

## La presión arterial, la luna, las estrellas...

Alexandre Roca-Cusachs Coll

Unitat d'Hipertensió. Servei de Medicina Interna.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### Presión arterial; Monitorización ambulatoria de la presión arterial; Dipper

En este número de MEDICINA CLÍNICA aparece un artículo de Cobo et al<sup>1</sup> que nos habla del mayor riesgo cardiovascular y mayor repercusión orgánica que presentan los hipertensos que no reducen fisiológicamente su PA durante la noche. Nosotros mismos comunicamos muy recientemente unos datos superponibles<sup>2</sup>. Estos resultados coinciden con los que se han ido publicando en los últimos años, teniendo una primera referencia explícita en el breve trabajo realizado hace algo más de 10 años por el grupo de O'Brien<sup>3</sup>. Estos autores, tras analizar los datos de 123 pacientes a los que consecutivamente se les aplicó una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), observaron que la prevalencia de accidentes vasculares cerebrales fue significativamente superior en aquellos sujetos que los autores clasificaban como *nondipper*, es decir, aquellos hipertensos que no presentaban una reducción fisiológica de la PA durante la noche, interpretada ésta como la caída de al menos 10 mmHg de presión arterial sistólica y de 5 mmHg de presión arterial diastólica en comparación con las medias diurnas de presión arterial (PA). La prevalencia observada era de hasta 7 veces superior en este grupo en el que otras múltiples variables potencialmente influyentes (edad, sexo, peso, media de PA diurna, tratamiento) no se diferenciaban del grupo *dipper*. A esta primera publicación se han añadido otras muchas que evidenciaban (coincidiendo con el estudio de Cobo et al) una mayor presencia en este grupo de otros factores de riesgo<sup>4</sup> (incluso de alguno de reciente descripción, como las apneas del sueño<sup>5</sup>), y una mayor repercusión orgánica manifestada de diversas maneras, entre las que destacan la mayor incidencia de hipertrofia ventricular izquierda<sup>6</sup> o de una tasa más elevada de microalbuminuria y daño renal<sup>7</sup>. Pero, además, los pacientes *nondipper* no sólo tienen un supuesto mayor riesgo sino que también tienen una mayor prevalencia de procesos cardiovasculares: esto es lo que describe el grupo de Verdecchia et al<sup>8</sup> en un estudio de casos y controles (con las limitaciones que ello supone) en el que observaron que, en mujeres (no en varones), existía un incremento en el riesgo cardiovascular independientemente de la edad o del grado de hipertrofia ventricular izquierda. Además, algunos estudios, esta vez longitudinales, parecen confirmar estas observaciones preliminares. Así, Timio et al<sup>9</sup> observaron en 48 pacientes con insuficiencia renal crónica, seguidos durante un promedio de 3 años, que en aquellos con patrón *nondipper* la pendiente de descenso del filtrado glomerular fue muy superior a la que presentaron los pacientes

*dipper*, y ello a pesar de no diferenciarse en ninguno de los parámetros basales analizados. También observaron una relación significativa entre esta falta de caída fisiológica de la PA nocturna y desarrollo de proteinuria. Zweiker et al<sup>10</sup>, en otro estudio longitudinal publicado en una revista de escaso impacto, también describen un incremento en la incidencia de procesos cardiovasculares en el grupo *nondipper*, que en este caso sí se diferenciaba del grupo *dipper* al menos en edad y media de PAS de 24 h (ambas superiores en el primer grupo), lo que podría en parte justificar las diferencias. Por último, Ohkubo et al<sup>11</sup>, en un estudio poblacional de gran interés, observaron que los pacientes *nondipper* (y aún más los *dipper* invertidos, es decir, los que incrementaban su PA durante la noche) tenían un significativo mayor riesgo de mortalidad (sobre todo cardiovascular, pero también no cardiovascular), independientemente de la influencia de diversas variables que podrían inducir a confusión (como la edad, el grado de PA, el sexo, etc.). Aunque, como hemos visto, los datos que conceden un mayor riesgo a los pacientes *nondipper* son abundantes y consistentes, también hay estudios que no observan estas diferencias. Fagard et al<sup>12</sup>, en un metaanálisis de 19 estudios que incluía un total de 1.223 participantes, pudieron observar que la correlación entre PAS nocturna y el grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) no era superior a la observada con la PAS diurna; además, en la mitad de los estudios en los que se analizó la correlación entre HVI y la diferencia día-noche no constataron una relación significativa, mientras que en el resto de estudios la variancia de la masa ventricular izquierda explicada por esta diferencia alcanzaba, a lo sumo, un escaso 15%. Tampoco Roman et al<sup>13</sup>, en un estudio longitudinal, confirmaron esta asociación: aunque comprobaron que los *nondipper* tenían una incidencia de lesiones carótideas significativamente superior, al ajustar la población por edad tales diferencias desaparecieron. Las explicaciones de estas disparidades en los resultados pueden ser diversas. La principal es la que concierne a los problemas de reproducibilidad de los datos obtenidos. Nosotros mismos pudimos constatar que, analizando la PAS, hasta un 41% de los pacientes modificaban su categoría (de *dipper* a *nondipper*, o viceversa) en un MAPA posterior<sup>14</sup>, datos que coinciden plenamente con lo publicado por otros autores<sup>15</sup>. Una de las razones de esta gran variabilidad se debe a que basamos esta información en la utilización de una técnica (la monitorización ambulatoria de la presión arterial) sometida a limitaciones técnicas. A estas limitaciones (que no vamos a considerar aquí) hay que añadir la dificultad en estandarizar las condiciones bajo las que se realizan las monitorizaciones de 24 h, dado que es imposible controlar durante 24 h la actividad de los sujetos estudiados. Incluso no hay uniformidad en lo que los autores consideran como período nocturno (¿las horas en que el paciente estrictamente duerme o debemos establecer arbitrariamente un período fijo?), o cuál es la caída de PA a partir de la que podemos hablar de normalidad (¿10% de caída, por debajo de una cifra determinada, una caída de 10 mmHg de PAS o de 5 mmHg de PAD?). Asimismo, debemos recordar que los mal llamados cambios circadianos de PA no responden tanto a un reloj interno que los justificaría sino que son motivados simplemente por cambios de actividad que, a su vez, están a menudo conectados íntimamente con el período diurno, fase de máxima actividad, y con la caída nocturna provocada directamente por el sueño. La evidencia de que no existe un ritmo circadiano real (interno) se hace más obvia en aquellos casos en que estos ritmos estén invertidos (p. ej., en trabajadores en turno de noche): en este caso veremos que

Correspondencia: Dr. A. Roca-Cusachs Coll.  
Unitat d'Hipertensió. Servei de Medicina Interna.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Avda. St. Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido el 2-12-1999; aceptado para su publicación el 9-12-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 91-93

las curvas se traslocan, correspondiendo el patrón «nocturno» al descanso que atípicamente es diurno. Incluso el impacto sobre la curva de PA de la muy española costumbre de la siesta (un claro descenso tensional posprandial) refleja en otras fases del día lo que acabamos de decir, siendo posible que los beneficios de salud que se le atribuyen a la siesta<sup>16</sup> procedan, precisamente, del impacto beneficioso que tiene sobre la PA. Pero, si contempladas las inexactitudes técnicas o la dificultad en estandarizar la actividad diurna de un sujeto en estudio, fuera incluso indudable la relación positiva entre riesgo y falta de caída nocturna de la PA, se nos plantean dudas adicionales: ¿este peor control circadiano precede y predice el riesgo futuro o, por el contrario, la existencia de un daño orgánico justifica (p. ej., a causa de una alteración neuroautónoma) indirectamente un peor control circadiano de la PA? Aunque no se puede descartar que esta última hipótesis pueda tener alguna influencia<sup>17</sup>, algunos estudios sugieren lo primero; éste es el caso del estudio de Maeda et al<sup>18</sup>, quienes describen que en los *nondipper* la frecuencia de historia familiar de accidente cerebrovascular es significativamente superior a la de un grupo *dipper* de similares características clínicas basales, sugiriendo que algún parámetro genético regula el perfil de PA antes de la aparición de enfermedad cerebrovascular. Si ello es así, que lo parece, se nos plantean nuevos interrogantes: ¿cómo podemos detectar a los sujetos en riesgo? Y una vez detectados: ¿qué hacemos con ellos? En cuanto a la primera cuestión, por el momento el único sistema de diagnóstico es el uso de la metodología de MAPA antes citada. Esta técnica es por el momento costosa, molesta y como hemos dicho antes, de modesta reproducibilidad. No hay duda de que en un futuro próximo habrá innovaciones técnicas que no sólo nos aporten datos más fiables y reproducibles sino que también disminuyan el coste y mejoren la tolerancia (debemos señalar aquí que uno de los máximos inconvenientes de esta técnica es precisamente que pocos pacientes están dispuestos a repetirla). Por ello, no es una técnica generalizable, y su uso aún tiene por el momento más finalidad investigadora que asistencial. Por lo tanto, es difícil que podamos detectar estos supuestos pacientes en riesgo excepto en algunos centros en los que se utilice la MAPA como procedimiento habitual, lo que es ciertamente la excepción. Y ahora viene la segunda pregunta: a este reducidísimo grupo de pacientes a los que se ha llegado a etiquetar de *nondipper*, ¿cómo los protegeremos? Si es cierto que la relativamente más elevada PA nocturna (o durante el reposo, que sería más exacto) es la causante del daño: ¿arreglará el problema disminuir su PA excesivamente elevada durante este período? De hecho, no hay ningún estudio que confirme esta hipótesis. Omboni et al<sup>19</sup>, en el prestigioso estudio SAMPLE, observaron que la modificación en la masa ventricular izquierda tras 12 meses de tratamiento se correlacionaba con los cambios conseguidos en la PA (tanto diurna como nocturna o durante las 24 h), pero no con los cambios conseguidos con el tratamiento en la diferencia día-noche. En cambio, algunos autores han podido observar que la modificación en la ingesta de sal (es decir, la aplicación de una medida no farmacológica) influye en la existencia o no de una caída nocturna fisiológica de la PA: mientras que en sujetos sensibles a la sal la restricción en su consumo restablecía la condición de *dipper* típica de los sujetos sensibles a la misma<sup>20</sup>, la caída nocturna de PA se atenúa en aquellos sujetos sensibles a la sal a los que se situaba en una dieta rica en dicho producto<sup>21</sup>. Y quizás para sembrar aún más confusión, existen estudios que revelan que aquellos pacientes *dipper* extremos (es decir, aquellos que re-

ducen muy intensamente su PA por la noche) pueden estar también en mayor riesgo (en este caso cerebrovascular) atribuible a una supuesta isquemia provocada por una escasa perfusión nocturna: esto es lo que describen Kario et al<sup>22</sup>, quienes además destacan que esta curva J no era en cambio aparente en relación a la existencia de hipertrofia ventricular izquierda o de excreción urinaria de albúmina. Consecuentemente, si intervinieramos farmacológicamente para reducir de manera selectiva esta PA nocturna nos podríamos hallar en el supuesto de provocar una excesiva reducción de la PA nocturna potencialmente perjudicial. A modo de síntesis, podríamos decir que la teoría de que los sujetos que no modulan adecuadamente su PA durante el reposo (habitualmente nocturno) están en mayor riesgo parece plausible pero no está en modo alguno establecida con certeza. Además, es difícil llegar a saber, mediante el análisis de parámetros clínicos, quiénes son los pacientes que caerían en esta categoría a no ser que se utilice una técnica (la MAPA) de gran limitación en su uso. Y que, además, no hay referencias basadas en la evidencia en cuanto a qué intervención terapéutica debemos hacer en estos pacientes. La intervención, en ausencia de estas evidencias que nos avalen un comportamiento de consenso, la deberemos basar en la lógica y en la analogía. Y lo que parece evidente es que debemos utilizar fármacos que cubran realmente las 24 h para evitar que la falta de eficacia con el uso de antihipertensivos de acción corta sitúen al paciente en una indefensión en horas que también cuentan con el riesgo global<sup>23</sup>. De hecho, desafortunadamente los médicos, debido a una formación en apariencia racionalista, hemos descuidado durante muchos años un concepto que, hoy en día, va adquiriendo una progresiva mayor importancia: la de la cronobiología (y la de la cronofarmacología, íntimamente ligada a la anterior). Partiendo de supuestos en exceso simplistas hemos obviado las estrellas y la luna, y nos hemos olvidado de que sobre la biología influyen cambios tan sutiles como las horas de insolación, la temperatura, la latitud y, como nos ocupa ahora, las diferentes fases del día (lo que conocemos como cambios circadianos); consecuentemente, hemos interpretado apriorísticamente que una medicación hace su efecto sin importar demasiado cuándo la administramos, y cada vez se añaden más y más vivencias que demuestran que ello no es así<sup>24,25</sup>. El análisis en todo hipertenso de sus condicionantes cronobiológicos será en un futuro próximo, a la hora de plantearnos una estrategia terapéutica, de obligada consideración, necesidad que ya hemos de empezar a trabajar en el momento presente.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cobo F, Gil B, Maldonado A, Luna J, Muñoz F, Huertas F et al. Presión arterial nocturna y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 85-88.
2. López-Contreras J, Bosom M, Moreno N, Sole MJ, Barcelo M, Benet MT et al. Do other cardiovascular risk factors associate with non-dipping condition [resumen]. *J Hypertens* 1999; 177 (Supl 3): 185.
3. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non dippers [carta]. *Lancet* 1988; 2: 397.
4. Feldstein CA, Renaud A, Akopian M, Olivieri AO, Garrido D. Relationship between hyperinsulinemia and ambulatory blood pressure monitoring of lean and overweight male hypertensives. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 25-30.
5. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Kohler U, Kohl FV et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-1258.
6. Rizzoni D, Muesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992; 5: 180-186.

7. Rodríguez SA, Kroon AA, Owens P, Lyons S, De Leeuw PW, O'Brien ET. Renal damage and left ventricular hypertrophy are associated with nocturnal blood pressure decline, even in adequately treated hypertensives [resumen]. *J Hypertens* 1999; 17 (Supl 3): 30.
8. 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.
9. Timio M, Venanzi S, Lolli G, Verdura C, Monarca C, Guerrini E. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-387.
10. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. Non-dipping related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 1994; 21: 86-89.
11. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Nimani N et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-1207.
12. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationship between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens* 1995; 13: 823-829.
13. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini C, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular organ damage? *J Hypertens* 1997; 15: 969-978.
14. López-Contreras J, Guardiola JM, Sole MJ, Rodríguez A, Domingo P, Ris J et al. Dippers and non-dippers. Is it a fixed or a variable [resumen]. *Hypertens* 1997; 15 (Supl 4): 16.
15. Mochizuki Y, Okutani M, Dongfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I et al. Limited reproducibility or circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1998; 11: 403-409.
16. Kalandini A, Tzonou A, Toupadaki N, Lan SJ, Koutis C, Drogari P et al. A case-control study of coronary heart study of coronary heart disease in Athens, Greece. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1074-1080.
17. Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H, Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 665-671.
18. Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, Hojo Y, Nakagami H, Shimada K. Diurnal blood pressure rhythm in hypertensives with parenteral history of stroke. *Am J Hypertens* 1997; 10: 562-564.
19. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: a prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998; 16: 773-738.
20. Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997; 96: 1859-1862.
21. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Nakano Y, Matsuura H, Kambe M et al. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1997; 30: 163-167.
22. Kario K, Matsuo T, Kobayashi Y, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall in blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.
23. Myers MG. Twenty-four-hour blood pressure control: a brief review of aspects of target-organ protection. *J Hypertens* 1996; 14 (Supl 6): 7-10.
24. Khono I, Iwasaki H, Okutani M, Mochizuki Y, Sano S, Satoh Y et al. Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol Int* 1997; 14: 71-84.
25. Weir MR, Reisin E, Falkner B, Hutchinson HG, Sha L, Tuck ML. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group. *Am J Hypertens* 1998; 11: 914-920.