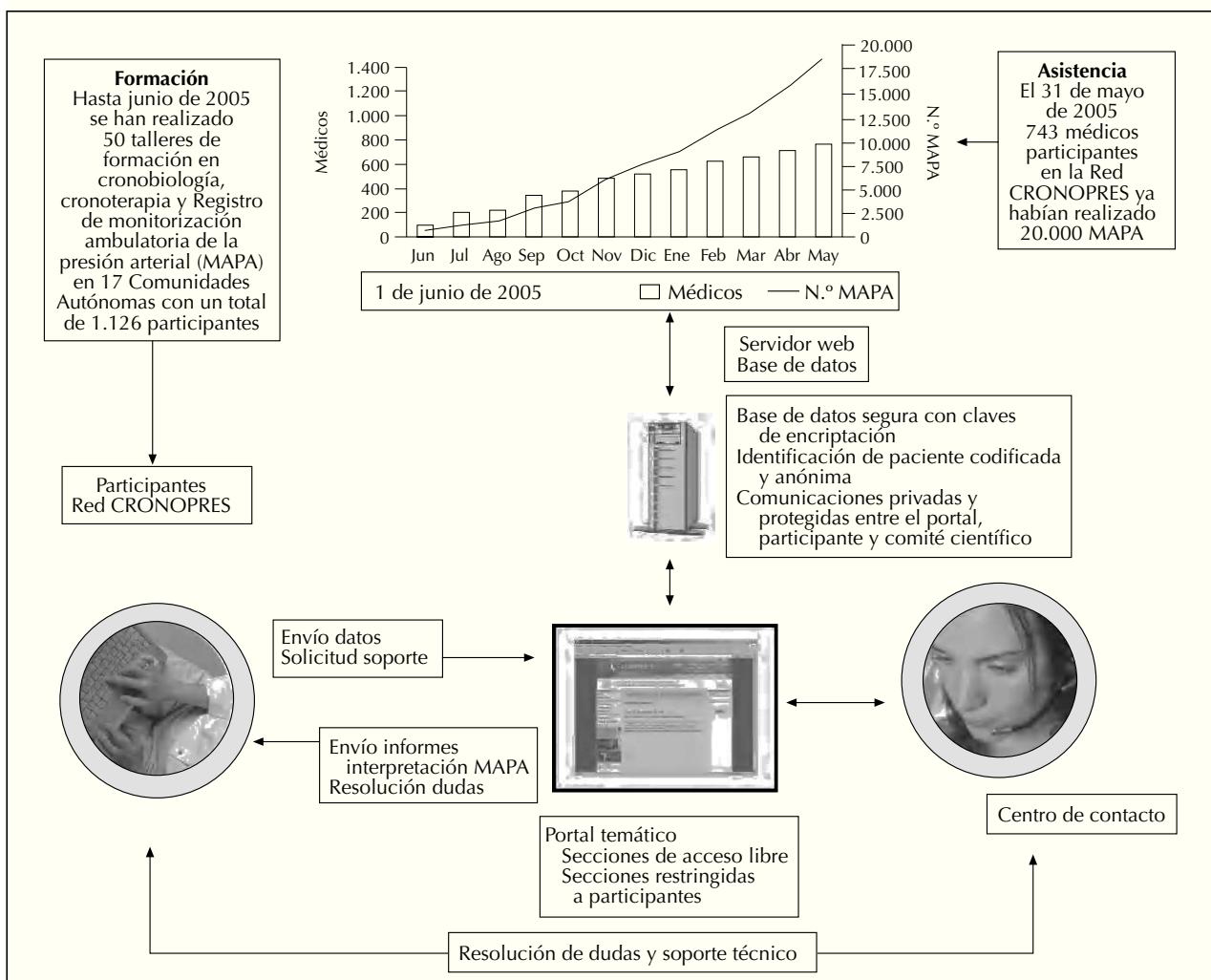


Fig. 1. Componentes nucleares del Proyecto CRONOPRES.

Características del Registro

El Registro CRONOPRES se define como un conjunto mínimo de variables obligatorias para todos los pacientes incluidos. Los datos generales que se recogen para el Registro Acumulativo son:

- 1) Datos sociodemográficos: edad, sexo y talla.
- 2) Factores de riesgo vascular: índice de masa corporal, perímetro abdominal, años de evolución de la HTA, tabaquismo, diabetes mellitus, antecedentes personales de enfermedad vascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e ictus), lesión en órgano diana (ateromatosis, afectación renal e hipertrofia ventricular izquierda), dislipemia y antecedentes familiares de enfermedad vascular prematura.
- 3) Tratamiento actual para la HTA: toma de medicación antihipertensiva durante las últimas dos semanas y toma de medicación durante la MAPA (principio activo, dosis diaria total y pausa de tratamiento).
- 4) Medida de la PA: promedio de dos tomas de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) en consulta, duración de la MAPA, tipo de manguito (normal u obesos), valores promedio de la PAS, PAD y frecuencia cardíaca (FC) en período de descanso y en período de actividad, y clasificación del paciente en función de su patrón circadiano de PA.

El Registro CRONOPRES valida y clasifica los MAPA en función de las siguientes definiciones:

- 1) *Válidas*: cuando porcentaje de lecturas totales $\geq 80\%$ del total y horas vacías (sin lecturas): 0.
- 2) *No válidas*: cuando se registran menos de 14 medidas durante el período de actividad o menos de 7 durante el período de descanso.
- 3) *Dudosas*: cuando se encuentran entre ambas definiciones.

Las variables siguientes disponen de un bloqueo que se activa cuando el investigador no registra valor alguno: identificación del paciente, motivo de realización de la MAPA, sexo, edad, peso, talla, años de evolución de la hipertensión, factores de riesgo cardiovascular, toma de medicación antihipertensiva durante las dos últimas semanas, toma de medicación el día de la MAPA y en caso afirmativo listar los fármacos con su dosis y hora de administración del fármaco, fecha y hora de las tomas de PA en consulta, PAS, PAD, FC, fecha y hora de inicio de la MAPA, tipo de manguito, tipo de MAPA, hora de acostarse y hora de levantarse del primer día para las MAPA de 24 horas y para el primero y segundo día en caso de las de 48 horas. Las variables siguientes disponen de una alerta para el investigador cuando el valor registrado está fuera del rango preestablecido: edad, peso, perímetro abdominal, fecha y hora de las tomas, valor de la PAS, PAD y FC.

Además cada 5.000 MAPA registradas el equipo de soporte técnico realiza una serie de operaciones protocolizadas diseñadas con el propósito de asegurar la consistencia y calidad de la información.

Política de privacidad y garantía de confidencialidad

Al objeto de garantizar el cumplimiento riguroso de la Ley de Servicios de la Sociedad de la Información y de Comercio Electrónico/Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LSSI/LOPD), el Registro CRONOPRES no dispone de datos identificativos del paciente. Por este motivo no es necesario informar a la Agencia Española de Protección de Datos (APD). El sistema incorpora las funcionalidades siguientes:

- 1) Certificado de Seguridad de 128 bits para encriptar los registros que circulan por internet.
- 2) Aislamiento mediante corta-fuegos de la base de datos clínica.
- 3) Realización de copias de seguridad diarias y traslado regular de las copias a un centro especializado.
- 4) Acceso restringido, tanto físico como lógico, al servidor de datos.

El proyecto ha sido aprobado por diferentes comités éticos de investigación clínica de diversas comunidades autónomas de nuestro país.

Resultados

Talleres de implantación

Durante el año 2004-2005 se realizaron 50 talleres de formación en cronobiología, cronoterapia y registro de MAPA, con un total de 1.126 participantes, repartidos por toda la geografía nacional (tabla 1).

Evolución de los 12 primeros meses

En junio de 2004 se puso en marcha el Proyecto CRONOPRES con un total de 82 investigadores. La evolución ha sido creciente en todo momento; cada mes se han incorporado nuevos investigadores, llegando a 767 investigadores a los 12 meses de funcionamiento del Proyecto.

A 1 de junio de 2005 la base de datos del Registro CRONOPRES incluye ya más de 20.000 MAPA. Crece a un ritmo de unas 1.500 MAPA mensuales y está previsto que este ritmo aumente sensiblemente con la implantación de nuevos monitores (fig. 2).

Plan de investigación

El Proyecto CRONOPRES ha iniciado la primera etapa del plan de investigación. En primer lu-

TABLA 1
Número de asistentes a los talleres de implantación

TALLER	ASISTENTES TALLERES	%
Aragón	58	5,2
Andalucía	161	14,3
Asturias	44	3,9
Baleares	16	1,4
Canarias	21	1,9
Cantabria	13	1,2
Castilla-León	62	5,5
Castilla-La Mancha	55	4,9
Cataluña	262	23,3
Comunidad Madrid	98	8,7
Comunidad Valenciana	133	11,8
Extremadura	17	1,5
Galicia	56	5,0
La Rioja	12	1,1
Murcia	25	2,2
Navarra	23	2,0
País Vasco	70	6,2
Total	1.126	100

gar se realizarán dos estudios descriptivos del patrón circadiano en dos subpoblaciones con especial importancia: pacientes hipertensos no tratados farmacológicamente y pacientes con hipertensión refractaria.

En los pacientes con HTA no tratada, a través del CRD, pretendemos conocer la influencia de la zona geográfica o del entorno del paciente, la etiología de la HTA, la presencia o no de diabetes mellitus, la estacionalidad del aumento de la PA, el riesgo vascular, así como el impacto del horario de sueño y la calidad del mismo. En el caso de la HTA refractaria el objetivo también es determinar la etiología de la HTA, la presencia o no de diabetes mellitus, de síndrome metabólico y de lesión de órgano diana, así como las variaciones de FC. Asimismo, se pretenden determinar las variables predictivas de la HTA refractaria.

En segundo término, el Proyecto CRONOPRES se propone evaluar el impacto de una intervención basada en cronoterapia en la morbilidad del paciente hipertenso.

Discusión y perspectivas futuras

Cada vez es más obligada la utilización de la MAPA con fines diagnósticos y de seguimiento de los pacientes hipertensos^{13, 18-20}. Así, un reciente metaanálisis que incluyó 44 ensayos clínicos y 5.842 pacientes ha demostrado que la reducción en las medidas de PA asociadas a distintos tratamientos están notablemente condicionadas por el método de medición: las reducciones medias de la PA medidas mediante MAPA eran entre un 25 % y un 33 % menores que las observadas mediante los valores obtenidos a partir de la medición tradicional en la consulta, observándose, asimismo, un menor descenso de la PA nocturna respecto a la diurna²³. Asimismo siguen apareciendo nuevas evidencias sobre la capacidad de los valores de PA ambulatoria, sobre todo los promedios nocturnos, para predecir complicaciones cardiovasculares²⁴, y sobre la importancia de las variaciones circadianas de distintos parámetros fisiológicos y bioquímicos y su asociación con la aparición de dichas complicaciones²⁵.

Aunque el uso de la MAPA empieza a extenderse al ámbito de la Atención Primaria²⁶, todavía es una herramienta cuyo uso dista mucho de ser generalizado en nuestro país. El enorme potencial que aporta la plataforma CRONOPRES reside en el poder de atracción y de fidelización que el proyecto ha ejercido en su etapa inicial sobre los médicos de Atención Primaria participantes. Actualmente, la Red CRONOPRES cuenta ya con más de 700 profesionales registrados que comparten conocimientos en MAPA y que, por tanto, de manera progresiva están incorporando las nuevas habilidades adquiridas en su práctica clínica cotidiana.

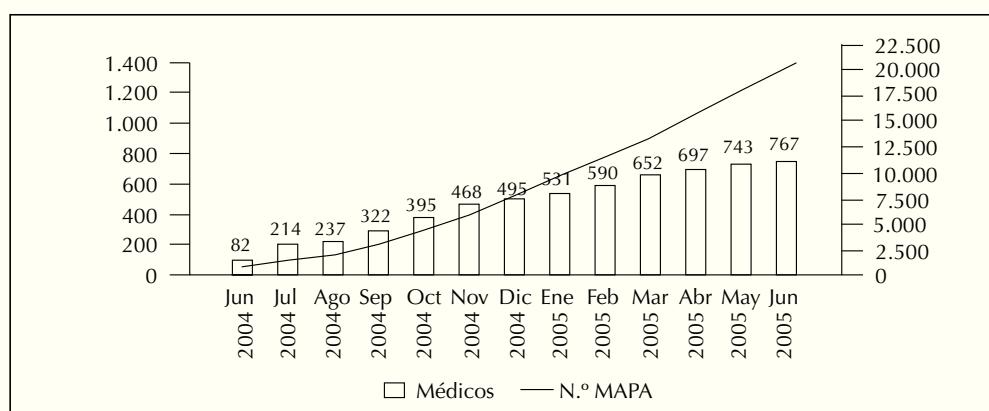


Fig. 2. Ritmo de crecimiento mensual de la base de datos del Registro CRONOPRES (junio 2004-junio 2005).

Hay que destacar la gran versatilidad que posee la plataforma para dar soporte a la realización de prácticamente cualquier tipo de investigación clínica y epidemiológica. En efecto, dentro del CRONOPRES pueden desarrollarse estudios transversales con suma facilidad, pero también es posible realizar estudios de casos y controles, cohortes, naturalísticos o de intervención. La plataforma CRONOPRES es también un medio de divulgación de la evidencia autogenerada y, en general, de los conocimientos científicos relevantes que se vayan produciendo en el campo de la hipertensión arterial a través de sus programas de formación y medios propios de divulgación: secciones del portal temático, boletín de noticias y reuniones periódicas de investigadores.

Finalmente debe destacarse especialmente que el Proyecto CRONOPRES es un instrumento de valor excepcional para implantar de forma efectiva guías de práctica clínica para la detección y el control de la HTA basadas en evidencia científica, e incorporar procesos de mejora continua a partir del conocimiento objetivo autogenerado, elevando, por tanto, la calidad del proceso de diagnóstico y tratamiento del paciente hipertenso en nuestro país.

Apéndice

Grupo de trabajo

Antonio Coca, Rafael Durá, Àngela Felip, Josep M.^a Galcerán, Manuel Gorostidi, Raquel Hernández, Mara López, Luís Miguel Ruilope, Julián Segura, Cristina Sierra, Javier Sobrino y Ernest Vinyoles.

Comité científico

Pedro Aranda, Pedro Armario, Carlos Campo, Antonio Coca, Mariano de la Figuera, Alejandro de la Sierra, Javier Díez, Rafael Durá, Àngela Felip, Luisa Fernández, Josep María Galcerán, Pablo Gómez, Lucía Guerrero, Raquel Hernández, Concepción Laviades, Manuel Luque, Empar Lurbe, Rafael Marín, Nieves Martell, Javier Nieto, Jaume Plana, Josep Redón, Alex Roca-Cusachs, Luis Miguel Ruilope, Julián Segura, Cristina Sierra, Javier Sobrino, Carmen Suárez, Joaquín Vila, Ernest Vinyoles y Julio Zarco.

Investigadores

Araceli Abilla, Javier Acha, Ginesa Acosta, Carlos A. Aguado, Fuensanta Agüero, Ramón Aguinalliu, Concepción Alamo, Carles Albadalejo, Vicente Albendiz, Ramón Albero, Pilar Alberti, Amparo Alborch, Alberto Albors, Roberto Alcázar, Guillermo Alfaro, Ramón Alfonso, Florentino Algilaga, Juan Aliaga, Enrique Almenar,

M.^a Cruz Almendros, Francisco Javier Alonso, Andrés Álvarez, Rafael Álvarez, Guillermo Álvarez, Salvador Álvarez, Tertuliano Amat, Roser Amer, Javier Ampuero, Carina Andrés, Javier Andrés, Francisco Angora, Olga Antiga, Juan José Antón, José Joaquín Antón, M.^a Angeles Antón, Pedro Aranda, Jon Aranguren, M.^a Marta Arcas, Eloisa Arias, Alfonso Arias, Sara Ariño, José M.^a Ariño, M.^a José Ariz, Pedro Armario, Jesús María Arnaiz de los Revilla, José Antonio Arnal, Gabriel Arriba, Irantzu Arroitia, Immaculada Arrondo, Jerónimo Artiles, Sara Artola, Koldo Aso, Pedro Joaquín Avellaneda, Antonio Aylagas, Luis Azcona, José Luis Bailén, Pilar Baillo, Julián Bajío, Eduardo Balada, Juan Francisco Ballester, Mario Baquero, Antonio Barba, Margarita Barbe, María Jesús Barreda, Chantal Baudet, Vicenta Bautista, Servando Manuel Baz, Concha Becerro, Juan José Beitia, Luis Beitia, Amadeo Belles, Juan José Bellvis, Isabel Belmonte, Marta Beltrán, Francisca Benavides, José Miguel Benedicto, Mentxu Bereciartua, Fátima Bermejo, Merce Bermudo, Ferrán Bernaus, José Ignacio Bernues, Ana Bertolín, Salvador Bertrán, Calixta Cecilia Betancort, Silvia Bitaube, Pedro Blanch, Ana Blanco, Rosa María Blanco, Sonia Blanco, José Ignacio Boldova, Jorge Alejo Bonet, Luis Borja, Joan Borrell, María José Bosch, Carlos Botella, Leandro Bousquets, José Ramón Bovo, Dámaso Bravo, José Carlos Bravo, Susana Bria, Teresa Bueso, Isaac Buxade, Alberto Cabal, Julia Caballer, Maribel Caballero, M.^a Auxiliadora Cabanas, Francisco José Cabanillas, Luis Fernando Cabañas, Jacint Cabau, Eva M.^a Cabello, Pedro Cabeza, Ricardo Cabezas, M.^a Angeles Cabrera, Agustín Calatayud, Carmen Calatayud, Ignacio Camacho, Tomas Camacho, Alejandro Cámara, María Luisa Camarero, Ignacio Campo, Belén Campos, Jaume Canals, Pedro Cancelo, Antonio Cano, Susana Cano, Fina Canudas, José Luis Cañada, Silvia Cañadas, Josep Cañellas, Dolors Capdevila, Cristina Carbonell, M.^a Dolores Carranza, José Luis Carrasco, Antonio Carrasco, Eduardo Carrillo, Gregorio Javier Carrillo, Raul Carro, José M.^a Casacuberta, Juan Jonas Casares, José Antonio Casasnovas, Chema Castaños, Nuria Castellvi, Antonio Castilla, M.^a Isabel Castillejo, Rosa María Castro, Ángel Castro, Carlos Catalán, M.^a Montserrat Cazorla, Jesús Cebollada, María Cerrato, Antonio Chacón, Ignacio Chagoyen, Helena Cía, Xavier Clar, Antonio Clavo, Juan Vicente Climent, Josep Closas, M.^a Teresa Codesido, Francisco J Colado, Rafael Colas, M.^a Lourdes Comas, Josep Comerma, Isabel Comerma, José Conejero, Felipe Cordero, Fernando Corredor, José Manuel Corres, Pere Cortés, Rocío Cortés, Paquita Coscolla, Carlos Coscollar, Joan Costa, Pilar Costillas, Lourdes Craver, Juan Crespo, Eva Cruzado, José Cuenco, Montse Cullell, Pedro Cummings, Antonio

Cumplido, Serafín de Abajo, Paloma de Castro, Cristina de Castro, Adalberto de la Cruz, Andrés de la Peña, Juan Antonio de la Rubia, Montserrat de la Torre, Albert de Luis, Patxi de Miguel, Carlos Deban, Manuel Debon, Manuel del Águila, Javier del Cazo, Ángela del Cuadro, Carmen del Hierro, Cristina Delgado, Eloísa Delsors, José Luis Diago, Pedro Díaz, José Luis Díaz, Jesús Díaz, Hugo Díaz, Ángel Díaz, Fernando Diego, Salvador Díez, Maite Dimon, Mónica Domenech, Cristina Domingo, Felisa Domínguez, Antonio Domínguez, David Domínguez, Pedro Domínguez, Manuel Domínguez, José Antonio Dura, Conrado Durán, Ignacio Jorge Echevarría, Ana Egido, Miren Eguzkiñe Gallastegui, Victoria Elejalde, Javier Elorriaga, Eladio Elvira, Jesús Enríquez, Dámaso Escribano, Javier Espiga, Antonio Espino, Ildefonso Espinosa, Sebastián Espona, Jorge Estephan, María Estévez, José Estévez, Javier Ezkurdia, Leonardo Ezpeleta, Lorenzo Facila, Emilio Fajardo, Neus Farre, Ángela Felip, Ricardo Fernández, Francisco Fernández, Raimundo Fernández, José Ignacio Fernández, Enrique Antonio Fernández, Celia Fernández, Lucas Fernández del Campo, Raimon Ferre, Manuel Ferreiro, Cristina Ferrer, Juan Carlos Ferrer, José Antonio Ferrero, M.ª Jesús Ferrero, Rosaura Figueras, Carlos Fluixa, Ignacio Forcada, Juan Eugenia Forcada, Mercedes Fradua, Belén Fraile, Joaquín Franco, Román Freixa, Pere Freixas, Francisca Frey, Xavier Frías, Francisco Fuentes, Rafael Galán, Josep María Galcerán, M.ª Dolores Galiani, Alicia Galliano, Ángel José Gallardo, Enrique Gálvez, Antonio Fernando Gálvez, Ángel Luis Gamen, José Blas Gamon, M.ª Carmen Garcés, Luis Garcés, Rosa García, Fernando García, Adolfo García, Miguel García García, Miguel García León, Tomás García, José Salvador García, Luis García, Teresa García, Juan Manuel García, M.ª José García, M.ª Dolores García, María Teresa García, Juan Antonio García, Dolores García, Andrés García, María del Carmen García, Manuel García del Valle, Luis García-Giralda, Francisco Javier García-Norro, Manuel Garnacho, José M.ª Garrido, Plácido Gasco, Francisco Javier Gavira, Ricardo Gayán, Zouhair Ghais, Josep M.ª Gifre, Teresa Gijón, Jesús Gil, Francisco Gil, Antonio Gil, M.ª Victoria Giménez, Juan Ramón Giménez, María José Gimeno, Teresa Glaria, M.ª Soledad Goikoetxea, Juan José Gomariz, Juan José Gómez, Leonardo Gómez, Maribel Gómez, Pablo Gómez, Manuel Ángel Gómez, Juan Ramón Gómez, M.ª Pilar Gómez, David Gómez Calcerada, Juan Pablo Gomollón, Andrés González, M.ª Dolores González, Diana González, Amelia González, M.ª Pilar González, Gabriel González, José María González, Angel González, Jesús Pablo González-Nuevo, M.ª Teresa Gonzalo, Manuel Gorostidi, Javier Gracia, Olga Gracia, Esteban Granero, Yolanda Granja, Ge-

rardo Grau, Teresa Gros, María Coral Güemes, Francisco Javier Guereidaga, Francisco Javier Guerrero, Alejandro Guillén, Miguel Guillén, Enrique Guinot, Carolina Guiriguet, Manuel Guiu, Sven Gunther, Gabriel Gusi, Luis Gutiérrez, Pablo Guzmán, Antonio Hadrera, Antonio Henríquez, Sonia Hernández, Juan Carlos Hernández, Raquel Hernández, Emlia Hernanz, Julio Herrera, Juan Herrero, Pablo Herrero, M.ª Jesús Herrero, Luis Hidalgo, Pedro Horcajo, Antonio Luis Horgues, Francisco Huertas, Josu Ibarra, José Francisco Ibor, José María Iglesias, Juan Carlos Iglesias, Ignacio Iriarte, Luis Irigoyen, Emili Iroz, Carlos Isanta, M.ª Teresa Isidro, Luisa M.ª Itor, Antxón Izquierre, Armand Izquierdo, Maribel Izquierdo, Yolanda Jaén, Araceli Jimeno, Susana Jones, Joaquín Jorro, Vicente Javier Juan, Raul Julve, Enrique Juncadella, César Jurado, Juan Pedro Justel, Dolores Jesús Justicia, Lourdes Lacal, Carmen Lago, Elena Lamiel, Concha Laviades, María Eloisa Lázaro, Trinidad Lechuga, María León, Antonio Liébana, Norberto Liétor, Juan José Linares, Juan Llach, Antonio Jesús Llerena, Joan Llibre, Eva Llisto, Miguel Angel Lobato, J.M. Logroño, Federico Lombera, Blanca López, Beatriz López, José Adrián López, Alfredo López, José Manuel López, Vicente López, Manuel López, Angel-Victoria López, Manuel López, José López, Luis López, Juan Carlos López, José M.ª López, Toni López, Juan Bosco López, Flora López, Ricardo López, Emilio Luis López, M.ª Cruz López, Martín López de la Torre, Manuel Losada, Francisco Lozano, José Vicente Lozano, Emilio Luengo, Rafael Luquin, Iñaki Mabe, Felipe Madruga, Luis Maestre, José Argimiriro Malmierca, Miguel Angel Mangas, Alipio Mangas, F. Xavier Manzanares, Francisco Manzano, M.ª Esperanza Manzano, José F. Marcos, M.ª Belén Marín, Juliana M.ª Marín, Emilio Márquez, Juan Carlos Martí, Marta Martí, Eva Martín, Elena Martín, Elvira Martín, José Luis Martín, Manuel Martín, Florencia Martín, Agustín Martín, José Angel Martín, María Teresa Martín, Basilio Martín, Eleonora Martínez, Francisco Martínez, Antonio Martínez, Vicente Martínez, María Vega Martínez, José M.ª Martínez, Miguel Angel Martínez, Vicente Martínez, Francisco Javier Martínez, Javier Martínez, Pablo Martínez, Antonio Martínez, Pedro Martínez, Sara Martínez de Arenzana, Javier Masso, José Massons, M.ª Itziar Matia, Guillermo Mazzanti, José Ignacio Mediano, Juan Diego Mediavilla, Javier Mediavilla, Emilia Medina, M.ª de La Concepción Medina, Luis Meijide, Silvia Membrilla, Cándido Mena, Arantxa Mendiola, Carolina Mendiz, Luis Mendo, Pedro Mengual, Josep M.ª Mercade, M.ª Teresa Merino, Angel Merino, Sandra Merino, Catalina Micol, Ana Milla, Alberto Minchero, Esther Minguela, Agusti Mínguez, Carlos Miranda, Juan Mogas, Artemio Mo-

jón, José Molina, José Carlos Molina, Manuel M.^a Molina, Luis Javier Molina, Eduardo Molina, Carmen Molina, Casimir Moneny, José Monleon, Isabel Monreal, Miguel Montagud, Juan Carlos Montañés, Manuel Montero, José Antonio Montiu, Montserrat Montoliu, Rodolfo Montoya, Cecilia Montoyo, Francisco Monzón, Tomás Morán, Carmen Morata, Francisco Javier Moreno, Aurora Moreno, Sonia Moreno, Dolores Moreno, Juan Moreno, Gerardo Moreno, Carmen Morera, Antonio Morillas, Juan Morillo, Ignacio Morón, Francisca Muntaner, Francisco Muñoz, Francisco José Muñoz, Eduardo Muñoz de Bustillo, Salomé Muray, Paz Muriel, Jorge Navarro, Fernando Náveros, Eladio Negro, Juan Noguera, Blanca Novella, Diego Núñez, Carmelo Ocaña, José Luis Olagaray, María Olías, Luis Oliván, Francisco Olivares, Antonio Olmos, Rafael Oloriz, M.^a Carmen Onieva, Serafín Orillán, Pilar Ángeles Oriol, Luis Orruño, Francisco Javier Orte, Jesús Ortega, José Manuel Ortín, José Luis Ortiz, Julio Ortiz, J. Ramón Ortiz, Ernest Orts, Carlos Antonio Ortuondo, Luis Otegui, Jesús Otermin, Óscar Pablos, Joan Pages, Eduardo Paja, Miguel Paja, José María Palacín, Antonio Palacios, Vicente Pallares, Jesús Palomo, Encarnación Pamies, Javier Parra, Aitor Parra, Francisco Parralejo, M.^a Carmen Pastor, José Carlos Pastoriza, Isabel Pastrana, Joaquín Pechuan, Juan José Pedreño, Rafael Pedruelo, Antonio Pelegri, Virtudes Pelegrina, Juan Peña, José María Peña, Juan Carlos Peña, José Luis Peña, Manuel Pérez, Roberto Pérez, Carlos Pérez, Nuria Pérez, Rafael Pérez, Guillermo Pérez, Francisco Pérez-Lanzac, Julio Pericas, Ana Peris, Raquel Pernaute, Carlos Pesquera, Javier Pi, Conxa Pico, Amparo Pico, Gonzalo Piedrola, Noe Pinar, Marina Piniella, Eva Piñero, Angel Piñero, Juan Luis Pizarro, Jaume Plana, Eva Plancha, Montserrat Planelles, Alfonso Pobes, Francisco Javier Porras, Francisco Portillo, Antonio Portolés, Gabriel Pou, Francisco Poveda, Jerónimo Pozuelo, Luis Prieto, Miguel Angel Prieto, Aureliana Prieto, Manuel Prieto, Norberto Proupin, Luis Pueyo, José J Quesada, Fernando Quijano, Manuel Quintas, Luis Miguel Quintero, Teresa Rama, Pedro Ramírez, José Ignacio Ramírez, Antonio Angel Regueiro, Agustina Remón, Rosalía Reyes, Andrés Riera, Ferrán Rius, F. Javier Rivera, Dolores Rivero, Antonio M. Rivero, Evelio Robles, Anna Roca, Angela Rodil, Antonio Rodríguez, Eduardo Rodríguez, Joaquín Rodríguez, Ana Isabel Rodríguez, Vicente Rodríguez, José Antonio Rodríguez, José Carlos Rodríguez, Isabel Roig, Fernando Roldán, Antonino Román, Cesar Romero, Eduardo Rovira, Manuel Royo, Elvira Rubio, José Félix Rubio, Julián Rubio, Jesús Antonio Rueda, José Ignacio Ruiz, Antonio Ruiz, Milagros Ruiz, Antonio L. Ruiz, Luis Ruiz-Valdepeñas, Marta Ruverte, Óscar R. Saavedra, José Sabán,

Óscar Sacristán, Pilar Sainz, Luis Sainz de Rozas, Alejandro Salanova, Narcís Salleras, José María Salto, Esther San Cristobal, Jesua San Millán, Jesús San Vicente, Antonio José Sánchez, Maimor Sánchez, Ángel Sánchez, Francisco José Sánchez, Juana María Sánchez, Francisco Sánchez, José Sánchez, Manuel Carlos Sánchez, Jesús Sánchez, María Elena Sánchez, Romualdo Sánchez, Ismael Sanchidrián, Carlos Sanchís, Tamara Sancho, Fernando Sancho, José Sanz, Saturnino Sanz, Eugenia Saro, Javier Sarrias, Felipe Sarro, Rubén A. Sauret, Alfonso Segovia, José María Serna, Rafael Serrano, Adalberto Serrano, Rosario Serrano, Yolanda Sipan, Javier Sobrino, Eugenio Sobrino, Francisco Sogorb, Merce Sola, José Manuel Soler, Manuel Suárez, Najaty Suliman, Alicia Taboada, Manuel Taboada, Pedro Tarrega, Immaculada Terrón, Juan Aitor Thalamas, Gregorio Tiberio, Raimundo Tirado, Raul Tomé, Alberto Torre, Jesús Torrecilla, Miquel Torres, Yolanda Torres, José Ignacio Torres, Juan Tortajada, Montse Tramuns, Pablo Trincado, Antonio Trueba, Elena Tutor, Carmen Ubierna, Antonio Ubieto, Angel Domingo Ugarrio, Juan José Uinzue, Francisco Urbán, Fernando Uribe, Iñaki Urionabarrena, Lope Valcarcel, Beatriz Valladares, Miguel Ángel Valle, Luis Miguel Valles, Martí Valles, Julio Vallina, Manuel Valor, Víctor Valverde, José Manuel Valverde, Luis Alberto Vara, José Manuel Varela, Joaquín Vázquez, Delio Vázquez, Antonia Vázquez, Juan de la Cruz Velasco, Susana Ventureira, José M.^a Verdú, Josep Verdú, Elena Verduras, Jesús Vergara, Daniel Vicente, Claudio Vidal, Anna Vidal, Pedro Vidau, Luis Vigil, Joaquín Vila, Rubén Villa, M.^a Jesús Villa, Elena Villalba, Gabriel Villanueva, Enrique Villar, Juanjo Villareal, Juan Villaro, Raul Villasevil, Joan Villatoro, Rafael Virtó, Alfredo Yoldi, Juan Ramón Zalba, Montserrat Zamora, Alberto Zamora, Juan Carlos Zamorano, Luis M.^a Zorita-Viota y José Félix Zuazagoitia.

Agradecimientos

Este proyecto está financiado por Laboratorios Lácer, S.A.

Bibliografía

1. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(9 Pt 2):280S-90S.
2. Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am J Hypertens.* 1996;9(4 Pt 3):11S-21S.
3. Sothern RB, Vesely DL, Kanabrocki EL, Hermida RC, Bremner FW, Third JLHC, et al. Temporal (circadian) and functional relationship between atrial natriuretic peptides and blood pressure. *Chronobiol Int.* 1995;12:106-20.
4. Prisant LM. Hypertension and chronotherapy: shifting the treatment paradigm. *Am J Hypertens.* 2001;14(9 Pt 2):277S-9S.
5. Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:501-5.

6. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension*. 1998;32:255-9.
7. Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
8. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in treated hypertensive patients. *J Hypertens Suppl*. 1991;9:S33-9.
9. 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 [erratum in: *Hypertension*. 1995;25:462].
10. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study [see comments]. *Circulation*. 1998;98:1892-7.
11. Redon J, Campo C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712-8.
12. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:238-45.
13. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45:142-61.
14. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:273-80.
15. Lida T, Kohno I, Fujioka D, Ichigi Y, Kawabata K, Obata JE, et al. Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2004;27:573-9.
16. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10:1201-7.
17. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 41 Suppl 1: S61-S66.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289: 2560-71.
19. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Medida de la presión arterial. *Hipertensión*. 2005;22Supl 2:16-26.
20. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21:1011-53.
21. Straka RJ, Benson SR. Chronopharmacologic considerations when treating the patient with hypertension: a review. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:771-82.
22. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:453-9.
23. Mancia, Giuseppe; Parati, Gianfranco. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2004;22:435-45.
24. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
25. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl*. 2005;Suppl 1:S35-9.
26. White WB, Weber MA, Davidai G, Neutel JM, Bakris GL, Giles T. Ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting: assessment of therapy on the circadian variation of blood pressure from the MICCAT-2 Trial. *Blood Press Monit*. 2005;10:157-63.