



ORIGINAL

Hipotensión nocturna en pacientes con ictus reciente

L. Castilla-Guerra^{a,*}, M.C. Fernández-Moreno^b, R. Fernández-Bolaños Porras^b,
A. Espino Montoro^a y J.M. López Chozas^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Sevilla, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 17 de julio de 2010; aceptado el 2 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Ictus isquémico;
Hipertensión arterial;
Prevención
secundaria;
Hipotensión
nocturna;
MAPA

Resumen

Introducción: El tratamiento de la hipertensión arterial constituye en la actualidad un pilar fundamental en las estrategias de prevención secundaria del ictus. No obstante, hoy en día no hay unanimidad en las cifras de presión arterial (PA) objetivo en prevención secundaria, y existe controversia sobre si el tratamiento antihipertensivo comprometería la perfusión cerebral de estos pacientes. El objetivo de este estudio es describir y analizar la presencia de hipotensión nocturna (HPN) en pacientes con ictus reciente a través del análisis de la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

Material y método: Cuarenta y ocho pacientes consecutivos que acudieron a revisión al cabo de 6 meses tras un ictus fueron incluidos en el estudio. La MAPA de 24 h se llevó a cabo mediante el monitor Spacelab 90207. Se consideraron episodios de HPN aquellos valores en los que la PA sistólica era menor de 100 mmHg. Posteriormente se compararon los pacientes con HPN frente a los que no la presentaron mediante el programa estadístico SSPS18,0.

Resultados: Se estudiaron 30 varones y 18 mujeres, de edad media 68 ± 11 años. En 26 pacientes, el 54,2%, se evidenciaron episodios de HPN. No existieron diferencias significativas entre las características demográficas, tipo de ictus y factores de riesgo entre ambos grupos.

Con relación a los valores de PA, los pacientes con HPN presentaron PA media de 24 horas, PA media en actividad y PA media en descanso inferiores de forma significativa. Además el grupo con HPN presentó mayor número de sujetos con patrón dipper, aunque solo fueron estadísticamente significativas en los valores de PA diastólica, sin que existieran diferencias significativas en las cifras de PA en consulta, ni en el número, tipo o forma de administración de los fármacos antihipertensivos utilizados en cada grupo.

Conclusiones: Los episodios de HPN en los pacientes con ictus recientes son frecuentes y difíciles de detectar con los valores de PA en consulta. Es necesario replantear los objetivos de PA en prevención secundaria en sujetos con ictus previo, dado que posiblemente estemos sometiendo a nuestros enfermos a un mayor riesgo de episodios de HPN e hipoperfusión cerebral.

© 2010 SEHLEHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com (L. Castilla-Guerra).

KEYWORDS

Ischemic stroke;
Arterial hypertension;
Secondary prevention;
Nocturnal hypotension;
ABPM

Nocturnal hypotension in patients with recent stroke**Abstract**

Introduction: Treatment of arterial hypertension is currently a fundamental mainstay in secondary stroke prevention strategies. However, at present there is no unanimity regarding target blood pressure (BP) levels in secondary prevention. Furthermore, controversy exists on whether blood pressure lowering treatment would affect the cerebral perfusion of these patients. This study has aimed to describe and analyze the presence of nocturnal hypertension (NHT) in patients with recent stroke through the analysis of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Material and method: Forty-eight consecutive patients who came for checkup 6 months after a stroke were enrolled in the study. The 24-hour ABPM was conducted using the Spacelab 90207 monitor. Episodes of NHT were considered to be those in which the systolic BP was less than 100 mm Hg. After, the patients with NHT were compared with those who did not have it using the SSPS 18.0 statistical program.

Results: A total of 30 men and 18 women, mean age 68 ± 11 years, were studied. Of the 26 patients, evidence of NHT episodes was observed. There were no statistical differences between the demographic characteristics, type of stroke and risk factors between both groups. In relationship to the BP levels, patients with NHT had significantly lower mean 24 hour BP, mean PB with activity and mean resting BP. Furthermore, in the NHT group, there was a greater number of subjects with dipper pattern, although there was only statistical significance in the dyastolic BP levels, there not being significant differences in the BP levels in the doctor's office, or in the number, type or form of administration of the antihypertensive drugs used in each group.

Conclusions: NHT episodes of patients with recent stroke are frequent and difficult to detect with the BP levels in the doctor's office. BP targets in secondary prevention in subjects with previous stroke must be redefined, given that we may be subjecting our patients to a greater risk of NHT episodes and cerebral hypoperfusion.

© 2010 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) no es solo el principal factor de riesgo para la aparición de un ictus, sino también un factor esencial para la recurrencia del mismo; de forma que el tratamiento y control de la presión arterial (PA) en pacientes con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) constituye en la actualidad un pilar fundamental en las estrategias de prevención secundaria del ictus^{1,2}.

No obstante, hasta no hace mucho las estrategias para la prevención secundaria del ictus se basaban fundamentalmente en el uso de antiagregantes, de anticoagulantes en pacientes con fibrilación auricular, y de la endarterectomía en pacientes con estenosis severa de la arteria carótida, donde numerosos ensayos clínicos aleatorios habían establecido su beneficio³.

No fue hasta el año 2001, con la aparición de los resultados del estudio PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*), que fue el primer ensayo prospectivo a gran escala publicado sobre el tratamiento de la HTA en la prevención secundaria del ictus, cuando se demostró claramente que el tratamiento antihipertensivo, en esta ocasión con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, reducía la tasa de recurrencia de ictus en un 28% en comparación con placebo⁴.

En una reciente revisión sistemática sobre 7 ensayos controlados aleatorizados y 15.527 pacientes con antecedentes de ictus (isquémico, AIT o hemorrágico), con y sin HTA,

se demostró que el tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de sufrir un nuevo ictus en un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,63 a 0,92), de sufrir un infarto de miocardio en un 21% (OR: 0,79; IC 95%: 0,63 a 0,98), y de otros episodios vasculares en un 21% (OR: 0,79; IC 95%: 0,66 a 0,95), aunque no se redujo de forma significativa la mortalidad global ni la mortalidad debida a ictus^{1,5}.

No obstante, aunque hay unanimidad sobre el beneficio de la reducción de la PA en los pacientes con ictus, no existe la misma unanimidad en las cifras de presión objetivo en prevención secundaria; de hecho aún se mantiene cierta controversia sobre si el tratamiento antihipertensivo a largo plazo comprometería la perfusión cerebral en estos pacientes con ictus previo, sobre todo en ancianos o aquellos sujetos con enfermedad carotídea^{3,6}.

Así, la reducción excesiva de la PA, especialmente durante la noche, ya sea de forma natural o mediante el uso de medicamentos antihipertensivos, podría dar lugar a fenómenos isquémicos no deseados, como lesiones isquémicas cerebrales silentes subcorticales (asociadas a la enfermedad de Binswanger) o síntomas oculares (por ejemplo, neuropatía óptica isquémica anterior)⁷. Esto podría ser especialmente importante en los sujetos que han sufrido un ictus, en los que la autorregulación cerebral, que es la responsable de mantener constante el flujo cerebral dentro de un amplio rango de PA, suele estar disfuncionante, provocando que la perfusión cerebral se haga más dependiente de los valores de PA⁸.

La presencia de hipotensión nocturna (HPN) mediante monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) de 24 h no ha sido estudiada en los pacientes con antecedentes de ictus reciente. El objetivo de este estudio es describir y analizar la presencia de HPN en pacientes con ictus reciente a través del análisis de la MAPA.

Material y método

Cuarenta y ocho pacientes consecutivos que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla, España) después de un ictus isquémico agudo dentro de las 24 h de su inicio y acudieron a revisión al cabo de 6 meses fueron incluidos en el estudio. La definición de ictus se hizo sobre la base de criterios de la Organización Mundial de la Salud. Todos los pacientes tenían un examen clínico detallado, y una tomografía computarizada de cráneo a su ingreso. La MAPA de 24 h se llevó a cabo mediante el monitor Spacelab 90207. El dispositivo MAPA se colocó ipsilateral a la lesión intracraneal. Las PA se registraron automáticamente durante 24 h después de la aplicación del monitor cada 15 minutos durante el día (07:00-23:00 horas) y con un intervalo de 30 minutos durante la noche (23:00 - 07:00 horas). Se calcularon la media diurna y nocturna de PA y los valores fueron analizados para determinar variación diurna y cualquier evidencia de un descenso nocturno de la PA. Los pacientes fueron clasificados según el porcentaje de disminución en la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en la noche en comparación con el día como: dippers (caída del 10-20%); dippers extremos (>20%); nondipper (<10%), y riser (<0%, es decir, un aumento de la presión arterial media nocturna en comparación con la media de PA durante el día). Los pacientes debían recoger el tratamiento antihipertensivo prescrito y un pequeño informe de las actividades del día. La PA clínica fue determinada según las recomendaciones actuales. Cada valor anotado fue la media de 3 lecturas separadas como mínimo un minuto.

Como criterio de trabajo, al valorar las cifras nocturnas del MAPA se consideraron episodios de HPN aquellos valores en los que la PAS era menor de 100 mmHg. El análisis estadístico fue realizado para comparar a los pacientes con HPN frente a los que no la presentaron. Las variables dicotómicas o categóricas fueron comparadas con la Chi², y las variables continuas con el t-test y análisis de varianza (ANOVA) cuando fue necesario. Para el estudio estadístico se utilizó el SSPS18,0. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se estudiaron 48 pacientes, 30 varones y 18 mujeres, con una edad media de 68 ± 11 años. En 26 pacientes, el 54,2%, se evidenciaron episodios de HPN. Las características basales de la población de pacientes con o sin HPN están recogidas en la **tabla 1**. Como se refleja en la tabla, no existieron diferencias significativas en cuanto a edad, género, tipo de ictus o factores de riesgo vascular entre ambos grupos.

Respecto a los valores de PA, los pacientes con HPN presentaron PA media de 24 horas inferiores de forma significativa a los que no presentaron hipotensión, ya fuera en el global, en el periodo de actividad como de descanso.

Tabla 1 Características basales de los pacientes incluidos

	Sin HPN (n = 22)	Con HPN (n = 26)	p
Edad	67,2	66,9	NS
Género (V/M)	14/8	16/10	NS
Ictus lacunares	15 (68,1%)	16 (61,5%)	NS
Rankin	2,4 (1,5)	2,3 (1,7)	NS
HTA	13 (59%)	15 (57,7%)	NS
Dislipemia	7 (31,8%)	12 (46,1%)	NS
DM	9 (40,9%)	6 (23%)	NS
Obeso	9 (40,9%)	12 (46,1%)	NS
Tabaquismo	7 (31,8%)	7 (26,9%)	NS
Ictus previo ^a	9 (40,9%)	6 (23%)	NS

DM: diabetes mellitus; HPN: hipotensión nocturna; HTA: hipertensión arterial; M: mujer; NS: no significativo; V: varón.

^a Previo al ingreso.

Tabla 2 Valores de presión arterial^a según grupos

	Sin HPN (n = 22)	Con HPN (n = 26)	p
PAS media 24 h	135 (14)	108 (21)	0,0001
PAD media 24 h	77 (10)	66 (6)	0,0001
PAS media actividad	135 (17)	115 (10)	0,0001
PAD media actividad	78 (10)	69 (6)	0,001
PAS media descanso	132 (19)	107 (10)	0,0001
PAD media descanso	74 (11)	61 (8)	0,0001
Patrón circadiano	6/13 /3/0	5/12/9/0	NS
PAS (n) ^b			
Patrón circadiano	3/14/4/1	3/7/13/3	0,027
PAD (n) ^b			
PAS clínica	149 (28)	135 (22)	NS
PAD clínica	81 (14)	75 (10)	NS
Nº fármacos anti-HTA	1,2	0,96	NS

HPN: hipotensión nocturna; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

^a Presión arterial en mmHg (desviación estándar).

^b Riser/non-dipper/dipper/dipper-extremo.

También se evidenciaron diferencias en los patrones circadianos entre ambos grupos, con mayor número de sujetos dipper en el grupo con HPN, aunque solo fueron estadísticamente significativas en los valores de PAD.

En cuanto a las cifras de PA en consulta, la PA media en consulta fue de 142(26)/77(13). Siete pacientes tuvieron la PAS< 120 mmHg y 23 la diastólica <80 mmHg. Solo uno presentó PAS<100 mmHg y 4 PAD<60 mmHg. Aunque las cifras tensionales en consulta eran menores en el grupo con HPN, las diferencias no fueron significativas. No hubo diferencias importantes en el número de fármacos antihipertensivo utilizados en cada grupo (**tabla 2**), ni diferencias significativas en el tipo de fármacos antihipertensivo utilizado. Solo en 7 enfermos se utilizó una dosis de antihipertensivo por la noche, sin que existieran diferencias entre ambos grupos.

Discusion

Nuestros resultados demuestran claramente que en los pacientes con ictus reciente los episodios de HPN son muy

frecuentes, muy posiblemente mucho más de lo que a priori, y por los datos de PA en consulta, uno pudiera sospechar.

Esa elevada frecuencia de episodios de HPN que se observa en nuestro estudio refleja que, con toda seguridad, más de la mitad de nuestros pacientes están sometidos de forma inadvertida a un riesgo importante de caída crítica en la perfusión cerebral. De hecho, y como se ha comentado previamente, ese riesgo podría ser aún mayor en estos sujetos con ictus previo dado los problemas de autorregulación de la circulación cerebral que el ictus conlleva, y, especialmente, si concurren otras circunstancias agravantes^{3,6}.

Así ocurriría, por ejemplo, en sujetos con HTA previa, más de la mitad de los sujetos de nuestra muestra, donde la propia hipertensión provoca una desviación de la autorregulación cerebral a niveles mayores de PA, lo cual provocaría una peor tolerancia al descenso de las cifras tensionales. Además, esa elevación crónica de la PA se asociaría a cambios estructurales cerebrales por enfermedad vasculorrebral hipertensiva⁹. Por otra parte, en esos pacientes hipertensos, a nivel cardiaco también se produciría una modificación en la autorregulación de la circulación coronaria subendocárdica, que a su vez se desplazaría a presiones mayores, provocando también alteraciones estructurales en la microcirculación cardiaca e hipertrofia miocárdica. Todo ello facilitaría la aparición en estos mismos pacientes de fenómenos cardíacos isquémicos silentes nocturnos y, eventualmente, mayor morbilidad vascular⁹.

Otro grupo de pacientes más "sensibles" a estos episodios de HPN serían aquellos con enfermedad oclusiva carotídea, en los cuales, cuando el estrechamiento de la luz en la arteria carótida es $\geq 70\%$ o cuando el diámetro de luz residual es ≤ 2 mm, la PA cae distal a la estenosis. En esos casos, y en ausencia de circulación colateral adecuada, una presión de perfusión cerebral baja puede causar isquemia en las áreas fronterizas entre vasos, especialmente cuando la circulación colateral al cerebro esté alterada por un polígono de Willis incompleto o hipofuncionante, o una estenosis u oclusión de la arteria carótida contralateral o de la arteria basilar. Además, la capacidad de autorregulación cerebral normal está también alterada en este subgrupo de pacientes con oclusión carotídea o estenosis $\geq 70\%$ bilateral^{6,8}.

Recientemente se ha demostrado que los pacientes con infartos isquémicos crónicos de la arteria cerebral media presentan una perfusión cerebral deteriorada. De forma que las velocidades de flujo sanguíneo cerebral basales son un 30% menores que la de los sujetos sin ictus previo, y la velocidad de flujo cerebral más dependiente de los valores de PA en los sujetos con ictus previo que en los casos que no lo habían presentado¹⁰.

Por otra parte, estos episodios de HPN no solo pueden provocar episodios críticos de hipoperfusión cerebral y cardiaca, con el consiguiente mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, sino que, además, pueden ser causa de un mayor riesgo de deterioro cognitivo¹¹. De hecho, se sabe que estos fenómenos de hipoperfusión cerebral no solo van a provocar cambios a nivel de la sustancia blanca cerebral, sino que van a generar la aparición de microinfartos corticales en territorios frontera, lo cual puede acelerar la aparición de demencia vascular e incluso de enfermedad de Alzheimer¹².

La importancia pronóstica de los valores de la PA nocturna en pacientes con el antecedente de enfermedad cardio-

vascular también ha sido ya resaltada por otros autores. Así, los valores de PA nocturna se han señalado como el mejor predictor de muerte y de recurrencia de episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos con antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida; en especial la relación de PA noche-día y el patrón de descenso nocturno de PA^{13,14}.

Por todo ello, en los pacientes con ictus reciente conocer los valores de PA nocturnos puede ser esencial.

Es importante destacar que estos episodios de HPN no se correlacionan claramente con las medidas de PA en la consulta, por lo que, en general, solo con los valores de PA clínica no podríamos ajustar correctamente la medicación y evitar dicho fenómeno.

También, en función de nuestros resultados, podemos señalar que los fenómenos de HPN no se correlacionaron con el número o tipo de fármacos antihipertensivo utilizados, lo cual plantea la duda de cuándo y en qué pacientes se debería usar los fármacos hipotensores por la noche tras un ictus.

Todo ello corrobora la importancia y necesidad de realizar un estudio MAPA 24-h en los supervivientes de un ictus¹⁵.

Otro tema importante son las cifras de PA diana en estos pacientes. En la práctica clínica diaria, en preventión secundaria del ictus se recomienda mantener cifras de PA por debajo de 130 mmHg de PAS y 85 mmHg de PAD, preferiblemente con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y/o diurético (nivel de evidencia I, recomendación grado A)³. No obstante, como se refleja en nuestro estudio, posiblemente esas cifras tensionales sean demasiado estrictas para los sujetos con ictus reciente, y, posiblemente, se provoquen con excesiva frecuencia episodios de hipotensión nocturna, con el consiguiente riesgo añadido a nuestros enfermos.

De hecho, desde finales del año pasado estamos asistiendo de nuevo al ya clásico debate sobre la curva "J" de la PA.

De forma que, en consonancia con lo que algunos autores han venido sosteniendo desde hace varias décadas y tomando como base los resultados de estudios como el INVEST (*International Verapamil Trandolapril Study*) y ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial Study*), en determinados casos *cuanto más bajo peor*. Así, en sujetos con alto riesgo cardiovascular, un descenso "escasivo" de la PA parece aumentar significativamente la mortalidad cardiovascular¹⁶. Esto es especialmente importante en los ancianos, en los que lo mejor no es conseguir a toda costa la PA más baja. En un reciente metaanálisis sobre el tratamiento de la PA en sujetos de 80 años de edad o mayores, la mayor reducción de mortalidad se produjo en los sujetos con terapia menos intensiva¹⁷.

Esa misma duda se ha planteado en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. De hecho, en una reciente revisión sobre los objetivos de la terapia antihipertensiva se comenta cómo en los diferentes estudios sobre terapia antihipertensiva en sujetos con ictus previo, el objetivo de PAS < 130 mmHg no fue conseguido en ninguno de los ensayos postictus (143 mmHg en el PATS, 141 mmHg en el PROGRESS, 150 mmHg en el ACCESS (*Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*), y 136 mmHg

en el PROFESS (*Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes*). Y dicho objetivo solo fue obtenido en 4 de los 7 estudios sobre enfermos con enfermedad coronaria, aunque solo en 1 se obtuvo un beneficio significativo¹⁸.

Las observaciones precedentes han provocado que la Sociedad Europea de Hipertensión haya publicado una reevaluación de las Guías Europeas para el Tratamiento de la Hipertensión y, entre otras opiniones importantes de estos expertos, se señala¹⁹: "... en población anciana hipertensa el beneficio de bajar la PA sistólica a menos de 140 mmHg nunca ha sido testado en ensayos clínicos controlados..."; "... sobre la base de las evidencias actuales, parece prudente recomendar un descenso de la PA sistólica/diastólica a valores dentro del rango de 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente lo más cercano posible a los rangos inferiores de estos valores en todos los pacientes hipertensos...".

Conclusión

Podemos concluir que los episodios de HPN en los pacientes con ictus recientes son frecuentes y difíciles de detectar con los valores de PA en consulta. Pensamos, por tanto, que es necesario replantearse los objetivos de PA en prevención secundaria en sujetos con ictus previo, dado que posiblemente, y según los resultados de nuestro estudio, estemos consiguiendo llegar a cifras objetivo a costa de someter a nuestros enfermos a un mayor riesgo de episodios de HPN y, en consecuencia, de hipoperfusión cerebral.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2741–8.
2. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Álvarez-Suero J. Secondary stroke prevention in the elderly: new evidence in hypertension and hyperlipidemia. *Eur J Intern Med*. 2009;20:586–90.
3. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577–617.
4. PROGRESS Collaborative Study Subgroup. Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
5. Rigau Comas D, Álvarez-Sabín J, Gil Núñez A, Abilleira Castells S, Borràs Pérez FX, Armario García P, et al. Guía de práctica clínica sobre prevención primaria y secundaria del ictus. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:754–62.
6. Serna Candel C, Moreno Pérez O, Moltó Jordà JM. Evidencia científica en el tratamiento de la hipertensión arterial crónica en la prevención del ictus. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:626–33.
7. Elliott WJ. Circadian variation in blood pressure: implications for the elderly patient. *Am J Hypertens*. 1999;12:43S–9S.
8. Sare GM, Gray LJ, Wardlaw J, Chen C, Bath PM, ENOS Trial Investigators. Is lowering blood pressure hazardous in patients with significant ipsilateral carotid stenosis and acute ischaemic stroke? Interim assessment in the 'Efficacy of Nitric Oxide in Stroke' trial. *Blood Press Monit*. 2009;14:20–5.
9. Kantola I, Terent A, Kataja M, Breig-Asberg E. Ace-inhibitor therapy with spirapril increases nocturnal hypotensive episodes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;15:873–8.
10. Novak V, Hu K, Desrochers L, Novak P, Caplan L, Lipsitz L, et al. Cerebral flow velocities during daily activities depend on blood pressure in patients with chronic ischemic infarctions. *Stroke*. 2010;41:61–6.
11. del Ser T, Barba R, Morin MM, Domingo J, Cemillan C, Ponda M, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke*. 2005;36:2670–5.
12. Suter OC, Sunthorn T, Krafsik R, Straubel J, Darekar P, Khalili K, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke*. 2002;33:1986–92.
13. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit*. 2008;13:325–32.
14. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7:599–605.
15. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Espino-Montoro A, López-Choza JM. Ambulatory blood pressure monitoring in stroke survivors: Do we really control our patients? *Eur J Intern Med*. 2009;20:760–3.
16. Piskorz D. Hipertensión arterial: ¿cuanto más bajo peor? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2009;38:179–81.
17. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010;28:1366–72.
18. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923–34.
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension Management: an European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–58.