

Presión arterial clínica y ambulatoria y su relación con el grosor íntima-media de carótida (LOD-RISK Study)

Luis García-Ortiz, Luis J. González-Elena, José Ignacio Recio-Rodríguez, Yolanda Castaño-Sánchez, Emiliano Rodríguez-Sánchez y Manuel A Gómez-Marcos

Centro de Salud La Alamedilla. Unidad de Investigación. Salamanca. España.

Objetivo. Evaluar la relación entre la presión arterial y el perfil circadiano y el grosor de la íntima media de la carótida.

Metodología. Estudio descriptivo transversal. Se evaluó a 284 pacientes con hipertensión en atención primaria, de los cuales el 62% eran varones, y tenían una edad media de 57,86 años.

Financiación: Este proyecto ha sido financiado por la Fundación/Sociedad Española de Arteriosclerosis, en la convocatoria de becas de investigación para atención primaria de 2006 con el título "La ecografía, el Doppler y la pulsioximetría en la detección precoz de arteriosclerosis en el ámbito de la atención primaria". Además ha contado con financiación de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, el ISCIII-RETIC RD06/0018 y con el apoyo del proyecto Cardiorisk de la Sociedad Española de Hipertensión.

Conflicto de intereses: No hay conflicto de intereses de ninguno de los autores.

Contribuciones: Luis García-Ortiz ha concebido el estudio, ha diseñado el protocolo, ha obtenido la financiación, ha realizado el análisis de resultados y ha elaborado redacción el borrador del manuscrito. Manuel A. Gómez-Marcos y Luis Javier González Elena han colaborado en el diseño del protocolo, en la recogida de datos, en la interpretación de los datos y en la revisión del manuscrito. Emiliano Rodríguez-Sánchez ha colaborado en la recogida de datos, en la interpretación de los resultados y en la revisión crítica del manuscrito. José Ignacio Recio-Rodríguez y Yolanda Castaño-Sánchez han participado en el diseño del protocolo, en la recogida de datos y en la revisión del manuscrito. Por último, todos los autores han revisado y aprobado la versión final del manuscrito.

Correspondencia: Dr. L. García Ortiz.
Centro de Salud La Alamedilla. Unidad de Investigación.
Avda. Comuneros, 27-31. 37003 Salamanca. España.
Correo electrónico: Lgarciao@usal.es

Recibido el 30 de julio de 2008 y aceptado el 11 de noviembre de 2008.

Mediciones: edad, sexo, presión arterial clínica, presión de pulso, monitorización ambulatoria de presión arterial y patrón circadiano. Se calculó el aumento del grosor de la capa íntima-media (GIM) de la carótida mediante ecografía con protocolo de 12 medidas, utilizando el grosor medio y máximo. Se considera patológico si el GMI medio > 0,9 mm o hay presencia de placas según la Guía Europea de Hipertensión de 2007.

Resultados. La presión arterial clínica fue de 138,7/75,01 mmHg y la presión de pulso 50,6 mmHg. La presión arterial de 24 h fue de 122,9/76,3 mmHg; en actividad, 126,7/79,7 mmHg, y en descanso, 112,8/67 mmHg. El descenso nocturno fue del 10,8% en la presión arterial sistólica y del 15,8% en la diastólica, y la presión de pulso de 24 h fue de 46,7 mmHg en actividad, 46,9 mmHg, y en descanso, 45,8 mmHg. El 46,5% de los pacientes presenta patrón *dipper*; el 35,9%, *non-dipper*; el 10,9%, *extreme dipper*, y el 6,7%, *riser*. El GIM medio fue de 0,765 mm y el GIM máximo, 0,943 mm. Cuarenta y seis (16,2%) pacientes tenían GIM medio > 0,9 mm o placas. En el patrón *riser*, el GIM fue de 0,831 mm; en *non-dipper*, de 0,765 mm; en *dipper*, de 0,762 mm, y en *extreme dipper*, de 0,738 mm ($p < 0,05$).

Encontramos correlación positiva ($p < 0,05$) entre GIM medio y máximo con presión arterial sistólica clínica ($r = 0,27$), presión de pulso ($r = 0,38$), presión arterial sistólica de 24 h ($r = 0,26$), en actividad ($r = 0,24$) y descanso ($r = 0,28$) y negativa con presión arterial diastólica de 24 h ($r = -0,18$) y en actividad ($r = -0,21$).

Conclusiones. El GIM de carótida se correlaciona positivamente con la presión arterial sistólica y la presión de pulso, tanto clínica como ambulatoria, y negativamente con la presión

arterial diastólica ambulatoria y con el descenso nocturno de la presión arterial. El patrón *riser* está asociado con GIM mayor y *extreme dipper* menor.

Palabras clave:

Hipertensión arterial. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Grosor íntima-media.

OUTPATIENT BLOOD PRESSURE MONITORING AND ITS RELATIONSHIP WITH CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS (LOD-RISK STUDY)

Objective. To assess relationships between blood pressure and circadian pattern and carotid intima-media thickness (IMT).

Methods. Cross-sectional study. We included 284 hypertensive patients evaluated in primary care. Men 62%, aged 57.86 years. Measurements: Age, sex, office blood pressure, pulse pressure, ambulatory monitoring blood pressure and circadian pattern. Intima-media thickness (IMT) by ultrasound with protocol of 12 measurements, using mean maximum values. It is considered pathological if IMT > 0.9 mm or presence of plaques in accordance with European hypertension guidelines 2007.

Results. Office blood pressure was 138.7/75.01 mmHg and pulse pressure 50.6 mmHg. Blood pressure 24 hours was 122.9/76.3, in activity: 126.7/79.7 and at rest: 112.8/67 mmHg. Systolic decrease in blood pressure was 10.8% and diastolic 15.8%. pulse pressure 24 hours was 46.7 mmHg, in activity 46.9 mmHg and at rest 45.8 mmHg. Circadian pattern was: 46.5% dipper, 35.9% non-dipper, 10.9% extreme dipper and 6.7% riser. IMT mean value was 0.765 mm and mean maximum 0.943 mm. A total of 46 (16.2%) patients had IMT > 0.9 mm or plaque. IMT in riser was 0.831mm, non-dipper 0.765, dipper 0.762 and extreme dipper 0.738 mm ($P < 9.05$). We found a positive correlation ($P < 9.05$) between mean and maximum IMT with Office blood pressure ($r = 0.27$), pulse pressure ($r = 0.38$), systolic blood pressure 24 hours ($r = 0.26$), day ($r = 0.24$), night ($r = 0.28$) and a negative correlation with diastolic blood pressure 24 hours and daytime ($r = -0.18$, $r = -0.21$).

Conclusions. Carotid intima-media thickness correlates positively with clinic and ambulatory systolic blood pressure and pulse pressure and negatively with diastolic blood pressure and decrease in night blood pressure. Riser pattern is

associated with intima-media thickness higher and extreme dipper lower

Key words:

High blood pressure. Blood pressure monitoring ambulatory. Intima-media thickness.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en los países desarrollados. Se estima que la HTA está relacionada con el 46,4% de las muertes por enfermedad cerebrovascular, con el 42% de las muertes por cardiopatía isquémica y con el 25,5% de las muertes totales¹. Este incremento de riesgo de episodios cardiovasculares suele estar asociado a la aparición de lesión de órganos diana, como la lesión renal (microalbuminuria)², la hipertrofia ventricular izquierda³ o el incremento del grosor de la capa íntima-media (GIM)⁴ de la carótida como marcadores subrogados de arteriosclerosis.

En la población general, la relación entre la morbimortalidad cardiovascular con la presión arterial (PA) sistólica (PAS) y diastólica (PAD) es continua, tanto para enfermedades cerebrovasculares, como para cardiopatía isquémica⁵. Sin embargo, en estudios observacionales, especialmente en ancianos, se ha visto una relación directa de la morbimortalidad con la PAS, pero inversa con la PAD, manteniendo una relación directa e intensa con la presión de pulso (PP) o presión diferencial^{6,7}. El aumento de la PP indica aumento de la rigidez de las grandes arterias y, en consecuencia, lesión de órgano diana⁸.

Actualmente, la PA clínica (PAC) en consulta sigue siendo la técnica de referencia, pero cada vez hay más evidencias de que la automedida de la PA del paciente en su domicilio y, sobre todo, la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) se correlacionan mejor con la lesión de órganos diana y con los episodios cardiovasculares⁹⁻¹³. El valor pronóstico de la PA nocturna parece ser mayor que la diurna, especialmente el descenso nocturno de la PAS. Los individuos con menor descenso nocturno de la PA presentan una prevalencia mayor de lesión de órganos diana y una evolución menos favorable¹⁴⁻¹⁶; asimismo, se ha encontrado un peor pronóstico asociado a la mayor variabilidad de la PA^{17,18}. Sin embargo, el descenso nocturno de la PAD, el porcentaje de tiempo y medidas que superan los límites de buen control, tanto en la PA de 24 h, diurna y nocturna, y la PP estimada con la MAPA, han sido

poco estudiadas y no está completamente definido su valor como predictores de lesión de órganos diana.

La arteriosclerosis es una enfermedad difusa que afecta a todo el árbol vascular y, dentro de éste, al territorio coronario y a la circulación arterial periférica. La evaluación del GIM de carótida permite evaluar la estructura vascular y detectar lesión de órganos diana de forma temprana. Varios estudios prospectivos han demostrado que el GIM de carótida es un factor de riesgo independiente en la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria y accidente cerebrovascular¹⁹⁻²¹. Un GIM aumentado y/o la detección de placas de ateroma incrementan el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la arteriosclerosis hasta 4 veces en los individuos sin esta lesión²².

El propósito de este estudio es analizar la PAC y el perfil circadiano de la PA, así como otros parámetros que proporciona la MAPA, y la relación de éstas con la estructura vascular evaluada con el GIM de carótida en pacientes hipertensos.

Métodos

Diseño del estudio y ámbito

Es un estudio observacional y transversal, con análisis cruzados, en el que se ha incluido de forma consecutiva a pacientes con HTA clínica enviados a la unidad de investigación para confirmar el diagnóstico con MAPA o para evaluación de lesión de órganos diana en hipertensos conocidos. El estudio se ha desarrollado en el ámbito de atención primaria urbano.

Población de estudio

Los individuos del estudio proceden de 2 centros de salud con una población de 46.000 habitantes. En el estudio se ha incluido a 284 pacientes hipertensos, conocidos o de nuevo diagnóstico, de 18-85 años, con o sin enfermedad isquémica previa, mediante muestreo consecutivo de los pacientes derivados a la unidad de investigación de atención primaria para confirmar el diagnóstico y para valorar el riesgo cardiovascular y la lesión de órganos diana. El tamaño de la muestra se ha estimado para detectar las diferencias entre los individuos con patrón *dipper* y *non-dipper* en el GIM de carótida. Si se acepta un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, se precisan 214 pacientes, 107 individuos en el primer grupo y 107 en el segundo, para detectar una diferencia igual o superior a 0,05 mm. Se asume que la desviación estándar (DE) común es de 0,13, por lo que se ha incluido a los 284 pacientes evaluados entre enero y diciembre de 2007.

Mediciones básicas realizadas

La información se ha obtenido de la entrevista clínica, la exploración física y las exploraciones complementarias realizadas. Las variables estudiadas han sido: edad y sexo, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (varón menor de 55 años y mujer menor de 65 años), antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares, cardiopatía isquémica (angina o infarto de miocardio), accidente cerebro-

vascular, enfermedad arterial periférica, (diagnóstico clínico o índice tobillo/brazo inferior a 0,9) hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada con criterios electrocardiográficos (producto duración-voltaje de Cornell), antecedentes de HTA, dislipemias y diabetes mellitus, consumo de tabaco y actividad física, y se ha considerado activo a quien declara realizar actividad física de intensidad moderada al menos 30 min al día 5 días a la semana.

Las exploraciones físicas realizadas han sido: determinación de la PA y frecuencia cardíaca en consulta y con MAPA, talla y peso para estimar el índice de masa corporal (IMC) y perímetro de la cintura abdominal, medido según las recomendaciones de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad 2007.

Las exploraciones analíticas se han realizado con una extracción de sangre en ayunas de al menos 8 h y orina de la primera hora de la mañana, en las que se determinaron hemoglobina, glucemia, hemoglobina glucosilada, insulinemia, microalbuminuria, creatinina en sangre y orina, lípidos (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos) fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad. La lesión renal se evaluó con la creatinina plasmática, la tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y la proteinuria estimada con el índice albúmina/creatinina siguiendo los criterios de la *Guía europea de hipertensión arterial* de 2007⁶.

Medida de la presión arterial

La medida de PA se obtuvo realizando 3 mediciones de PAS y PAD, y utilizando la media de las 2 últimas, con un esfigmomanómetro modelo OMRON M7 validado según el protocolo de la Sociedad Europea de Hipertensión²³, realizadas por el/la enfermero/a de la unidad de investigación, separadas al menos un minuto y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión²³. Se estimó la PP con los valores medios de segunda y tercera tomas.

La MAPA se efectuó en un día de actividad normal, con un manguito adecuado para el tamaño del brazo del paciente. Se empleó un sistema de control modelo SpaceLabs 90207, que había sido previamente validado. La validación se realizó siguiendo el protocolo para la evaluación de los mecanismos de medida de la PA de la British Hypertension Society²⁴. Se consideraron registros válidos aquéllos en los que el porcentaje de lecturas válidas fue $\geq 66\%$ del total y no hubiera ninguna hora sin ninguna lectura. Igualmente, para la validez del registro, se requiere un mínimo de 14 medidas durante el período de actividad o un mínimo de 7 durante el período de descanso. El monitor se programó para obtener medidas de PA cada 20 min durante el período de actividad y cada 30 min en el período de descanso. Se computaron los estimadores medios y de dispersión de la PAS y la PAD durante los períodos de 24 h, diurno o de actividad y nocturno o de descanso, definidos ambos en función del diario referido por el paciente.

Se valoró, además de la PAS y PAD en cada período, la PP, el descenso nocturno de la PAS y la PAD, y la variabilidad de la tomas mediante la desviación estándar de las medidas en cada período. También se analizó el porcentaje de tiempo y de lecturas de la PA por encima de los valores de referencia: PA de 24 h $< 130/80$ mmHg, en actividad $< 135/85$ mmHg y en reposo $< 120/70$ mmHg para la PAS y PAD, respectivamente⁶.

Se clasificó a los pacientes según el patrón circadiano estimado con el descenso nocturno de la PAS y la PAD. Se consideró patrón *dipper* si el descenso fue entre el 10 y el 20%, *extreme dipper* si fue mayor del 20%, *no dipper* si fue entre 0 y el

10% y *r*iser menor del 0%, tanto para la PAS como para la PAD.

Evaluación del grosor íntima-media

La ecografía de carótida para valorar el GIM la realizaron 2 investigadores entrenados previamente y entre ellos evaluaron la concordancia antes del inicio del estudio. Se utilizó un ecógrafo Sonosite Micromax, con un transductor lineal de alta resolución multifrecuencia 5-10 MHz, y en la medición se utilizó el *software* Sonocal, que realiza mediciones automáticas del GIM para mejorar la reproducibilidad. Se ejecutaron mediciones en la carótida primitiva explorada una sección longitudinal de 10 mm a una distancia de 1 cm de la bifurcación, realizando medidas en la pared anterior o proximal y en la pared posterior o distal en proyecciones lateral, anterior y posterior, siguiendo un eje perpendicular a la arteria para diferenciar 2 líneas: una correspondiente a la interfaz íntima-sangre y la otra a la interfaz media-adventicia. Se realizaron un total de 6 mediciones en carótida derecha y otras 6 en carótida izquierda, utilizando valores medios promedio (GIM medio) y máximos promedio (GIM áximo) calculados automáticamente por el *software*. Las mediciones se obtuvieron con el individuo en decúbito supino, con la cabeza extendida y ligeramente rotada en dirección contraria a la carótida examinada, siguiendo las recomendaciones del Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus²⁵. Se consideró patológico si el GIM medio era superior a 0,9 mm, la presencia de placas arterioscleróticas de diámetro mayor de 1,5 mm, o un incremento focal de 0,5 mm o 50% del GIM adyacente²⁵ (fig. 1).

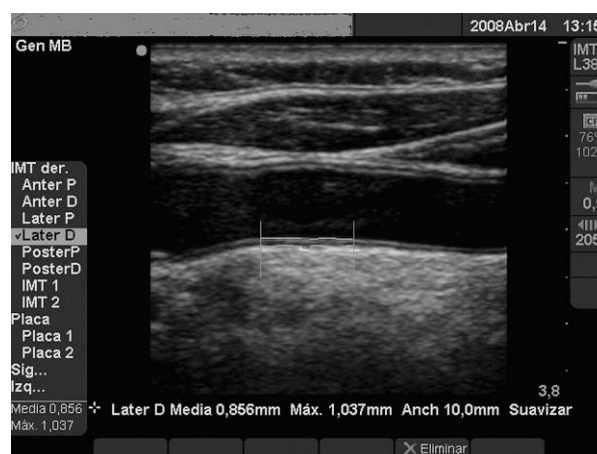


Figura 1. Medida de grosor íntima-media de carótida con *software* automático.

Análisis estadístico

Las variables continuas se han expresado como media \pm DE. Las variables discretas se expresaron en porcentajes. En el análisis estadístico, se ha utilizado la estimación de medias y proporciones para valorar las variables estudiadas en los diferentes grupos. Para analizar la relación entre variables cualitativas independientes y cuantitativas de 2 categorías, se utilizó la *t* de Student. Para analizar la relación entre varia-

Tabla 1. Datos demográficos y biohumorales basales en la población de estudio

Variables	Global (n = 284)	Varones (n = 176)	Mujeres (n = 108)	p
Edad (años)	57,86 \pm 11,02	56,85 \pm 11,72	59,50 \pm 9,59	0,049
Historia familiar de enfermedad cardiovascular (%)	13,1	10,3	17,8	0,071
Fumadores (%)	23,6	27,8	16,7	0,000
Actividad física (% activos) ^a	57,3	56,0	59,4	0,573
HTA previa al MAPA (%)	82,7	83,5	81,5	0,659
Diabetes mellitus (%)	19,4	21,0	16,7	0,367
Hipercolesterolemia (%) ^b	37,6	37,8	37,4	0,946
Enfermedad coronaria (%)	7,1	8,0	5,6	0,455
Enfermedad cerebrovascular (%)	2,8	2,9	2,8	0,969
Enfermedad arterial periférica (%) (n = 273)	12,8	15,8	7,8	0,057
Hipertrofia ventricular izquierda (%) (n = 273)	6,2	4,1	9,8	0,059
Perímetro de la cintura (cm)	98,59 \pm 10,93	101,49 \pm 9,24	93,86 \pm 11,85	0,000
Índice de masa corporal	28,37 \pm 3,91	28,53 \pm 3,57	28,10 \pm 4,41	0,364
Glucemia basal (mg/dl)	101,12 \pm 28,30	101,66 \pm 27,68	100,23 \pm 29,42	0,687
Creatinina (mg/dl)	0,93 \pm 0,21	1,01 \pm 0,19	0,78 \pm 0,15	0,000
Colesterol total (mg/dl)	210,66 \pm 37,93	206,24 \pm 38,43	218,03 \pm 36,06	0,012
cHDL (mg/dl)	53,75 \pm 13,80	50,08 \pm 11,82	59,93 \pm 14,73	0,000
cLDL (mg/dl)	131,34 \pm 34,69	129,68 \pm 35,57	134,12 \pm 33,15	0,310
Triglicéridos (mg/dl)	129,07 \pm 72,49	134,15 \pm 81,93	120,59 \pm 52,42	0,134
HbA _{1c} en diabéticos (%) (n = 53)	6,49 \pm 1,31	5,21 \pm 1,40	5,13 \pm 1,05	0,664
Cociente microalbúmina/creatinina (mg/g) (n = 238)	25,68 \pm 133,96	30,69 \pm 159,88	16,30 \pm 61,01	0,431
PCR de alta sensibilidad (mg/dl) (n = 212)	0,23 \pm 0,28	0,22 \pm 0,29	0,25 \pm 0,27	0,577
Fibrinógeno (mg/dl) (n = 216)	315,82 \pm 68,86	313,08 \pm 67,79	320,49 \pm 70,82	0,447
Filtrado glomerular (método MDRD) (n = 273)	83,94 \pm 16,54	84,30 \pm 15,85	83,34 \pm 17,67	0,643
En tratamiento con fármacos hipertensores (%)	61,3	63,1	58,3	0,427

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PCR: proteína C reactiva.

^aActividad de intensidad moderado al menos 30 min al día 5 días a la semana.

^bColesterol total > 250 mg/dl o en tratamiento hipolipemiante.

bles cualitativas de más de 2 categorías y cuantitativas, se utilizó el ANOVA, y para el análisis de contrastes a posteriori (post hoc) se utilizó el método de LSD, con $\alpha < 0,05$. La correlación de Pearson se utilizó para estimar la asociación entre variables cuantitativas independientes. Finalmente, se utilizó el análisis multivariante mediante regresión múltiple con el método paso a paso (*stepwise*) para analizar las variables determinantes del GIM. Se consideró como variable dependiente en primer lugar el GIM medio y, posteriormente, el GIM máximo, y se incluyeron en la ecuación como variables independientes la edad, el sexo, el perímetro abdominal, el IMC, la glucemia, la creatinina, el colesterol total, la PCR ultrasensible, el fibrinógeno, el cociente albúmina/creatinina, la tasa de filtrado glomerular, el producto duración-voltaje de Cornell y los parámetros de PA.

Para el contraste de hipótesis, se fija un riesgo α de 0,05 como límite de significación estadística. El programa estadístico utilizado es el SPSS/PC+, versión 15.0®.

Resultados

Datos demográficos y biohumorales basales

La edad media \pm DE de los pacientes fue de $57,8 \pm 11$ años, el 62% de los cuales fueron varones. El 82,7% estaba diagnosticado de HTA clínica antes de la realización de la MAPA y el 61,3%, en tratamiento farmacológico para la HTA. El 19,4% eran diabéticos, el 7,1% tenía antecedentes de enfermedad coronaria y el 2,8%, de enfermedad cerebrovascular. En la tabla 1 se pueden observar el resto de parámetros biohumorales de la muestra.

Parámetros derivados de la presión arterial

En la tabla 2 se muestran los resultados de la PAC y la MAPA. Destaca una PAC de $138,7/88$ mmHg, significativamente superior a la obtenida con MAPA, tanto en 24 h ($122,9/76,3$), como en actividad ($126,7/79,7$) y descanso ($112,8/86$). La PP también es mayor en la toma de PAC $50,68$ mmHg que con la MAPA, $46,7$ mmHg en 24 h, $46,9$ mmHg en actividad y $45,8$ mmHg en descanso.

El descenso nocturno de la PA es significativamente menor en la PAS (10,89%) que en la PAD (15,78%) ($p < 0,05$). Por lo tanto, como podemos observar en la figura 2, la proporción de pacientes *riser* es mayor si utilizamos los criterios de PAS del 7% frente al 3% con la PAD, y la proporción de los *extreme dipper* es mayor con criterios de PAD del 33% frente al 11% con PAS. También el *non-dipper* es mayor, considerando la PAS (36%), que la PAD (20%). Sin embargo, la proporción de *dipper* se mantiene similar, el 46 y el 44% en PAS y PAD, respectivamente.

Análisis del grosor íntima-media de carótida

Se ha valorado el GIM medio promedio (GIM medio) de las 12 mediciones y el máximo promedio (GIM máximo), es decir, la media del valor máximo obtenido en cada una de las 12 mediciones. En la tabla 3 se puede observar que el valor medio promedio (media \pm DE) es de $0,765 \pm 0,115$ mm y el

Tabla 2. Análisis descriptivo de la presión arterial y variables derivadas de la monitorización ambulatoria de la presión arterial

Variables	Global (n = 284)	Varones (n = 176)	Mujeres (n = 108)	p
PAS clínica	$138,73 \pm 17,93$	$141,29 \pm 15,41$	$134,56 \pm 20,81$	0,002
PAD clínica	$88,05 \pm 10,39$	$89,18 \pm 9,41$	$86,20 \pm 11,63$	0,019
Frecuencia cardíaca clínica	$73,74 \pm 12,15$	$73,97 \pm 12,69$	$73,37 \pm 11,26$	0,686
Presión de pulso clínica	$50,68 \pm 14,40$	$52,11 \pm 13,33$	$48,36 \pm 15,77$	0,033
PAS de 24 h	$122,99 \pm 11,47$	$124,83 \pm 10,76$	$119,99 \pm 11,98$	0,000
PAD de 24 h	$76,28 \pm 8,87$	$78,23 \pm 8,23$	$73,11 \pm 8,98$	0,000
Frecuencia cardíaca 24 h	$71,23 \pm 9,79$	$71,63 \pm 10,11$	$70,57 \pm 9,26$	0,380
Presión de pulso 24 h	$46,71 \pm 10,06$	$46,60 \pm 9,43$	$46,88 \pm 11,06$	0,821
Actividad de PAS	$126,71 \pm 11,70$	$128,56 \pm 10,84$	$123,69 \pm 12,45$	0,001
Actividad de PAD	$79,71 \pm 9,23$	$81,61 \pm 8,63$	$76,63 \pm 9,38$	0,000
Actividad de frecuencia cardíaca	$74,51 \pm 10,68$	$74,88 \pm 10,94$	$73,91 \pm 10,26$	0,457
Actividad de presión de pulso	$46,99 \pm 10,38$	$46,95 \pm 9,69$	$47,06 \pm 11,45$	0,933
Descanso de PAS	$112,86 \pm 14,29$	$114,81 \pm 14,40$	$109,69 \pm 13,57$	0,003
Descanso de PAD	$67,01 \pm 9,83$	$69,01 \pm 9,67$	$63,75 \pm 9,23$	0,000
Descanso de frecuencia cardíaca	$62,31 \pm 8,60$	$62,72 \pm 9,01$	$61,65 \pm 7,88$	0,821
Descanso de presión de pulso	$45,85 \pm 10,81$	$45,80 \pm 10,49$	$45,94 \pm 11,36$	0,919
Porcentaje de descenso nocturno de PAS	$10,89 \pm 7,95$	$10,69 \pm 8,22$	$11,21 \pm 7,52$	0,591
Porcentaje de descenso nocturno de PAD	$15,78 \pm 8,97$	$15,24 \pm 9,53$	$16,67 \pm 7,93$	0,194
Porcentaje de lecturas de PAS sobre referencia	$29,07 \pm 26,58$	$30,77 \pm 26,32$	$26,29 \pm 26,88$	0,168
Porcentaje de lecturas de PAD sobre referencia	$25,17 \pm 24,17$	$28,94 \pm 24,87$	$19,02 \pm 21,72$	0,001
Porcentaje de tiempo de PAS sobre referencia	$28,11 \pm 26,03$	$29,76 \pm 25,63$	$25,43 \pm 26,58$	0,174
Porcentaje de tiempo de PAD sobre referencia	$24,40 \pm 23,94$	$28,36 \pm 24,80$	$18,00 \pm 21,05$	0,000

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

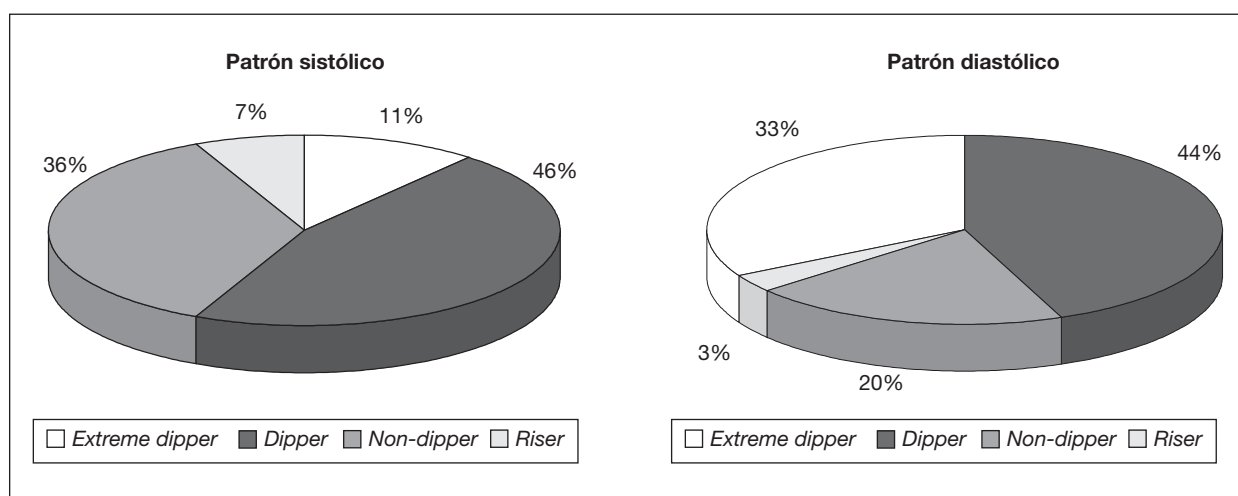


Figura 2. Patrón circadiano con presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).

Se consideró patrón *dipper* si el descenso fue entre el 10 y el 20%; *extreme dipper* si fue mayor del 20%; *non-dipper* si fue entre el 0 y el 10%, y *riser*, menor del 0%, tanto para la PAS como para la PAD.

Tabla 3. Grosor íntima-media de carótida en mm

Variables	Global (n = 284)	Varones (n = 176)	Mujeres (n = 108)	p
GIM medio promedio	0,765 ± 0,115	0,776 ± 0,12	0,747 ± 0,10	0,044
GIM medio máximo	0,943 ± 0,208	0,964 ± 0,24	0,908 ± 0,14	0,025
GIM medio mínimo	0,617 ± 0,098	0,622 ± 0,10	0,608 ± 0,09	0,238
GIM máximo promedio	0,943 ± 0,136	0,955 ± 0,15	0,923 ± 0,11	0,053
GIM máximo máximo	1,202 ± 0,247	1,225 ± 0,28	1,164 ± 0,17	0,040
GIM máximo mínimo	0,737 ± 0,115	0,739 ± 0,12	0,733 ± 0,11	0,649
Porcentaje con GIM aumentado o placa*	16,2	17,0	14,8	0,620

GIM: grosor íntima-media en mm; GIM máximo máximo: máximo valor de las máximas mediciones; GIM máximo mínimo: mínimo valor de las máximas mediciones; GIM máximo promedio: media del valor máximo de las 12 mediciones; GIM medio máximo: máximo valor de las medias; GIM medio mínimo: mínimo valor de las medias; GIM medio promedio: media del valor medio de las 12 mediciones.

*GIM aumentado > 0,9 mm. Placa si GIM > 1,5 mm o aumento focal de 0,5 mm o del 50% con respecto al valor GIM circundante.

valor máximo promedio es de $0,943 \pm 0,136$ mm. El 16,2% de los pacientes presenta el GIM medio promedio superior a 0,9 mm o placas de ateroma en carótida común.

Patrón circadiano y grosor íntima-media

En la tabla 4 se puede observar el GIM según el patrón circadiano, a partir de criterios de descenso de la PAS y la PAD.

El patrón *riser* es el que tiene un GIM mayor ($p < 0,05$), tanto en medio promedio (0,831 y 0,879 mm), como en máximo promedio (1,019 y 1,086 mm) y utilizando criterios tanto de PAS como de PAD. Por otro lado, el *extreme dipper* es el que tiene un GIM menor tanto en medio promedio (0,737 y 0,741 mm), como en máximo promedio (0,918 y 0,915 mm), con diferencias significativas con los patrones *dipper* y *non-dipper* únicamente en los valores máximos.

Con la clasificación dicotómica de los patrones *riser* o reductor y *no riser* o no reductor, aunque el patrón no reductor, tanto sistólico como diastólico, tiene un GIM mayor que el reductor, no se alcanza la significación estadística, ni en el GIM medio ni en el máximo.

Correlaciones de grosor íntima-media y presión arterial

En la tabla 5 se pueden observar las correlaciones del GIM medio y GIM máximo con la PA y otros parámetros biológicos evaluados. Destaca una correlación mayor con la edad que con el resto de parámetros ($r = 0,570$ y $0,546$; $p = 0,000$). Encontramos una correlación positiva significativa del GIM medio y máximo con la PAS, tanto clínica ($r = 0,272$ y $0,264$; $p = 0,000$), como de MAPA en 24 h ($r = 0,265$ y $0,259$; $p = 0,000$), en actividad ($r = 0,236$ y $0,230$; $p = 0,000$) y en descanso ($r = 0,285$ y $0,275$;

Tabla 4. Patrón circadiano y grosor íntima-media (GIM) de carótida

Patrón circadiano	GIM medio				GIM máximo			
	Patrón sistólico		Patrón diastólico		Patrón sistólico		Patrón diastólico	
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
<i>Extreme dipper</i>	0,737 ^a	0,10	0,741 ^a	0,10	0,918 ^a	0,12	0,915 ^a	0,12
<i>Dipper</i>	0,762 ^a	0,11	0,775 ^{a,b}	0,12	0,939 ^a	0,13	0,952 ^{a,b}	0,14
<i>No dipper</i>	0,765 ^a	0,12	0,765 ^a	0,11	0,939 ^a	0,14	0,943 ^a	0,12
<i>Riser</i>	0,831	0,12	0,879 ^b	0,12	1,019	0,15	1,086 ^b	0,16
<i>Global</i>	0,765	0,11	0,765	0,11	0,943	0,14	0,943	0,14

DE: desviación estándar; M: media.

ANOVA de patrón sistólico: IMT medio $p = 0,046$, IMT máximo $p = 0,063$.ANOVA de patrón diastólico: IMT medio $p = 0,003$, IMT máximo $p = 0,002$.Contrastes post hoc LSD: ^a $p < 0,05$ con *riser*; ^b $p < 0,05$ con *extreme dipper*.**Tabla 5. Correlaciones de grosor íntima-media (GIM) medio y máximo con presión arterial y otras variables biológicas**

Variables	GIM medio		GIM máximo	
	r	p	r	p
Edad	0,570	0,000	0,546	0,000
PAS clínica	0,272	0,000	0,264	0,000
PAD clínica	-0,052	0,387	-0,069	0,244
Frecuencia cardíaca clínica	-0,044	0,463	-0,044	0,460
Presión de pulso clínica	0,376	0,000	0,259	0,000
PAS de 24 h	0,265	0,000	0,259	0,000
PAD de 24 h	-0,185	0,002	-0,192	0,001
Frecuencia cardíaca de 24 h	-0,152	0,010	-0,148	0,013
Presión de pulso de 24 h	0,465	0,000	0,464	0,000
Actividad de PAS	0,236	0,000	0,230	0,000
Actividad de PAD	-0,213	0,000	-0,218	0,000
Actividad de frecuencia cardíaca	-0,150	0,011	-0,148	0,012
Actividad de presión de pulso	0,456	0,000	-0,454	0,000
Descanso de PAS	0,285	0,000	0,275	0,000
Descanso de PAD	-0,037	0,534	-0,048	0,419
Descanso de frecuencia cardíaca	-0,072	0,224	-0,067	0,259
Presión de pulso en reposo	0,410	0,000	0,407	0,000
Porcentaje de descenso nocturno de PAS	-0,157	0,008	-0,149	0,012
Porcentaje de descenso nocturno de PAD	-0,197	0,001	-0,189	0,001
Porcentaje de lecturas de PAS sobre referencia	0,281	0,000	0,269	0,000
Porcentaje de lecturas de PAD sobre referencia	-0,133	0,025	-0,147	0,013
Porcentaje de tiempo de PAS sobre referencia	0,284	0,000	0,270	0,000
Porcentaje de tiempo de PAD sobre referencia	-0,133	0,025	-0,146	0,014
Perímetro de cintura	0,273	0,000	0,266	0,000
Índice de masa corporal	0,162	0,006	0,163	0,006
Glucemia (mg/dl)	0,159	0,008	0,148	0,014
Colesterol total (mg/dl)	0,075	0,215	0,067	0,265
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	0,166	0,011	0,192	0,003
Filtrado glomerular (método MDRD)	-0,115	0,057	-0,119	0,049
PCR ultrasensible (mg/dl)	0,107	0,122	0,113	0,100
Fibrinógeno (mg/dl)	0,222	0,001	0,204	0,003
PDV Cornell en mm \times ms	0,077	0,204	0,083	0,176

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

$p = 0,000$), y negativa con la PAD estadísticamente significativa en 24 h ($r = -0,185$ y $-0,192$; $p < 0,001$) y en actividad ($r = -0,213$ y $-0,218$; $p = 0,000$).

Después de la edad, la variable con más correlación con el GIM, tanto en GIM medio, como en

GIM máximo, es la PP, tanto de la PAC ($r = 0,376$ y $0,259$; $p = 0,000$), como de 24 h ($r = 0,465$ y $0,464$; $p = 0,000$), de actividad ($r = 0,456$ y $0,454$; $p = 0,000$) y en descanso ($r = 0,410$ y $0,407$; $p = 0,000$). Encontramos también una correlación negativa con el

descenso nocturno de la PAS, tanto sistólico ($r = -0,157$ y $-0,149$; $p < 0,01$), como diastólico ($-0,197$ y $-0,189$; $p = 0,001$). Asimismo, se puede observar una correlación positiva con el porcentaje de tiempo y lecturas por encima de los límites de la PAS y negativa con la PAD.

Finalmente, encontramos una correlación positiva con el perímetro de cintura ($r = 0,273$ y $0,266$; $p = 0,000$) e IMC ($r = 0,162$ y $0,163$; $p = 0,006$). Respecto a datos de laboratorio, únicamente se encuentra asociación positiva con la glucemia y el fibrinógeno, así como con el cociente albúmina creatinina y la tasa de filtrado glomerular estimada por el método MDRD como indicadores de lesión renal, pero no se encuentra relación con el producto duración-voltaje de Cornell como indicador de lesión cardíaca.

Análisis multivariante

En el análisis multivariante, considerando GIM medio como variable dependiente, la R^2 ajustada es de 0,459, y las variables que se mantienen en la ecuación han sido la edad (beta 0,499; $p = 0,000$), la PP de 24 h (beta 0,327; $p = 0,000$), el sexo varón (beta 0,147; $p = 0,006$) y la frecuencia cardíaca en descanso (beta 0,145; $p = 0,007$). Si consideramos el GIM máximo como variable dependiente, la R^2 ajustada es de 0,430 y las variables que se mantienen en la ecuación han sido la edad (beta 0,462; $p = 0,000$), la PP de 24 h (beta 0,308; $p = 0,000$), el cociente albúmina creatinina (beta 0,128; $p = 0,020$), el sexo varón (beta 0,132; $p = 0,016$) y la frecuencia cardíaca en descanso (beta 0,123; $p = 0,028$).

Discusión

La MAPA es una herramienta cada vez más accesible y ofrece una información importante de lo que acontece en el árbol vascular durante las 24 h del día. En este estudio, hemos encontrado una asociación directa entre la elevación de la PAS, así como de la PP, tanto clínica como ambulatoria, con el incremento del GIM de carótida y una asociación inversa con la PAD. A menor PAD, mayor GIM. Asimismo, hemos hallado mayor GIM en los pacientes que presentan patrón circadiano de la PA no reductores.

Patrón circadiano y grosor íntima-media

El descenso nocturno de la PA, principalmente la PAS¹², se ha asociado de forma directa con el riesgo vascular, y sirve para clasificar a los pacientes en las categorías de *dipper* o patrón normal, *non-dipper*, *extreme dipper* y *riser*, fin para el que la PAD se utiliza menos. Este hecho se confirma en este estudio

con la asociación inversa encontrada entre el porcentaje de descenso nocturno de la PA, tanto sistólica como diastólica, y el GIM, como marcador de riesgo vascular. El descenso nocturno de la PAD encontrado (15,78%) ha sido mayor que el de la PAS (10,89%), aunque el porcentaje de individuos con patrón *dipper* fue similar, utilizando cualquiera de los 2 criterios para clasificarlos (46 y 44%). Sin embargo, la proporción de los otros 3 patrones experimenta un cambio importante, en que si utilizamos la diastólica, el *extreme dipper* aumenta mucho, y si usamos la sistólica, los *riser* y *non-dipper*. Estos datos no concuerdan con otros publicados por Tatasciore et al¹⁸, los cuales encontraron un 48% de patrón *dipper* con la PAS y un 73% con la PAD. Las implicaciones pronósticas del uso de la PAD para clasificar los patrones reductores están todavía por definir correctamente, pero el rango mayor de descenso la puede hacer más sensible que la sistólica, a la hora de clasificar a los pacientes en función del grado de riesgo vascular.

Se han utilizado diferentes protocolos y metodologías para estimar el GIM. Nosotros hemos optado por estimarlos en carótida común, que ha mostrado una reproducibilidad mayor que en bulbo y carótida interna, por la mayor dificultad y el número mayor de valores *missing* encontrados en estas otras localizaciones. Los valores medios promedio (0,765 mm) y máximos promedio (0,943 mm) concuerdan con los hallados por otros autores en pacientes hipertensos y dislipémicos²⁶⁻²⁹, así como en población general^{30,31}. Hemos encontrado una asociación clara entre el patrón circadiano de la PA y el GIM, tanto el valor medio como el promedio de máximos valores. Destaca el hecho que quien marca la diferencia estadística es el patrón *riser*, en el que el GIM medio, como el máximo, son mayores que el resto, tanto si se utiliza el patrón sistólico, como el diastólico. Sin embargo, el *extreme dipper*, en el que el GIM es inferior a los otros patrones, sólo alcanza la diferencia estadísticamente significativa si utilizamos la PAD para clasificar el patrón circadiano, posiblemente debido a que la muestra de este patrón es mayor si se utiliza el criterio de la PAD, lo cual aumenta la potencia estadística del contraste post hoc. Para concretar, hemos encontrado un GIM mayor en los *riser* y menor en los *extreme dipper*, siendo similar en los patrones *dipper* y *non-dipper*. Cuspidi et al³² encontraron resultados similares, donde los individuos con patrón reductor tenían un GIM ligeramente inferior (0,7 mm) a los no reductores (0,8 mm), con una prevalencia de placas superior a las encontradas en este trabajo (33-35%), pero sin diferencia entre los patrones.

Variables que se relacionan con el GIM

El GIM, tanto medio como máximo, presenta una correlación positiva intensa, especialmente con la edad y con determinados parámetros de la MAPA. La PAS, tanto la clínica como la ambulatoria en 24 h, actividad y descanso, tiene una correlación positiva con el GIM. Sin embargo, la PAD tiene un comportamiento inverso, la correlación es negativa, pero sólo alcanza la significación estadística en el período de actividad y en 24 h. Estos hallazgos son concordantes con el trabajo de Arnett et al³³ en el estudio ARIC, en el que encuentra una correlación positiva del GIM con la PAS, y no encontraba, o era negativa, con la PAD, dependiendo de la etnia, tanto en pacientes en tratamiento antihipertensivo como sin él. Por otra parte, el parámetro que presenta más asociación con el GIM es la PP, tanto clínica como ambulatoria, y especialmente en el período de actividad. Zanchetti et al³⁴ y Su et al³⁵ han encontrado resultados similares, pero con una correlación de menor intensidad que la nuestra. La única excepción es que, en la PAD, Zanchetti et al³⁴ no hallaron significación estadística en la asociación. Estos datos indican que los pacientes con mayor PP tendrán mayor GIM y, por tanto, un riesgo cardiovascular mayor. También se ha observado una asociación clara entre el porcentaje de tiempo y el porcentaje de lecturas de PA que están por encima de los límites de referencia de buen control y el GIM, pero positivo en el caso de la sistólica y negativo en el caso de la diastólica.

En resumen, hemos encontrado una íntima media de carótida de mayor grosor cuando la PAS y la PP son más elevadas y la PAD es más baja, y cuando el descenso nocturno de la PA, tanto PAS como PAD, es menor.

Con el resto de parámetros biológicos analizados, solamente se ha encontrado asociación con el perímetro de cintura y el IMC, en el caso de la exploración física, y con el cociente albúmina/creatinina y fibrinógeno, en los analíticos, hechos explicables por la asociación ya conocida entre obesidad y GIM, en el primer caso, y la asociación de lesión de órganos diana vasculares y renales, en el segundo. Pero la relación con el fibrinógeno, aunque algunos autores³⁶ ya la han descrito, no está totalmente establecida.

Análisis multivariante

En el análisis multivariante, aparte de la edad y el sexo, las variables que se relacionan tanto con el GIM medio, como con el máximo, son la PP de 24 h y la frecuencia cardíaca en descanso, lo cual refuerza la importancia que actualmente se está dando a

la PP y al análisis de la onda de pulso en la predicción de riesgo cardiovascular. La inclusión en la ecuación de la frecuencia cardíaca en reposo, cuando no se ha encontrado asociación en el análisis univariante, no tiene una explicación clara, hecho que habrá que seguir investigando en el futuro. Aunque se ha encontrado relación entre la frecuencia cardíaca y la morbimortalidad cardiovascular³⁷, todavía hay cierta discusión sobre el valor pronóstico de la frecuencia cardíaca³⁸. Existe aún más controversia en la relación entre la frecuencia cardíaca y la lesión de órganos diana. En un estudio reciente, Cuspidi et al³⁹ no encuentran datos concluyentes que apoyen esta asociación.

Limitaciones

Este estudio puede tener algunas limitaciones, como por ejemplo, en la selección de los individuos, ya que el muestreo ha sido consecutivo con unos criterios pragmáticos y amplios de inclusión, y no se trata de un muestreo aleatorizado. Por lo tanto, en la muestra hay individuos hipertensos, diabéticos e hiperlipémicos, algunos presentan ya enfermedades arterioscleróticas diagnosticadas y muchos de ellos están en tratamiento farmacológico; en consecuencia, es una muestra heterogénea que puede originar algunas limitaciones a la hora de interpretar los resultados, aunque se aproxima a la distribución de la población general con algún factor de riesgo cardiovascular. El hecho de que se haya analizado sólo la carótida común infraestima la existencia de placas que son más frecuentes en el bulbo y en la carótida interna, pero a cambio garantiza más la fiabilidad y la comparabilidad de los resultados.

En conclusión, podemos decir que el GIM medio y máximo es mayor en los individuos con patrón *riser* que en los otros. Asimismo, encontramos una asociación positiva entre el GIM medio y máximo con la PAS y la PP, tanto clínica como ambulatoria, y negativa con la PAD ambulatoria y con el descenso nocturno de la PA.

Bibliografía

1. Baena Díez JM, Del Val García JL, Tomas Pelegrin J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:367-73.
2. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, De Graeff PA, Crijns HJ. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated, elderly hypertensive patients. *Blood Press*. 2002;11:84-90.
3. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345-52.
4. Dijk JM, Van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in pa-

- tients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006;27:1971-8.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:1903-13.
 6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
 7. Blacher J, Staessen JA, Gierard X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000;160:1085-9.
 8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
 9. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821-48.
 10. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
 11. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
 12. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19:801-7.
 13. Hermida Domínguez RC, Ayala García DE, Calvo Gómez C. Cronobiología y cronoterapia en la hipertensión arterial: implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. *Hipertensión*. 2004;21:256-70.
 14. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
 15. 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.
 16. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-Dippers. *Lancet*. 1988;2:397.
 17. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996;1:3-11.
 18. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2007;50:325-32.
 19. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34:2985-94.
 20. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004;18:17-23.
 21. Zakopoulos NA, Tsiygoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-12.
 22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
 23. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European society of hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2005;23:697-701.
 24. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swiet M, Padfield PL, Altman DG, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1993;11:43-62.
 25. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
 26. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006;37:1933-40.
 27. Zanchetti A, Bond G, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, on behalf of the ELSA investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002;106:2422-7.
 28. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens*. 2004;22:1309-16.
 29. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke*. 2002;33:572-7.
 30. Blanco F, Gil P, Arco CD, Sáez T, Aguilar R, Lara I, et al. Association of clinic and ambulatory blood pressure with vascular damage in the elderly: the EPICARDIAN study. *Blood Press Monit*. 2006;11:329-35.
 31. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:770-4.
 32. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, et al. A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1539-45.
 33. Arnett DK, Tyroler HA, Burke G, Hutchinson R, Howard G, Heiss G. Hypertension and subclinical carotid artery atherosclerosis in blacks and whites. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. *Arch Intern Med*. 1996;156:1983-9.
 34. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens*. 2001;19:79-88.
 35. Su TC, Lee YT, Chou S, Hwang WT, Chen CF, Wang JD. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and duration of hypertension as major determinants for intima-media thickness and atherosclerosis of carotid arteries. *Atherosclerosis*. 2006;184:151-6.
 36. Martínez-Vila E, Páramo JA, Belouqui O, Orbe J, Irimia P, Colina I, et al. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:356-62.
 37. Barrios V, Escobar C, Bertomeu V, Murga N, De Pablo C, Asin E. High heart rate: more than a risk factor. Lessons from a clinical practice survey. *Int J Cardiol*. 2008. [En prensa.]
 38. Hall AS, Palmer S. The heart rate hypothesis: ready to be tested. *Heart*. 2008;94:561-5.
 39. Cuspidi C, Valerio C, Meani S, Sala C, Esposito A, Masaidi M, et al. Ambulatory heart rate and target organ damage in never-treated essential hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2008;22:89-95.