



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**RESPUESTA PRESORA AL ESTRÉS COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE HIPERTENSIÓN FUTURA**

TESIS DOCTORAL
Paula Villares Fernández

DIRECTORAS
Dra Prof. Carmen Suárez Fernández
Dra. Carmen del Arco Galán

Madrid 2013

Doña Carmen Suárez Fernández, profesora titular del Departamento de Medicina y jefa de servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Princesa y Doña Carmen del Arco Galán, profesora asociada del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y coordinadora del servicio de Urgencias del Hospital Universitario de la Princesa, hacen constar que:

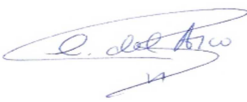
La tesis titulada: **Respuesta presora al estrés como marcador pronóstico de hipertensión futura**, ha sido realizada por la Doña Paula Villares Fernández bajo su dirección y supervisión y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

La presente memoria ha sido revisada por los que suscriben encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que conste donde proceda, firman el presente documento en Madrid a 20 de junio de 2013.



Fdo. Prof. Dra Doña Carmen Suárez Fernández



Fdo. Dra. Carmen del Arco Galán

A mi familia, especialmente a mi padre

AGRADECIMIENTOS

A las **directoras** de esta tesis. Gracias a la **Profesora. Dra. Carmen Suárez**, a quien conocí de estudiante y a quien debo haberme dedicado a la Medicina Interna. En todo momento me animó a realizar este proyecto y me aconsejó sabiamente a lo largo del mismo. A la **Dra. Carmen del Arco**, quien realizó el enorme y valioso trabajo inicial en 1991 motivando su tesis y que es ahora el que ha dado pie a la mía. Gracias a su dedicación y ayuda he conseguido acabar mi proyecto.

A la **Dra. M^a Cruz Carreño**, quien dirigió mi suficiencia investigadora y que ha sido siempre para mí un ejemplo de tenacidad y superación. Gracias por sus consejos para que mi dedicación al trabajo no me alejara de otras actividades y del cuidado de mí misma y de mi familia.

A **mis padres**, por guiarme por los senderos adecuados en la vida, aconsejándome siempre con un amor incondicional. Gracias por fomentar en mí el interés por aprender.

A **mi padre**, la persona que más me ha motivado para realizar la tesis. Gracias por inculcarme el valor del trabajo bien hecho. Por su generosidad y honradez y por su ejemplo de aceptación de cualquier contrariedad que pueda surgir en la vida.

A **mi madre**, por su entrega infinita a la familia, por su sencillez y bondad. Gracias por escucharme y alentarme en todo momento.

A **Juan**, mi marido, por su enorme paciencia, por motivarme en esta tesis para que no abandonara, por sus consejos y por su cariño.

A **mis mellizos** aún en camino, que tanto han ayudado a que acabara mi proyecto y a los que espero transmitir el valor de la perseverancia.

A **mis hermanas**, María y Cristina y a **mis cuñados** Benito y Juan, a **mis sobrinos**: Yago y Pablo, a todos ellos que tanto alegran mis días.

Y siempre, gracias a **Dios**, que manifiesta su grandeza en nuestras debilidades, ayudándonos a seguir sin rendirnos al desaliento.

INDICE

ABREVIATURAS	8
LISTADO DE TABLAS	9
LISTADO DE FIGURAS	10
RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	12
1.a. La Presión arterial y su medida	13
1.a.1. Introducción	13
1.a.2. Recuerdo histórico	13
1.b. La Presión arterial como parámetro variable	17
1.b.1. Variabilidad y reactividad de la presión arterial	17
1.c. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)	24
1.c.1. Introducción y definición de las formas de medir la PA	24
1.c.2. Aplicabilidad de la MAPA: ventajas y limitaciones	28
1.c.3. Sistemas de registro	30
1.c.4. Ventajas y limitaciones de los sistemas de registro	36
1.c.5. Precisión, reproducibilidad y validación de los sistemas de registro	38
1.c.6. Valores de normalidad de la MAPA	40
1.c.7. Parámetros evaluados en los registros	42
1.c.8. Indicaciones de la MAPA	44
1.d. Factores que más influyen en la práctica clínica en la variabilidad de la presión arterial	48
1.d.1. Influencia del ciclo vigila sueño en la variabilidad de la PA	48
1.d.2. Influencia estacional en la variabilidad de la PA	54
1.d.3. Influencia del estrés en la variabilidad de la PA	55
1.d.4. Influencia del estrés laboral en el desarrollo de HTA	60
2. JUSTIFICACIÓN	66
3. HIPÓTESIS	70
4. OBJETIVOS	72
4.a. General	73
4.b. Específicos	73

5. MATERIAL Y MÉTODOS	74
5.a. Tipo de Diseño	75
5.b. Población del estudio	75
5.c. Recogida de datos y fuentes de información	76
5.c.1. Características de los registros de 1990	76
5.c.2. Recogida de datos en 2010	78
5.d. Variables del estudio	79
5.e. Análisis estadístico	82
5.f. Aspectos éticos y legales	83
6. RESULTADOS	84
7. DISCUSIÓN	92
7.a. Discusión general	93
7.b. Comentarios sobre algunas variables seleccionadas	98
7.b.1. Desarrollo de HTA	98
7.b.2. Edad	99
7.b.3. Sexo	99
7.b.4. IMC	100
7.b.5. Consumo de tabaco	100
7.b.6. Antecedentes familiares de HTA	100
7.b.7. Cargo médico	101
7.c. Análisis de las posibles limitaciones del estudio	102
7.c.1. Criterios de HTA en 2010	102
7.c.2. Población muestral	103
7.c.3. Respuesta presora	103
7.c.4. Tabaquismo	104
7.c.5. Cambios en el IMC	106
8. CONCLUSIONES	108
8.a. Conclusión general	109
8.b. Conclusiones específicas	109
9. BIBLIOGRAFÍA	111

ABREVIATURAS

- AMPA : automedida de la presión arterial
- CV: cardiovascular
- DS: desviación estándar
- ECV: enfermedades cardiovasculares
- FC: frecuencia cardiaca
- HRCV: hiperreactividad cardiovascular
- HTA: hipertensión arterial.
- IC: intervalo de confianza
- IMC: índice de masa corporal
- MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial
- ORm: Odds ratio multivariante
- ORu: Odds ratio univariante
- PA: presión arterial
- PAD: presión arterial diastólica
- PAM: presión arterial media
- PAS: presión arterial sistólica
- PAS24 : presión arterial sistólica media de 24 horas
- PAD24: presión arterial diastólica media de 24 horas
- RP: Respuesta presora
- RPP: Respuesta presora positiva
- VPA: variabilidad de la presión arterial

LISTADO DE TABLAS

	<u>Pág.</u>
Tabla 1. Utilidad de las medidas de la PA en la evaluación de las variables relacionadas ..	27
Tabla 2. Definiciones de HTA según los niveles de PA en la consulta y fuera de ella	41
Tabla 3. Umbrales de referencia de MAPA (en mmHg)	42
Tabla 4. Características a la inclusión y tras seguimiento de la población muestral	88
Tabla 5. Variables asociadas con desarrollo de HTA en modelo univariante	90
Tabla 6. Variables asociadas con desarrollo de HTA en modelo multivariante	91

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.	Utilidad en la práctica clínica de las técnicas de medida de la PA	28
Figura 2.	Variables obtenidas MAPA de mayor relevancia clínica	47
Figura 3.	Modelo de Karasek sobre la tensión laboral o “job strain”	61

RESUMEN

Antecedentes: Se desconoce si la respuesta presora ante situaciones de estrés confiere mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA) en personas aparentemente sanas.

Objetivo: Evaluar en 2010 el riesgo de desarrollar HTA en médicos normotensos en función de la respuesta presora que presentaron estando de guardia hace 20 años.

Material y métodos: Un total de 100 médicos normotensos (constatado por monitorización ambulatoria 24 horas de presión arterial (PA) y por toma casual de PA), media de edad de 27.8 años, 49% varones, trabajando en un hospital universitario español de tercer nivel y sin enfermedades cardiovasculares conocidas, fueron incluidos en el estudio. Al inicio en 1991 todos los sujetos llevaron un monitor de PA de 24 horas tanto el día de guardia como el de reposo en su fin de semana libre. La respuesta presora (RP) se definió como la diferencia de PA sistólica media de 24 horas entre el día de guardia y el de reposo. Se consideró como respuesta presora positiva (RPP) a aquella ≥ 10 mmHg.

Resultados: El valor medio de la RP fue de 7.79 mmHg y 42.1% tuvieron RPP. En el seguimiento 20 años después, 34.7% de los 95 médicos reclutados desarrollaron HTA. Tras considerar la edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares de HTA y cambios en el índice de masa corporal, la RPP se asoció de forma independiente con el desarrollo de HTA con una OR de 3,63 ($p=0.008$).

Conclusión: En médicos sanos normotensos una respuesta presora positiva tras la exposición a una situación estresante como lo es estar de guardia, es un predictor de HTA futura.

1.INTRODUCCIÓN

1.a. La presión arterial y su medida

1.a.1. Introducción

Los seres vivos en general y los seres humanos en particular responden a los cambios en el entorno para adaptarse a él. La respuesta a estos cambios está mediada por diferentes sistemas y se traduce en cambios de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca, lo que denominamos reactividad cardiovascular.

La medida de la PA ha sido siempre compleja dada su gran variabilidad. El desarrollo de sistemas no invasivos de monitorización durante periodos de 24 horas nos ha permitido conocer mejor las características de la presión arterial así como su comportamiento ante diferentes situaciones. Aunque aún siguen existiendo aspectos sin dilucidar en cuanto a establecer las aplicaciones, estandarizar el método, seleccionar los parámetros a medir y los valores de referencia para el diagnóstico de hipertensión arterial, hoy por hoy constituye una herramienta básica para valorar este parámetro variable.

1.a.2. Recuerdo histórico

Medir la presión arterial es ahora una de las prácticas médicas más comunes e inocuas, pero empezó siendo una técnica de alto riesgo.

La versión escrita más antigua sobre la circulación de la sangre proviene de China. En el *Nei Ching* (2600 A.C.), Canon de Medicina editado por el Emperador Amarillo Huang Ti se expresa: "Toda la sangre está bajo el control del corazón. La corriente fluye en un círculo continuo y nunca se detiene". Estos conceptos fueron intuitos por medio de la observación y del razonamiento, pues en aquella época estaba proscrita la disección del cuerpo. La máxima de Confucio "el cuerpo es cosa sagrada" fue una de las normas que asentaron las bases de esa civilización. El concepto de circulación de la sangre enunciado por los médicos chinos, se anticipa en más de 3500 años al enunciado por Harvey en el *De Motu Cordis* (1628). La explicación que los chinos dieron, fue confirmada por Harvey valiéndose del examen anatómico-patológico y de la experimentación fisiológica.

En el siglo VI a. C. Sushruta menciona por primera vez en sus textos los síntomas que podrían ser coherentes con la hipertensión arterial (1). En esa época se trataba la «enfermedad del pulso duro» mediante la reducción de la cantidad de sangre por el corte de las venas o la aplicación de sanguijuelas. La onda del pulso fue el primer atisbo de la onda de presión. En las cartas publicadas en China entre los siglos V y VI a.C. sobre los "secretos del pulso", se describen sus múltiples variedades de presentación junto con su correspondiente interpretación semiológica (2).

La comprensión moderna de la presión arterial se inició con el trabajo del médico William Harvey (1578-1657), quien en su libro de texto *De Motu Cordis*, fue el primero en describir correctamente la circulación sanguínea sistémica bombeada por el corazón. El reverendo

Sthephans Hales retomó los estudios sobre la onda de presión y en 1733 realizó la primera medición directa de la presión arterial registrada en la historia. En la arteria femoral de una yegua, logró insertar un tubo hueco al que adaptó una columna de vidrio graduada, observando como la columna de sangre subía hasta una altura de 2.5 mts. En su escrito *Haemostatics* describió el procedimiento que le permitió no sólo, medir la fuerza capaz de movilizar la sangre en el interior del cuerpo, sino también establecer con precisión que el latido era rítmico. La cúpula de ascenso de la onda de presión arterial era sincrónica con la contracción del corazón y su nivel más bajo coincidía con la relajación de éste, períodos que relacionó con el mayor o menor volumen y resistencia que las arterias oponen al paso de la sangre en ambas fases. Hales también describió la importancia del volumen sanguíneo en la regulación de la presión arterial (2).

Lower en 1669 fue el primero en definir el concepto de “tono” como la contribución de las arteriolas periféricas al mantenimiento de la presión arterial, lo que posteriormente retomaría Sénac en 1783.

Pouiselle, en 1728, utilizó un manómetro de mercurio conectado a una cánula, a la que agregó carbonato de potasio, a fin de evitar la coagulación sanguínea. Este investigador, médico y físico a la vez, fue el autor de la fórmula que rige las leyes físicas de la presión arterial. Faivre fue el primero en medir la presión intraarterial en el hombre usando el hemodinamómetro de mercurio de Pouiselle.

El papel de los nervios vasomotores en la regulación de la presión arterial fue observado por investigadores como Claude Bernard (1813-1878), Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894) y Augustus Waller (1856-1922). Más adelante, en 1923 el fisiólogo británico William Bayliss (1860-1924) publicó una monografía profundizando en este concepto.

El primer registro directo de presión arterial fue hecho por Carl Ludwig en un quimógrafo en 1847. Posteriormente Samuel von Basch, logró fabricar un manguito que se inflaba con agua, que comprimía gradualmente la arteria radial hasta obliterarla. Potain, en 1889, sustituyó el agua por aire y empleó un bulbo de goma para comprimir la onda del pulso. La presión era medida por un manómetro de aire. En 1896 Riva-Rocci perfeccionó la técnica de registro mediante una bolsa de goma inflada con aire, envuelta en un manguito inextensible conectado a una columna de mercurio. El manguito rodeaba el brazo en su porción proximal y la presión se registraba por palpación: la sistólica coincidía con la aparición del latido y la diastólica con su brusco descenso.

Nicolai Korotkoff, un pionero en cirugía vascular graduado en la Universidad de Moscú, descubrió que el diagnóstico diferencial entre un aneurisma arterial y un tumor sólido se hacía con mayor facilidad por auscultación que por palpación. En 1905 aplicó sus descubrimientos acústicos a las técnicas de medición de la presión arterial. Una arteria ocluida no emite ruidos y el primer tono débil, que corresponde al paso inicial de sangre bajo el manguito, señala la presión sistólica o máxima. Si se descomprime gradualmente el manguito, llega un momento en que desaparecen los sonidos, lo que indica el libre paso

de sangre por debajo de éste y corresponde a la presión diastólica o mínima. El procedimiento llegó a tener tal consistencia y precisión en normotensos e hipertensos, que se difundió con rapidez. El manómetro de mercurio sigue siendo hasta hoy el patrón de medida más fiable para el registro de la presión arterial.

1.b. La Presión arterial como parámetro variable

1.b.1. Variabilidad y reactividad de la presión arterial

El término **variabilidad** se emplea tanto para referirse a los cambios en la presión arterial derivados del efecto sobre las fuerzas hemodinámicas introducidas por la respiración, como para las modificaciones en las cifras de presión arterial que ocurren estacionalmente o a lo largo de los diferentes períodos en que pueden dividirse las 24 horas del día.

La presión arterial se define como el resultado de multiplicar el gasto cardiaco por las resistencias vasculares, así la variabilidad es el resultado de múltiples cambios consecuencia de la interacción de los diferentes factores neurohumorales sobre el gasto cardiaco y las resistencias periféricas.

Los factores que modifican dichos parámetros son los responsables de que la presión no sea constante sino que fluctúe como manera adaptativa del organismo a su entorno (3). Esta fluctuación, tanto en la presión arterial (PA) como en la frecuencia cardíaca, se produce a lo largo de las 24 horas, habiéndose observado dicho fenómeno tanto en sujetos hipertensos como en normotensos.

La **reactividad** se define como la respuesta puntual a un estímulo externo, que provoca cambios pasajeros de la presión arterial que sobrepasarían la capacidad de control de los barorreceptores.

La presión arterial está marcada por **fluctuaciones a corto y largo plazo**. En las primeras, que tienen lugar en un margen de 24 horas, se incluyen las variaciones detectadas latido a latido, minuto a minuto, de hora a hora y las diferencias entre el periodo diurno y el nocturno. En las segundas se incluyen aquellas que tienen lugar en periodos más largos de tiempo, días, semanas, estacionales e incluso anuales (4).

Aún se desconocen los exactos mecanismos por los que estas variaciones tienen lugar. Se cree que son el resultado de complejas interacciones entre factores extrínsecos ambientales, factores derivados del comportamiento del individuo y mecanismos cardiovasculares intrínsecos reguladores (sistema nervioso central, factores humorales, sistema nervioso reflejo) (5).

Los primeros estudios que permitieron avanzar en el tema de la variabilidad se obtuvieron a partir de registros intraarteriales.

En 1983 Mancia y colaboradores publicaron un estudio que es ya un clásico (6). Realizaron un registro intraarterial durante 24 horas (método de Oxford) a 89 personas entre las que había tanto normo como hipertensos. Se obtuvieron varias conclusiones importantes por su contribución al estudio de la variabilidad de la presión arterial: Primera: tanto la presión arterial (PA) como la frecuencia cardiaca (FC) variaban notablemente a lo largo de las 24 horas y gran parte de la variabilidad era debida a los diferentes valores medios de PA y de FC de cada uno de los períodos de media hora. Segundo: llegaron a la conclusión de que existía un ritmo circadiano de la PA y de la FC al ver que existía un único cambio sistemático, que era además el más importante, entre los valores del día y valores observados durante el sueño. Tercero: Este estudio observó que también existían importantes variaciones dentro de períodos estudiados de cada media hora. Cuarto: La variabilidad absoluta de la PA era mayor en los sujetos con hipertensión arterial moderada o grave con respecto a los normotensos, al igual que la variabilidad observada durante los períodos cortos y la de 24 horas. Este incremento de la variabilidad de la PA era proporcional al incremento de la PA media observada en los hipertensos. Quinto: La variabilidad de la PA fue mayor en los sujetos mayores de 48 años con respecto a los menores de 38 años, aunque este fenómeno se limitaba a la variabilidad dentro de los períodos cortos, y no a la observada durante 24 horas.

Posteriormente la introducción de la monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial (MAPA) ayudó a avanzar en el conocimiento de algunos aspectos de dicha variabilidad (7). Tanto la variabilidad como la reactividad pueden modificar el nivel medio de presión arterial (8).

Hoy por hoy sabemos que el incremento de la variabilidad de la PA (VPA) aumenta al hacerlo los niveles de PA, existiendo además evidencia clínica de que la magnitud de la VPA se correlaciona estrechamente con el daño de órganos diana así como con el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de las cifras de PA (9).

1.b.1.1. Mecanismos y componentes de la Variabilidad

i) Fluctuaciones a muy corto y a corto plazo

Son las variaciones por oscilaciones a muy corto plazo (las latido a latido) y a corto plazo (en un margen de 24 horas). Los factores que contribuyen a estas fluctuaciones son los humorales, nerviosos y ambientales (5, 10), y se describen a continuación:

- La modulación ejercida por los **reflejos arteriales y cardiopulmonares**, influye en:
 - las variaciones de PA por cambios posturales y comportamentales,
 - las fluctuaciones debidas a la ventilación durante la respiración, relacionadas con los movimientos de la caja torácica.

- Las influencias ejercidas por **el sistema nervioso central y el autónomo** suponen:
 - un aumento de la actividad nerviosa simpática
 - una disminución de los reflejos arteriales y cardiopulmonares (11).
- Modificaciones de la **elasticidad arterial** (9).
- **Efecto humoral** mediado por angiotensina II, bradiquinina, endotelina-1, insulina y óxido nítrico.
- La **viscosidad sanguínea**.
- **Factores emocionales** (especialmente el estrés psicológico).
- Factores derivados del **comportamiento** del individuo:
 - la actividad física, el sueño y los cambios posturales.
- La influencia del **ciclo vigila sueño**.
- **Las fluctuaciones en las frecuencias:** Tanto en la PA como en la FC se han descrito dos tipos de componentes de la variabilidad denominados fluctuaciones rítmicas y fluctuaciones no rítmicas. Dentro de las primeras se encontrarían 3 tipos de ritmos: los de alta frecuencia (0,2-0,4 Hz), los de mediana frecuencia (0,1 Hz) y los de baja frecuencia (0,02-0,07Hz).
 - Los de **alta frecuencia** están asociados al ritmo respiratorio. Están mediados por el vago y son los responsables principales de la variabilidad a corto plazo.

- Los de **mediana frecuencia** son reflejo de los cambios en las resistencias vasculares periféricas. Están mediados por el sistema simpático, siendo más evidentes en bipedestación.
- Los de **baja frecuencia** no están bien definidos, sin que se conozca su exacto significado (7,12).

En cuanto a los **mecanismos fisiopatológicos** que explicarían estos fenómenos son los barorreceptores los que tienen un papel fundamental como controladores de la variabilidad latido a latido. Lo hacen según la actividad adrenérgica, principal componente de la PA, y gracias a la cual el sistema nervioso central mantiene la presión arterial en su fase tónica.

El estado de alerta, la actividad mental y física, la edad y los niveles medios de presión producen cambios en la PA que se controlan por los barorreceptores carotídeos mediante modificaciones en la frecuencia cardíaca (13).

La variabilidad de la PA parece estar en función del tono adrenérgico y vagal (14). El descenso de la presión arterial durante el período de descanso nocturno obedece a una disminución en la actividad adrenérgica del sistema nervioso central y a un aumento de la actividad parasimpática y de la liberación de endorfinas (sustancias vasodepresoras).

Además se han descrito fluctuaciones espontáneas y rítmicas de la PA mediadas por el sistema nervioso central a través de las llamadas ondas de Mayer. Éstas se definen como variaciones débiles, lentas y periódicas de la presión arterial media, en relación con modificaciones rítmicas del tono vasomotor (5).

ii) Fluctuaciones a medio y a largo plazo

Estas fluctuaciones no han sido tan estudiadas como las anteriores y no parece que los mecanismos antes descritos reflejen estos cambios a largo plazo.

Están constituidas por:

- Las modificaciones de unos días a otros, secundarias sobre todo a cambios en el comportamiento del individuo (15) y constatadas mediante la monitorización ambulatoria de 24 horas donde se reflejan las diferencias por ejemplo entre las horas de trabajo y las de descanso (3).
- Las diferencias entre la toma de PA en una consulta médica y la siguiente.
- Las variaciones estacionales.
- Las variaciones de la PA en meses o años de diferencia.

Se postulan como posibles mecanismos el aumento de la rigidez arterial (16), la escasez de tomas de PA como control en las visitas médicas en consulta así como lecturas erróneas de PA tomadas en dichas consultas (17) y las modificaciones de los tratamientos

antihipertensivos. Se ha trabajado en este aspecto con fármacos que actúan sobre el sistema adrenérgico en el intento de ahondar en la importancia de la variabilidad sobre la PA. Así se trabajó sobre la clonidina para observar su efecto en la presión arterial media, la variabilidad y la reactividad (18).

1.c. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA)

1.c.1. Introducción y definición de las formas de medir la PA

La monitorización ambulatoria de la presión arterial durante las 24 horas (**MAPA**) ya introdujo en los años 80 el concepto de que la presión arterial es un parámetro biológico variable en el tiempo, siendo la expresión de esta variabilidad la desviación estándar de la media de todos los valores de PA obtenidos con el registro (19).

La medición de la variabilidad de la PA puede obtenerse con diversos métodos. Por ejemplo con registros continuos de PA latido a latido, con tomas repetidas de la PA clínica o casual en consulta, MAPA de 24 h o AMPA durante largos periodos de tiempo (5,20).

Las fluctuaciones de la PA pueden clasificarse como las de a muy a corto plazo, a corto plazo, a medio y a largo plazo. Estos componentes de la variabilidad de la PA pueden caracterizarse con distintos mecanismos y pueden afectar al pronóstico del paciente (5).

La **PA clínica** se define como aquella tomada manualmente en consulta por un médico con manómetro de mercurio o con sistema automático oscilométrico, en condiciones estándar (sedestación, manguito adecuado al brazo), ocluyendo arteria braquial con un manguito y auscultando los ruidos de Korotkoff.

La **PA casual** a veces se define como una medición aislada de PA pero para la mayoría de los autores se equipara al término de PA clínica.

La **automedida de PA (AMPA)**, hace referencia a las tomas de la presión arterial (PA) realizadas fuera del consultorio (habitualmente en el domicilio) por personas que no son profesionales sanitarios, normalmente por los mismos pacientes o sus familiares. Los valores de la PA obtenidos en la AMPA suelen ser inferiores para el mismo individuo a los medidos en la consulta, especialmente en los pacientes hipertensos. En los que tienen la PA normal en la consulta las diferencias son menores e incluso hasta un 30% presentan valores superiores con la AMPA. Estas mediciones correlacionan mejor con las lesiones de órganos diana y con la morbimortalidad cardiovascular que la PA clínica/casual (21-23).

La **Monitorización Ambulatoria de la PA durante 24 horas (MAPA)** consiste en sistemas de registro de PA de 24 horas. Esta técnica surge como la necesidad de obtener registros más fieles de la presión arterial (PA) debido a la amplia variabilidad de la misma, al fenómeno de hipertensión aislada en consulta (llamado también fenómeno de “bata blanca”), y a la necesidad de evaluar la efectividad de los fármacos antihipertensivos.

En 1994 Verdecchia señaló que la monitorización ambulatoria permite estratificar el riesgo cardiovascular independientemente de la presión casual y otros indicadores de riesgo, como la ecocardiografía y la hipertrofia ventricular izquierda. En su estudio la morbilidad cardiovascular era baja en la hipertensión de bata blanca y muy elevada en mujeres con hipertensión ambulatoria y unas diferencias de presión día/noche ausentes o disminuidas (24). En la tabla 1 se recoge la utilidad de las medidas de PA según la variable utilizada, PA clínica, AMPA o MAPA (25).

Tabla 1. Utilidad de las medidas de la PA en la evaluación de las variables relacionadas

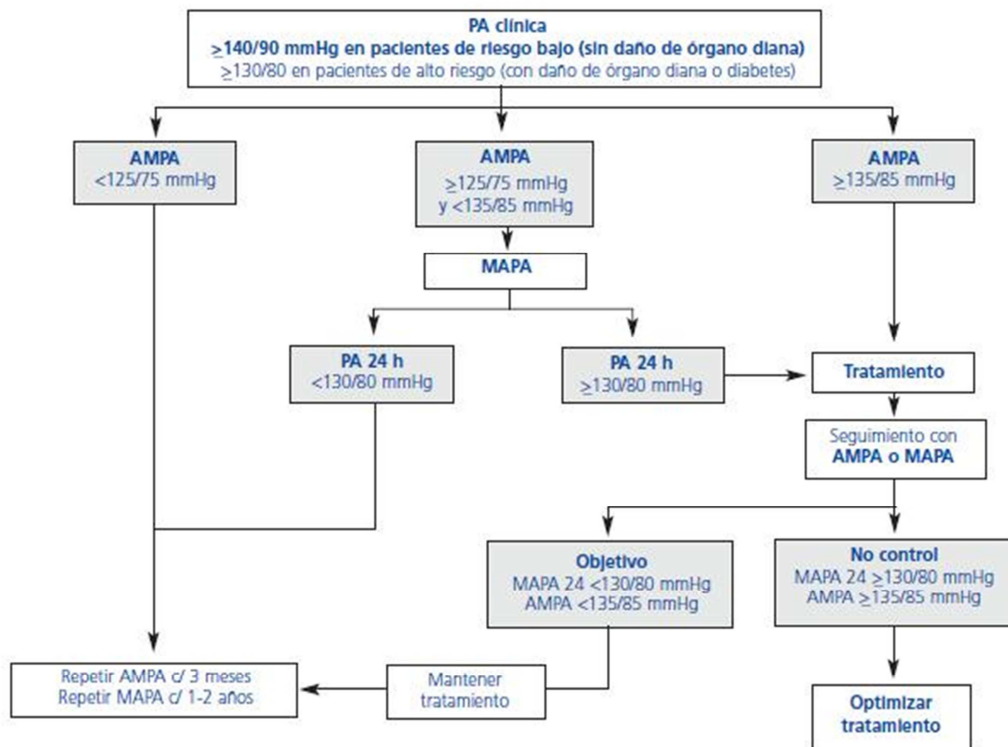
Variable	PA clínica	AMPA	MAPA
PA real o «verdadera»	Dudosa	Sí	Sí
PA nocturna	No	No	Sí
Ritmo circadiano	No	No	Sí
Perfil <i>dipper/non dipper</i>	No	No	Sí
Incremento matutino de la PA	No	Dudosa	Sí
Duración del efecto de los fármacos	No	Sí	Sí
Variabilidad de la PA	No	Dudosa	Sí
Coste	Mínimo	Escaso*	Eficaz [†]

PA: Presión Arterial; AMPA: Automedida de la Presión Arterial; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la PA.

* El coste de la AMPA es escaso para el sistema sanitario, ya que habitualmente se deriva al paciente. † El coste de la implantación de la MAPA es elevado, pero resulta coste-eficaz a corto-medio plazo, fundamentalmente en relación con el ahorro farmacéutico. Referencia. Modificada de Pickering TG, et al. (20,25).

La propuesta de la Sociedad Americana de Hipertensión para el uso en la práctica clínica de las distintas técnicas de medida de la presión arterial se muestra en la figura 1, reflejando las indicaciones de la automedida domiciliaria y de la monitorización ambulatoria de 24 horas en función de los valores de PA presentados por el paciente.

Figura 1. Utilidad en la práctica clínica de las técnicas de medida de la PA



PA: Presión Arterial; AMPA: Automedida de la Presión Arterial; MAPA: Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial, Referencias: 25, 53.

1.c.2. Aplicabilidad de la MAPA: ventajas y limitaciones

Los registros de presión arterial de 24 horas nos han proporcionado información detallada sobre la variabilidad ayudándonos a entender la importancia de los factores externos e internos del individuo en las variaciones de los registros de presión arterial. Gracias a la MAPA sabemos que la presión arterial es un parámetro variable en el tiempo.

Sabemos que los barorreceptores carotídeos y aórticos actúan como moduladores de las variaciones agudas de presión arterial, y cuando se produce su denervación, esto se traduce en un incremento de las oscilaciones de la presión arterial que también se

constata en la MAPA (26). Sin embargo no está bien definido si la presión arterial media, su variabilidad y reactividad comparten los mismos mecanismos reguladores (18).

La utilidad de la MAPA en la práctica clínica se centra en definir los cambios de PA durante las 24 horas: variabilidad diaria, variabilidad aleatoria y reactividad. En 1995 se publicó el estudio PAMELA (27) llevado a cabo en 2.400 sujetos, en los que se realizaron medidas de la PA clínicas, medidas ambulatorias con aparatos semiautomáticos y medida ambulatoria de la PA (MAPA). El estudio mostró que las PA en el domicilio, la MAPA 24 horas o la media de los valores de PA diurnos y nocturnos, eran mucho menores que los valores de PA determinados en la práctica clínica. Además la afectación de órganos diana secundaria a la hipertensión arterial se correlacionaba mejor con los valores de la MAPA que con los valores de PA medidos en la clínica (8).

En cuanto a las limitaciones hay que resaltar que las medidas de la MAPA son intermitentes, y que no necesariamente son el mejor índice para la medida de la variabilidad de la PA (28). Gracias a las mejoras tecnológicas de los últimos años se ha conseguido la medición de la PA de forma casi continua y no invasiva, permitiendo un análisis más sofisticado de la variabilidad de la PA.

1.c.3. Sistemas de registro

El sistema habitual de que disponemos en la práctica clínica diaria para estimar el riesgo cardiovascular en cuanto a la medición de PA se refiere, es la toma manual de la misma. Sin embargo dada la variabilidad de la PA es realmente importante llegar a conocer la verdadera PA de un sujeto. Existen diversos métodos para ello, unos invasivos y otros no invasivos.

El comportamiento dinámico de la PA durante 24 horas se demostró por primera vez mediante el uso de registros ambulatorios intraarteriales de PA (6,8). Los **métodos invasivos** permiten un registro continuo intraarterial, acercándose por tanto a la teórica PA verdadera (31). El **método intraarterial** recoge los cambios en la onda pulsátil de la pared arterial mediante un transductor conectado a su vez a un catéter colocado en la arteria radial o en la humeral. El sistema está dotado de un procesador que expresa la PAS, PAD y PAM. Las medidas se hacen de forma continua. Estos registros recogen tanto las variaciones de PA latido a latido como los cambios de PA entre el periodo diurno y nocturno (6).

Sus inconvenientes técnicos son lo invasivo del método y los errores en las mediciones que puedan derivar de la presencia de burbujas así como del punto donde se coloque el transductor. La transmisión de la onda pulsátil a través de la pared arterial sufre

modificaciones de forma que la PAS aumenta y la PAD disminuye a medida que nos alejamos del corazón, aunque la presión media finalmente siempre disminuye (32).

Por otro lado los riesgos para el paciente aunque son escasos tienen relevancia clínica: trombosis arteriales, hemorragias y parálisis del nervio así como infecciones en el punto de inserción e incluso embolia cerebral (33).

Existen varios sistemas de registro de presión arterial de 24 horas intermitentes, **no invasivos**, si bien no son tan precisos como los intraarteriales. A partir de ellos podemos obtener la desviación estándar (DS) de la media de PAS, PAD y de todos los valores de PA tomados en 24 horas (34). Pueden ser automáticos o semi-automáticos. En estos últimos, es el paciente quien activa el sistema, por lo que no pueden registrar la presión durante el sueño.

Las distintas posibilidades de monitorización de la PA ambulatoria de 24 horas pueden dividirse además de en métodos invasivos o no invasivos, en **métodos continuos y en métodos intermitentes**. A su vez los continuos pueden determinar la PA de forma directa con un catéter intraarterial, o indirectamente mediante pletismografía y evaluación fotoeléctrica por capuchón digital.

Los **métodos intermitentes no invasivos (auscultatorio y oscilométrico)** son los más utilizados en la práctica clínica. Constan de un manguito provisto de un transductor que se

coloca sobre la arteria humeral y que está conectado a un presurizador con un motor miniatura que infla el manguito a tiempos programados mediante un reloj electrónico que lleva incorporado. Las determinaciones se van almacenando en un sistema de memoria sólida. El transductor utiliza dos métodos para obtener las lecturas de PA, el auscultorio o el oscilométrico.

El **método auscultatorio** utiliza un micrófono para detectar los ruidos de Korotkoff, similar al método convencional utilizado en la clínica. Sus mayores problemas son los errores de lectura derivados de los artefactos de sonido. Los aparatos se han ido perfeccionando y utilizan sensores mejores que captan el sonido de la arteria con mayor facilidad. Además están provistos de mecanismos de resolución capaces de detectar selectivamente los ruidos de Korotkoff. Para ello toman como base una selección del espectro de frecuencias que permite eliminar distorsiones diversas. Por otro lado, siguen teniendo dificultad para eliminar las derivadas de los movimientos del brazo. Las precauciones más importantes en su manejo son la adecuada colocación del manguito para que el micrófono esté sobre la arteria, y la inmovilidad del brazo durante el procedimiento.

No es un sistema adecuado si existe hipotensión, exceso de ruidos del exterior y obviamente si los ruidos de Korotkoff no son audibles. Hay aparatos que, para solventar este problema, utilizan dos micrófonos. Otros combinan el método auscultatorio con el oscilométrico o con el registro simultáneo de la onda R del ECG.

En cuanto al **método oscilométrico**, éste mide la PA detectando el pulso de la arteria mediante oscilaciones de presión en el manguito. Aunque el flujo sanguíneo se detiene cuando la presión del brazalete es más alta que la sistólica, la arteria continúa originando oscilaciones de presión en el manguito. Según descende esta presión, la magnitud de la oscilación es mayor llegando a un máximo a partir del cual empieza a decrecer. Los cambios de presión en el manguito se registran en la memoria y en función de su morfología se calcula la presión arterial. Así se determina en primer lugar la presión media, registrada como el punto de máxima oscilación a menor presión. La PA sistólica y diastólica se consideran respectivamente, como el momento en el que la oscilación aumenta o disminuye bruscamente. Este método tiene la ventaja de no verse afectado por los ruidos externos ni por interferencias con aparatos electrónicos en las proximidades. No precisa de una gran exactitud al colocar el manguito ya que amortigua los errores derivados de una colocación incorrecta del mismo. Además es capaz de discriminar con mayor facilidad las distorsiones producidas por el movimiento y de poder obtener tomas de presión en situaciones de hipotensión extrema, siempre y cuando exista pulso arterial.

A pesar de estas ventajas, la comunidad científica tardó en aceptar como correcto el método oscilométrico. Se pensaba que, dado que la onda de presión del pulso podía modificarse por parámetros diversos como el gasto cardíaco, la distensibilidad arterial o las resistencias periféricas, las medidas obtenidas no serían precisas ni reproducibles. Las reticencias iniciales fueron superadas y en la actualidad está plenamente aceptado el uso

de métodos oscilométricos. En cualquier caso ambos métodos son menos fiables en situaciones de arritmias cardíacas.

En cuanto a los **métodos no invasivos de registro continuo**, la **pletismografía digital** o método Finapres (Finger Arterial Pressure), es un dispositivo que recoge de forma continua la onda de presión arterial en el dedo. Se han publicado numerosos artículos comparando los métodos intraarteriales con los no invasivos pero éstos últimos siempre habían sido intermitentes. En el artículo de Imholz et al. se recogen los resultados de 43 estudios (29) en relación a esta técnica de medida.

La medición en el dedo permite una recogida de datos de forma ininterrumpida en un periodo de larga duración. La transmisión de la onda de la presión de pulso a lo largo de las arterias braquiales puede causar distorsiones de la onda de pulso y disminuir la media de PA (35). Estos efectos pueden reducirse con un filtro adecuado, con un sistema de calibración de retorno de flujo presente en Finapres y que brinda agudeza y precisión a las determinaciones de PA. En cuanto a las modificaciones de la PA por el efecto entre latidos, este dispositivo ha demostrado ser una alternativa eficaz a los métodos invasivos. Las arterias de los dedos están afectadas por la contracción y la dilatación secundarias a fenómenos de estrés psíquico y físico (el calor, el frío, las pérdidas sanguíneas, el ortostatismo, etc.). Este efecto del estrés se ve reducido mediante un algoritmo denominado Physiocal. Con este estudio se concluyó que la precisión de Finapres es la

adecuada para registrar los cambios de la PA aunque no sea tan precisa como la determinación intraarterial (29).

En la actualidad el uso de los procedimientos no invasivos se ha extendido en la práctica clínica. Por su parte, los invasivos han quedado relegados a los laboratorios de fisiología y como método patrón de comprobación de la fiabilidad de los no invasivos (36).

Hoy en día la mayoría de los monitores ambulatorios son oscilométricos, completamente automáticos y capacitados para registrar la PA durante 24 horas o más mientras el paciente realiza su vida normal. Los monitores miden aproximadamente 10x8x3 cm y pesan unos 2 kg (20). Consisten en un manguito inflable colocado en el brazo y unido a un pequeño ordenador que se lleva en el hombro o en un cinturón. La técnica es la no invasiva y está totalmente automatizada. Toma la PA cada 15-30 minutos durante un periodo de 24 o de 48 horas. Finalmente las lecturas del monitor se descargan en un ordenador. Se utilizan protocolos estándar para evaluar la precisión de los monitores y de los dispositivos aprobados, que son generalmente, aquellos con una precisión de 5 mm Hg en las lecturas tomadas con un manómetro de mercurio (20,37).

1.c.4. Ventajas y limitaciones de los sistemas de registro

Para que sean verdaderamente ambulatorios los aparatos utilizados debían ser fácilmente transportables, silenciosos y disponer de una fuente de energía capaz de garantizar el funcionamiento durante un periodo igual o superior a las 24 horas.

Con las mejoras en la tecnología se han ido reduciendo el peso del dispositivo y el tamaño de las unidades registradoras. Casi todos los aparatos disponen de fuente de alimentación con pilas o pequeñas baterías recargables en la red, con un compresor añadido de CO₂ para disminuir el ruido y el peso de la batería.

Al comparar los registros intraarteriales con los de los métodos no invasivos se ha comprobado que existe una buena correlación entre las lecturas, detectándose una tendencia de los últimos a subestimar la PA sistólica y sobreestimar la PA diastólica (28,35).

La comparación de los valores medios obtenidos con ambos registros no invasivos demuestra que son similares. Teóricamente, la media de dos determinaciones en el intervalo de tiempo de una hora sería un correcto estimador de la PA, tan bueno como la media de los valores obtenidos latido a latido (38). Sin embargo en el análisis de la variabilidad utilizando la desviación estándar no sería aplicable a menos que las determinaciones intermitentes se efectúen cada 15 minutos, ya que la comparación de

ambas desviaciones sí resultó tener diferencias significativas en los primeros estudios realizados ya en 1990 (39).

El tamaño del manguito utilizado en función de la circunferencia del brazo es importante tanto en las tomas manuales como en las automáticas. El brazo elegido para su colocación debe ser el no dominante para que la posición y actividad manual interfieran mínimamente en las lecturas.

Los aparatos automáticos eliminan los errores debidos al observador y al ángulo de visión sobre la columna de mercurio. Además solucionan la preferencia por dígitos. También minimizan la reacción de alerta ante la toma de PA ya desde las primeras tomas, sin que exista como esperaban algunos autores en los años 80, un fenómeno de “normalización” de los valores tras las tomas iniciales (40).

La insuflación del manguito y el ruido generado pueden alterar el sueño hasta en un 24% de los casos (33), sin que se altere el perfil nocturno de la PA, sin que desaparezca el descenso fisiológico secundario al sueño y sin que se registre reacción de alerta.

No se ha resuelto el problema del registro durante el ejercicio físico ni en lugares con exceso de vibraciones ambientales.

Hay un escaso número de sujetos que han presentado reacciones locales en la zona de colocación del manguito como eccemas de contacto o reacciones alérgicas al material sintético del manguito. Se han descrito incluso trombosis venosa profunda y síndrome compartimental (41-42).

El número de lecturas erróneas por artefactos se estima en un 10% (43). Casi todos los sistemas disponen de algoritmos internos que permiten identificar los errores y repetir las mediciones (29).

1.c.5. Precisión, reproducibilidad y validación de los sistemas de registro

No existe un sistema estándar de validación. El método más utilizado de validación de un aparato de registro ambulatorio de PA consiste en enfrentar las medidas obtenidas con el mismo con las obtenidas por uno o dos observadores que leen la columna de mercurio conectada al manguito con el sistema. Un segundo procedimiento es la realización simultánea de un registro intraarterial en el mismo brazo aunque esto es técnicamente mucho más complejo.

La precisión de las lecturas obtenidas tanto con el método oscilométrico como con el auscultatorio ha sido comprobada con diversos procedimientos planteados en la década de los 90 por los grupos de trabajo de la “American Association for the advancement of

medical instrumentation”, el “German Physikalisch Technische Bundesanstalt” y la “British Hypertension Society”.

En cuanto a la reproducibilidad de los registros se ha comprobado que la repetición de una monitorización ambulatoria en plazos de tiempo de 48 horas a 4 meses no varía sustancialmente (44).

En otro estudio comparativo entre las mediciones en la clínica, en domicilio y mediante MAPA, los resultados mostraron ya en 1988 que la monitorización ambulatoria (MAPA) era un método más eficaz que los valores de automedida en domicilio y en la clínica. Sugirieron también que la media de los valores de la MAPA eran preferibles en los ensayos clínicos ya que estas mediciones estaban menos influenciadas por el estado de ansiedad de los pacientes, especialmente en los sujetos hipertensos (45).

En un reciente estudio canadiense que aporta una extensa y sistemática revisión de la literatura, 2.125 citas, concluyen que la MAPA podría suponer un ahorro de 19 millones de dólares en 5 años gracias a su excelente reproducibilidad del patrón HTA de los pacientes (46).

1.c.6. Valores de normalidad de la MAPA

La eliminación de la reacción de alerta durante la monitorización es uno de los motivos por los que los valores del registro tiendan a ser más bajos que los obtenidos para el mismo individuo por el procedimiento manual (47-48).

Inicialmente se mantuvieron las mismas cifras que para las tomas manuales, esto es 140/90 mmHg pero progresivamente se ha ido reduciendo el valor señalado como límite superior para el diagnóstico de hipertensión arterial, según criterios de registro no invasivo. Además de elegir el punto de corte ha sido importante decidir si era preciso tener en cuenta todo el registro de 24 horas o si era suficiente una parte del mismo.

En general se prefieren las monitorizaciones de 24 horas porque ofrecen una visión más completa del comportamiento de la presión arterial durante las diferentes actividades del individuo (49).

La cifra diurna de PA considerada como límite alto de la normalidad es de 135/85 mmHg. Este punto de corte se considera razonable porque se corresponde aproximadamente con una PA en la clínica de 140/90 mm Hg y además, es el umbral por encima del cual el riesgo cardiovascular parece aumentar notablemente (50-53). Incluso se han propuesto niveles todavía más bajos de alrededor de 130/82 mmHg (54).

En cuanto al patrón circadiano de la PA durante 24 horas se estableció un rango de valores de MAPA comparando con los niveles de PA tomados en la consulta y relacionando la MAPA con el riesgo encontrado en estudios prospectivos (47). Los niveles de MAPA sugeridos para la PA diurna, PA nocturna y la media de 24 horas, así como los obtenidos con registros domiciliarios y en consulta, de acuerdo con las guías recién publicadas en 2013 (48), se indican en la tabla 2:

Tabla 2. Definiciones de HTA según los niveles de PA en la consulta y fuera de ella

Categoría	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
MAPA			
PA diurna media	≥ 135	y/o	≥85
PA nocturna media	≥120	y/o	≥70
PA media 24 horas	≥130	y/o	≥80
PA clínica	≥140	y/o	≥90
PA domiciliaria	≥135	y/o	≥85

MAPA: monitorización ambulatoria de PA 24hrs, PA: presión arterial. PA clínica equivale a PA en consulta. La PA domiciliaria equivale a AMPA (Automedida PA). Tomada de Mancia et al. (48).

Debe tenerse en cuenta a los pacientes de alto riesgo: pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o episodios CV previos. Así los umbrales de referencia de MAPA publicados recientemente y basados en episodios CV para el diagnóstico de hipertensión en pacientes de alto riesgo son 15/10 mmHg menores para la PAS/PAD, es decir, 120/75 mmHg para la media de las PAS/PAD durante el periodo de actividad y 105/60 mmHg para la media de las PAS/PAD durante el descanso (Tabla 3) (55).

Tabla 3. Umbrales de referencia de MAPA (en mmHg)

PARÁMETROS DE LA MAPA	VARONES	MUJERES	PACIENTES ALTO RIESGO
Media de actividad			
PAS (mmHg)	135	125	120
PAD (mmHg)	85	80	75
Media de descanso			
PAS (mmHg)	120	110	105
PAD (mmHg)	70	65	60

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. (55)

1.c.7. Parámetros evaluados en los registros

Hasta hace unos años la ausencia de valores de “normalidad” constituía el principal problema a la hora de analizar los registros y de interpretar resultados de los diferentes estudios, pues cada grupo de trabajo suele desarrollar sus propios esquemas.

Los parámetros más comúnmente aceptados son:

- Valores medios de la PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), PA media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC) durante las 24 horas y durante los periodos en que se divide la jornada. Estos periodos pueden ser diurno y nocturno, seleccionando intervalos fijos, o bien la actividad laboral, en el hogar y en el sueño propiamente dicho.
- Porcentaje de lecturas superiores a un límite establecido durante las 24 horas o durante periodos considerados.
- Para el expresión de la variabilidad puede elegirse entre (5,48):
 - la desviación estándar de las medias de PAM, PAS, PAD.
 - el coeficiente de variación que se calcula dividiendo la PAS media entre la PA media correspondiente y multiplicar el resultado por 100 (expresando así una medida normalizada de la variabilidad de la PA).
 - PAM dividida entre su desviación estándar.
- Además la **variabilidad real media**, que es la media de las diferencias absolutas entre las medidas consecutivas de PA, y la **variabilidad residual de la PA**, que representa las fluctuaciones rápidas que permanecen tras excluir los componentes lentos del perfil de PA de 24 horas, utilizando para el cálculo un análisis espectral, son parámetros que se centran en los cambios a corto plazo de la PA. No se ven afectados por el fenómeno “dipping” y han demostrado ser mejores predictores de

daño orgánico y riesgo cardiovascular que la medida convencional de la DS de PA de 24 horas (5).

- Las fluctuaciones lentas de la PA entre el día y la noche, se pueden estimar mediante la MAPA de 24 horas, que permite identificar las variaciones en los patrones circadianos (5).

1.c.8. Indicaciones de la MAPA

Indicaciones clínicas de la MAPA y de AMPA de acuerdo a las guías de 2013 (48)

- Sospecha de HTA de bata blanca:
 - HTA grado I (PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg) en consulta
 - PA elevada en consulta sin daños asintomáticos de órganos diana y con bajo riesgo total CV.
- Sospecha de HTA enmascarada
 - PA elevada en la consulta
 - PA normal en consulta en individuos con daño asintomático de órganos diana y/o con riesgo CV elevado
- Identificar el efecto de bata blanca en sujetos HTA
- Variabilidad considerable en la PA de consulta entre visita y visita

- Hipotensión arterial, ya sea debida al sistema nervioso autónomo, a cambios posturales, postprandial, relacionada con la siesta o inducida por fármacos
- PA elevada en consulta o sospecha de pre-eclampsia en embarazadas
- Identificación de HTA resistente ya sea verdadera o falsa

Indicaciones específicas de la MAPA de acuerdo a las guías de 2013 (48):

- Marcada discordancia entre la PA domiciliaria y en consulta
- Valoración del patrón “dipping”
- Sospecha de HTA nocturna o ausencia de patrón “dipping”, frecuente en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus.
- Valoración de la variabilidad de la PA

Además de las citadas indicaciones, en la práctica clínica también se recurre a la MAPA :

- En el diagnóstico de pacientes ancianos (que son más propensos a padecer efectos adversos medicamentosos, a tener elevadas cifras de TA en las mediciones en consulta clínica que llevan a sobre tratarles con antihipertensivos).
- Como guía del tratamiento antihipertensivo superando las limitaciones de las tomas de TA en consulta. Esto supone:

- Evaluar la eficacia del tratamiento en un entorno no médico (minimizando el efecto de la bata blanca).
- Identificar el excesivo efecto de los fármacos antihipertensivos
- Identificar los síntomas relacionados con la medicación antihipertensiva.
- Identificar el efecto de la medicación durante 24 horas.

No es necesaria la MAPA más de una vez al año. Sin embargo sí podría serlo en casos concretos como:

- Pacientes sin tratamiento y con HTA de bata blanca.
- Pacientes en tratamiento y con HTA de bata blanca.
- Ancianos con hipotensión arterial.
- Pacientes con HTA nocturna.
- Pacientes con modificaciones en el tratamiento antihipertensivo.

En la figura 2 se reflejan las variables obtenidas mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial de mayor trascendencia clínica (55).

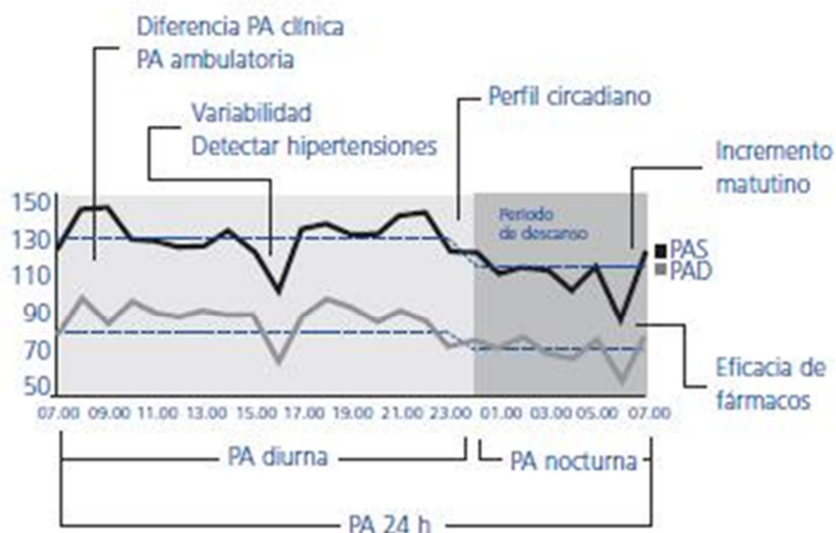
En conclusión y de acuerdo a las guías de 2013 (48), la MAPA debe considerarse como el “gold standard” para:

- el diagnóstico de HTA verdadera,

- valoración precisa del riesgo materno/fetal,
- valoración del daño de órganos diana y de episodios cardiovasculares ,
- establecer el esquema terapéutico individualizado más apropiado.

La MAPA debe ser prioritaria en las personas con alta probabilidad de alteración en la regulación nocturna de la PA y riesgo cardiovascular elevado, es decir, ancianos, obesos, pacientes con HTA resistente o secundaria y pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico o alteraciones del sueño (48,55).

Figura 2. Variables obtenidas MAPA de mayor relevancia clínica



PA: Presión Arterial; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica. Tomada de Hermida et al. (55).

1.d. Factores que más influyen en la práctica clínica en la variabilidad de la presión arterial

Tras haber definido el concepto de variabilidad y de monitorización ambulatoria de 24 horas, herramienta fundamental para cuantificar la variabilidad, se exponen los factores que más influyen en la práctica clínica sobre dicha variabilidad de la PA.

En resumen podemos afirmar que dichos factores son (18,56): los barorreceptores, el sistema nervioso simpático, el ciclo vigilia sueño, el tono vasomotor, la respiración, la respuesta a estímulos presores ya sean físicos o psicológicos, la edad y el valor absoluto de la presión arterial.

1.d.1. Influencia del ciclo vigilia sueño en la variabilidad de la PA

Se han descrito actividades que ejercen un efecto presor así como otras lo ejercen depresor. En este sentido, el sueño, proceso regulado por los núcleos del tronco cerebral, es la actividad reductora de la presión arterial más importante (56,57).

Los cambios de presión arterial están ligados a la profundidad del sueño. La PA y la FC siguen un patrón que es sincrónico con el ciclo vigilia-sueño, produciéndose una reducción paralela de la PA y de la FC durante el sueño (58,59). La PA durante el sueño es más baja que en el período de vigilia tanto en normo como en hipertensos (60). Las presiones arteriales sistólica, diastólica y media experimentan un descenso del 10-20% con respecto al periodo de vigilia (61), aproximadamente a las dos horas del inicio del sueño, y

coincidiendo con el inicio de la denominada etapa de sueño profundo en la que se detectan ondas lentas en el EEG. En la fase REM la presión muestra valores un 10% menores que durante la vigilia pero es mucho más variable que en las demás fases. A primera hora de la mañana se produce un ascenso de la presión arterial, probablemente en relación con el hecho de despertarse pues también se observa cuando el periodo del sueño coincide con la siesta.

A través de la utilización de técnicas de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se ha conocido y extendido la terminología “dipper” y “non dipper”, de origen anglosajón, que se define como forma de clasificar a los sujetos hipertensos respecto al grado de descenso de presión arterial durante el sueño.

Diversos estudios han demostrado que una alteración de la caída habitual de la PA durante la noche podría estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar lesión de órganos diana o de sufrir al menos algunas complicaciones cardiovasculares cotidianas (59, 62, 63). El síndrome coronario agudo, la muerte súbita y el ictus, muestran un ritmo circadiano, con un marcado pico en las primeras horas de la mañana, durante las cuales el paciente adopta una postura ortostática e inicia la actividad diaria.

Entre los mecanismos implicados en el fenómeno de la variabilidad de la PA con el ciclo vigilia–sueño y un menor o ausente descenso de la PA nocturna, estarían el incremento de la agregabilidad plaquetar y aumento de la viscosidad sanguínea (14) así como la

disfunción endotelial (64) y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático durante la noche (65).

En cuanto a los cambios humorales se han visto implicados las elevaciones de cortisol (14) y/o la toma de glucocorticoides (66), los incrementos de catecolaminas (14), la disminución de la capacidad de excreción renal de sodio (67) y ser sal- sensible (68).

Otros trabajos relacionan este patrón de ausencia de descenso nocturno de PA con los niveles de leptina (pacientes obesos, síndrome de apnea del sueño) y con la resistencia a la insulina (69).

De acuerdo al perfil de la PA nocturna respecto a la diurna, se denomina **“dippers”** a aquellos que muestran una caída en la PA nocturna $>10\%$ de la PA durante el día, y **“extreme dippers”** si es $>20\%$. Se denomina **“nondippers”** a aquellas personas que experimentan una caída en la presión sistólica y diastólica nocturnas $<10\%$ de la presión arterial durante el día. Se denomina **“risers”** o **“inverted dippers”** a aquellos que experimentan incluso un aumento de la PA respecto a la PA durante el día. El patrón **“nondipping”** se acompaña de una PA media nocturna superior a la que presentan los individuos con patrón **“dipping”** (47,48).

El concepto “dipping /non dipping” ha ido evolucionando desde su asociación a un ritmo circadiano intrínseco (día-noche) a uno más real de cambios de presión asociados a los ciclos de reposo-actividad, o con más exactitud al de vigilia-sueño.

Existen problemas metodológicos para la medida de la PA durante el sueño. Uno de ellos, no poco importante es la interferencia en el sueño del sujeto que produce el inflado intermitente del manguito. Hay sujetos con patrón “non-dipping” que en realidad no llegaron a alcanzar el sueño profundo. Los actuales monitores no facilitan el cálculo de presión durante el sueño, si no que se marca arbitrariamente un período nocturno que no necesariamente coincide con el sueño del paciente.

Una de las principales razones de estos resultados es la pobre reproducibilidad de este fenómeno, como se puso de manifiesto en el estudio SAMPLE, en el cual se observó un 40% de variabilidad en la clasificación de los sujetos como “dippers” o “nondippers”, cuando se hacían registros repetidos después de varios meses (70).

Una forma de evitar el problema es realizar medidas fijas cada 15 minutos. Esto es el tiempo estipulado por Mancia para equiparar la variabilidad medida intraarterial con la variabilidad medida con métodos no invasivos, y después calcular el período de sueño y vigilia sobre horas reales de sueño (3).

Otros autores excluyen del horario nocturno las dos horas previas y las dos últimas haciendo un cálculo focalizado sólo en el período central de la noche (58).

Estas dos formas de medición de la PA nocturna explican las diferencias en los resultados presentados en relación a la PA en médicos residentes de guardia hospitalaria en la sala de emergencias, con un menor descenso de la PA durante la noche en el estudio de Bevan (71) frente al estudio de C. del Arco (3).

Presentan un patrón “non dipping” aquellos sujetos con una mayor tensión laboral (72), los roncadores nocturnos y los sujetos con síndrome de apnea obstructiva del sueño. También se ha observado este efecto en pacientes de edad avanzada, lo que se ha atribuido a la disminución de la sensibilidad de los barorreflejos, explicando así los cambios en variabilidad y diferencias día/noche en esta población (73).

Publicaciones recientes como la del grupo de Dublin (49) o las de Pickering (47) insisten en que la medición de presión arterial nocturna es superior a otras mediciones en la predicción del desarrollo de riesgo cardiovascular. De hecho en el estudio de Dublín por cada aumento en 10 mmHg en la media de la presión arterial sistólica nocturna el riesgo de mortalidad se incrementaba en un 21% (49).

En la revisión de Parati (5) se recogen estudios con análisis longitudinales y observacionales que mostraron un mayor valor pronóstico de la PA nocturna respecto a la PA diurna de 24 horas, en la predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La PA nocturna, al no estar influenciada normalmente por factores como el estrés o la actividad física, el estrés emocional y los estímulos ambientales todos ellos presentes durante el día, puede ser más representativa por ello de la PA verdadera y del riesgo cardiovascular.

El patrón “non dipping” se ha asociado en diversos estudios con mayor prevalencia de daño de órganos diana y de un aumento del riesgo cardiovascular y de muerte secundaria a ello, en comparación con los sujetos con patrón “dipping” (74-77). Este riesgo cardiovascular es aún mayor entre los patrones “riser” (78).

Continuamente se publican estudios sobre la influencia del ciclo vigilia sueño en la PA como así lo demuestra el interesante estudio de Nagai llevado a cabo en pacientes de edad avanzada con elevado riesgo cardiovascular, y en el que muestra como una duración larga de las horas de sueño (> de 9 horas de sueño) así como el insomnio persistente, se asocian significativamente con la elevación de la PA en las tomas realizadas visita a visita en la consulta (79).

1.d.2. Influencia estacional en la variabilidad de la PA

Además de la variabilidad de la PA observada entre los períodos de sueño y vigilia, diversos estudios han observado también una variabilidad estacional de la PA (7). Las variaciones estacionales de la PA fueron ya descritas en 1961 por Rose.

A partir del estudio Framingham sabemos que la incidencia de los episodios de enfermedad cardiovascular aguda es menor en el periodo estival que en el resto del año (80).

Uno de los factores potencialmente causantes de la mayor morbilidad invernal es la elevación significativa de las cifras de presión arterial durante la estación fría, tanto en normotensos como en hipertensos (81,82). Este hallazgo además es consistente en los diversos métodos de monitorización de la PA: en las tomas casuales de PA, en la PA media domiciliaria así como en la media de los valores de la MAPA.

Estos cambios de PA se deben a varios factores externos, los más destacados son la temperatura y la humedad ambientales, ambas con una relación inversa con la PA (24), que alteran el tono vasomotor cutáneo y la resistencia vascular periférica, así se desencadenan cambios en la viscosidad sanguínea y se liberan catecolaminas y sustancias termorreguladoras.

lizzo y colaboradores (83) observaron en un estudio llevado a cabo en EE.UU. que en invierno se produce una vasoconstricción, en relación a un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y una reducción del gasto cardíaco.

Otros factores posiblemente implicados son las modificaciones en los hábitos de los sujetos, los cambios en la dieta, el ejercicio físico o la actividad laboral.

En 2001 se llevó a cabo el primer estudio español en evaluar las variaciones estacionales de la presión arterial en pacientes hipertensos valorados en atención primaria, observando que la presión arterial ambulatoria diurna experimenta variaciones estacionales significativas, con un incremento durante la época invernal y un descenso durante la estación veraniega. Los pacientes con menor índice de masa corporal parecían más expuestos a dichas variaciones (84).

1.d.3. Influencia del estrés en la variabilidad de la PA

Se ha definido el estrés como el fracaso en los mecanismos adaptativos del individuo a su entorno.

La reacción de alerta está presente en toda la escala animal. En el ser humano, concretamente en el mundo occidental, la situación de alerta guarda una mayor relación con las tareas cotidianas y con la actividad mental desarrollada.

Cuantificar el grado de estrés al que podemos estar sometidos es una tarea compleja. Estudios realizados en los últimos años han demostrado que la hiperreactividad cardiovascular (HRCV) es un marcador de hipertensión arterial. Se ha observado que los que tienen respuestas cardiovasculares exageradas tanto al estrés físico como al mental, llamados “hiperreactivos” cardiovasculares, tienen más riesgo de desarrollar hipertensión arterial que los individuos que no tienen esas respuestas (85).

Se han utilizado diferentes métodos para generar hiperreactividad cardiovascular, los más conocidos y utilizados tanto en la investigación como en la práctica asistencial son:

- Respuesta a los cambios ortostáticos.
- Respuesta a estímulos de frío.
- Respuesta presora a diferentes estímulos psíquicos y mentales.
- Respuestas a las cargas físicas (ergometría isotónica e isométrica)

Se han desarrollado diferentes pruebas de laboratorio con la intención de conseguir patrones reproducibles de respuesta al estrés (48). La cuantificación de la respuesta hemodinámica a los estímulos estresantes ha sido ampliamente utilizada como método de investigación de los mecanismos circulatorios. Su principal relevancia clínica se puso de manifiesto con los primeros estudios que plantearon la idea de que la reactividad cardiovascular exagerada sería un predictor de hipertensión y enfermedad futuras (86,87).

De todas estas técnicas, la respuesta presora al estrés mental (48) y a las ergometrías han sido las más utilizadas. Un estudio de cohortes con 5 años de seguimiento, realizado por el grupo de trabajo de hipertensión arterial de la Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos (Cuba), demostró que el riesgo de hipertensión arterial que tiene un individuo “hiperreactivo” cardiovascular, determinado por la prueba del peso sostenido, es 3 veces mayor en relación a un individuo “normorreactivo” cardiovascular. El método de diagnóstico llamado la prueba del peso sostenido (PPS) es una variante de la ergometría isométrica, que al igual que otras de su tipo como el Hand Grip, basa su principio fisiológico, en un incremento de la respuesta cardiovascular secundaria al aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (88).

La mayor parte de los estudios sobre respuesta hemodinámica al estrés se han llevado a cabo midiendo la presión arterial y la frecuencia cardiaca durante la realización de los test de laboratorio. Los principales problemas metodológicos de este planteamiento eran la baja reproducibilidad y difícil estandarización de los test elegidos. Entre otras cosas porque cada test desencadenaba un tipo de respuesta hemodinámica diferente, siendo enorme la variabilidad intra individuo. Por ello su repetición aun manteniendo condiciones similares daba lugar a respuestas diferentes e impredecibles. Esto se debe tanto al fenómeno de aprendizaje como a la propia variabilidad de las constantes biológicas (89).

En cualquier caso se admite que los resultados obtenidos en el ambiente de un laboratorio de fisiología distan mucho de reproducir las situaciones de la vida diaria a las

que tiene que adaptarse el individuo y que constituyen la principal fuente de estrés a la que éste está sometido.

En general, y tras lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que hay distintos tipos de estrés que pueden desencadenar una respuesta presora. Estos tipos de estrés pueden clasificarse como estrés agudo y estrés crónico:

- El **estrés agudo**

Las elevaciones de presión arterial de forma aguda son bien conocidas (90-92), el estrés agudo podría actuar **directamente** como factor de riesgo cardiovascular a través de la activación del sistema simpático (ejemplo: respuesta presora al frío) (92) y de **forma indirecta** a través de la disfunción endotelial, del aumento de la viscosidad sanguínea y de la activación de las plaquetas.

- El **estrés crónico**

El estrés crónico contribuye al proceso de aterogénesis a través de la activación de los sistemas neuroendocrino e inmunitario, concretamente del sistema simpático y del eje hipotálamo-hipofisario–adrenal. Dicho tipo de estrés actúa de forma indirecta al favorecer el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina, hipertensión arterial e hiperlipidemia (57).

Por otro lado existen números ejemplos en el campo de la investigación que relacionan la hipertensión con la exposición a situaciones catalogadas como catastróficas. La mayoría de estos estudios han descrito el efecto de los terremotos (57, 93-95) que provocan estrés tanto agudo como crónico.

El estrés psicológico agudo se asocia con elevaciones transitorias de la PA pero los estudios epidemiológicos no son tan consistentes a la hora de demostrar el desarrollo de hipertensión arterial a largo plazo tras exposición al estrés psicológico crónico (96).

Un estudio realizado con muestra poblacional de inmigrantes israelitas afectados por el desastre de Chernobil demostró el aumento de la presión arterial a los 4 años de seguimiento (97). Otros demostraron aumentos significativos de la presión arterial a los dos meses de seguimiento tras el ataque terrorista del 11 de Septiembre en EEUU (98). Un estudio hecho en los Países Nórdicos en 2001 mostró un aumento de hipertensos entre los padres de las víctimas de un incendio a los 4 años del mismo (99). En cualquier caso existe una limitación metodológica común a estos estudios desarrollados a partir de situaciones catastróficas y es que no cuentan con mediciones de PA previas al evento.

Gracias a la monitorización ambulatoria de 24 horas se ha facilitado el acercamiento al problema de la reacción del individuo ante estas situaciones, permitiendo así una mejor aproximación a los factores ambientales que teóricamente desencadenarían hiperreactividad al estrés.

1.d.4. Influencia del estrés laboral en el desarrollo de HTA

El lugar de trabajo se ha convertido desde hace unos años en una fuente de estrés que podría contribuir al desarrollo de hipertensión arterial (100-105).

El moderno concepto de “Tensión laboral” conocido como “Job strain” (101) hace referencia al estudio de diferentes condiciones específicas estresantes ligadas al trabajo como son el trabajo repetitivo, el trabajo en cadena, la vigilancia, las horas extraordinarias involuntarias, trabajo a destajo, horarios inflexibles, supervisión arbitraria y el estar poco cualificado para un trabajo.

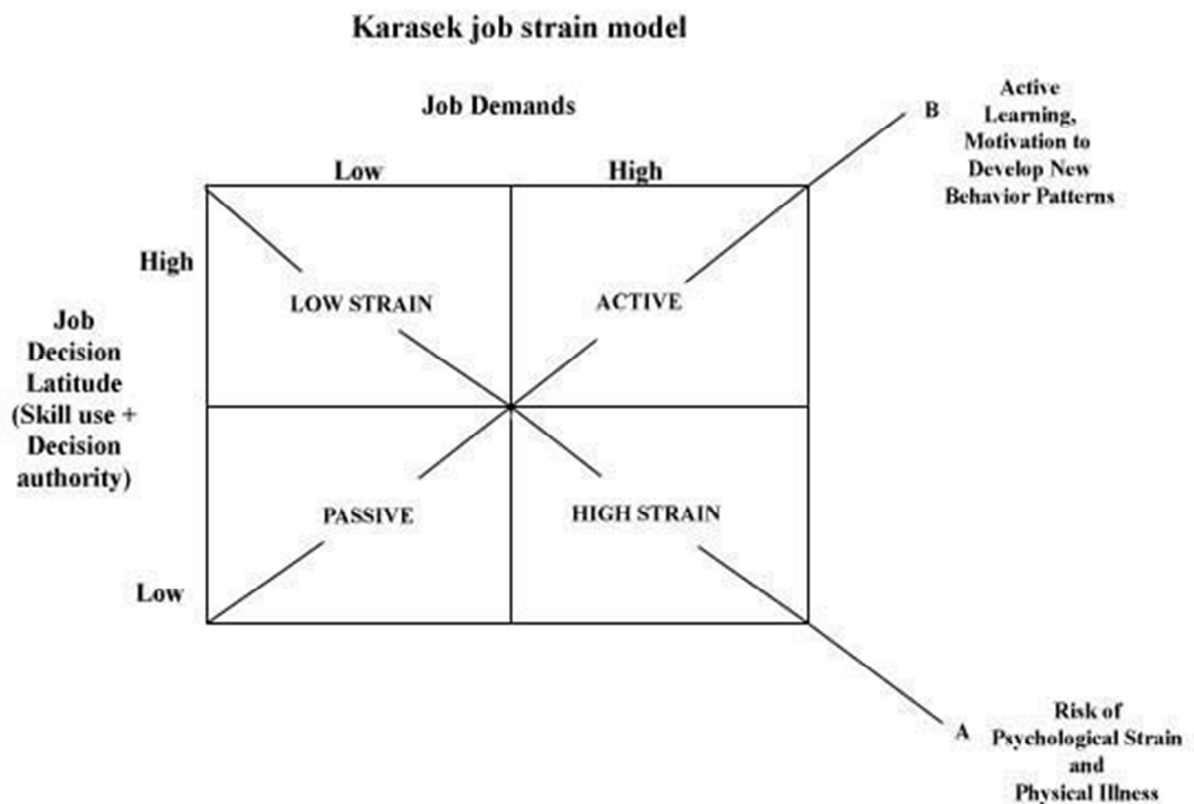
El estrés ocupacional derivado de la exposición a las citadas condiciones laborales es una medida más objetiva que el estrés percibido por el sujeto, que constituye una medida subjetiva. El primero permite evaluar mejor el impacto de los factores estresantes laborales (102).

Ya en los años 90 R. Karasek desarrolló un nuevo modelo de estrés en el trabajo (véase figura 3) poniendo en relieve dos elementos clave sobre estos factores de estrés, y que ha contado con el apoyo de la comunidad científica.

El modelo de Karasek hace hincapié en la interacción entre las demandas y la capacidad de control como causa de estrés, en lugar de centrarse en las percepciones individuales.

Dicho modelo establece que el mayor riesgo para la salud física y mental derivado del estrés se produce en aquellos trabajadores expuestos a una sobrecarga laboral o bien a la combinación de ésta con baja capacidad de control para el desempeño del puesto asignado (103). (Figura 3)

Figura 3. Modelo de Karasek sobre la tensión laboral o “job strain”



Tomado de Schall et al. (103).

A diferencia del estudio anterior se ha publicado un reciente trabajo (106) con una extensa población muestral, donde se examina la asociación entre el estrés percibido por el sujeto (esto es una medida subjetiva) y la PA y se explora el potencial papel regulador ejercido por el estatus ocupacional en dicha asociación. El estatus ocupacional, también denominado situación laboral, constituye una medida cuantitativa del grado de estrés.

Dicho estudio es probablemente el mayor (en términos de población muestral) en mostrar como el estatus ocupacional modera la asociación entre el estrés percibido y la elevación de la PA. Así el estrés percibido se asociaba negativamente con elevación de la PA en los sujetos con alto cargo ocupacional o laboral, mientras que la asociación era positiva en los que desempeñaban un cargo bajo y en los que se encontraban en paro.

Además, como se menciona en dicho estudio, el estatus ocupacional es un indicador útil del estatus socioeconómico ya que integra los logros educativos, las habilidades necesarias para obtener un trabajo, las recompensas asociadas a largo plazo (incluyendo, pero no limitado a los ingresos), y varias características del trabajo, como condiciones laborales y grado de implicación en la de toma de decisiones (106).

El nivel socioeconómico es un factor importante que en distintos estudios había mostrado ya en los años 90, una asociación negativa con el desarrollo de HTA, especialmente en países desarrollados con elevados ingresos económicos (107,108).

También la depresión es un factor que influye en la "tensión laboral" y aunque escasos estudios han incluido la medida del grado de depresión del trabajador, sí sugieren que influya en la PA, causando un descenso de la misma (109).

Se han publicado numerosos estudios sugiriendo que "la tensión en el trabajo" ("job strain") es un factor de riesgo cardiovascular (110-112).

La elevación de la PA en el trabajo en individuos con PA normal en la consulta médica ha llevado a plantear la necesidad de evaluar los factores estresantes vinculados al trabajo, la postura y la actividad física que pueda desarrollarse en el ámbito laboral (113). El problema es que dichos factores no son estáticos y no están presentes en todo momento.

Ya en los años 80 y 90 varios autores propusieron que la asociación observada entre la tensión laboral o "job strain", la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertensión arterial, sugería un mecanismo fisiopatológico común que explicaría la asociación entre tensión laboral y mortalidad cardiovascular. Por ello las medidas de PA en el trabajo representan el punto crucial para esclarecer esas interrelaciones (114-116).

La asociación positiva entre el "estrés laboral" y la presión arterial se constata mucho mejor con la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas en el día de trabajo (3) que mediante las tomas casuales de PA (113).

La MAPA es más fiable (ya que no hay sesgo del observador y el número de lecturas es mucho mayor) y más válida (ya que la presión arterial se mide durante las actividades normales diarias de una persona, incluyendo el trabajo) que las medidas casuales de la presión arterial. Así nos ha permitido conocer datos como que la exposición al estrés laboral eleva antes la presión arterial en el trabajo que fuera del mismo. Además, tras la exposición crónica a los factores de estrés laboral la elevación se produce tanto durante el día como durante la noche (101,117-119).

Las categorías ocupacionales pueden diferir en términos de exposición a la tensión en el trabajo ("job strain"). Ésta combina altas demandas laborales con bajo control en trabajo y tiende a estar asociada con PA alta y pertenecer a baja categoría ocupacional (112).

Se está investigando en la actualidad acerca de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la tensión laboral. Parece que algunas vías neurobiológicas podrían explicar en parte, los vínculos entre el estrés percibido, la situación ocupacional y la elevación de la PA. Las bases neuronales de regulación de la PA son muy similares a los que regulan las emociones, incluyendo la serotonérgica y la interacción de la corteza prefrontal medial con la ínsula y la amígdala (106).

El problema del estrés laboral es de suma importancia tanto para el trabajador como para todos los implicados en la salud pública. Los costes económicos de estrés en el trabajo en general (el absentismo, la pérdida de productividad) son difíciles de estimar aunque sin

duda elevadísimos. Además existe el potencial para la prevención de enfermedades y muerte.

Más de 50 millones de estadounidenses tienen presión arterial alta y en el 95% de los casos la causa es desconocida. Las estimaciones de la proporción de enfermedades cardiovasculares debidas a la "tensión laboral" varían mucho entre los estudios (120), éstos calculan que hasta el 23% de dichas enfermedades podrían evitarse (más de 150.000 muertes evitadas al año en los EE.UU.) si se redujera el nivel de "tensión laboral".

2.JUSTIFICACIÓN

En 1991 se publicaron los resultados del estudio de la Dra. Carmen del Arco (3) y que han servido de base para mi actual tesis. A partir del planteamiento de que la guardia médica supone una situación de actividad física y mental que implica la toma de decisiones rápidas y privación del sueño, era esperable que se produjeran modificaciones en los valores de presión arterial. El objetivo del citado estudio fue demostrar la existencia de dichas modificaciones. Para ello se comparó el registro obtenido con un método ambulatorio, no invasivo, intermitente, durante 24 horas de guardia, con el registro durante 24 horas de un fin de semana en un grupo de médicos, adjuntos y residentes, que efectuaban su guardia en el área de Medicina del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Participaron 100 médicos, 49 varones y 51 mujeres, con edades comprendidas entre 24 y 47 años (media 27,8 años), 17 eran adjuntos, 34 residentes mayores, 31 residentes de segundo año y 18 residentes en su primera guardia. 44 refirieron historia familiar de hipertensión y 56 no.

El aparato registrador de la presión arterial de 24 horas era un equipo modelo A&D TM 2420/2020. Se trataba de un manómetro automático basado en el método auscultatorio, para uso ambulatorio.

La monitorización de la presión arterial se llevó a cabo en dos jornadas no consecutivas, la primera de ellas constituida por 24 horas de guardia médica hospitalaria, y la segunda por 24 horas de registro en el día de descanso, que se hizo coincidir con el fin de semana.

Ambas monitorizaciones estuvieron separadas por 48 horas como mínimo y se llevaron a cabo en la misma estación anual y en orden aleatorio.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros y en todos los períodos de tiempo de registro de 24 horas del día de guardia con respecto al día de descanso, excepto en los valores sistólicos nocturnos.

En dicho estudio se definió por primera vez el concepto de respuesta presora como la diferencia en los valores medios de PAS y PAD de 24 horas entre el día de guardia y el de descanso. La respuesta presora se catalogó como positiva cuando dicha diferencia igualaba o superaba los 10 mmHg, valor que haría cambiar de cuartil a un sujeto dado, tanto para valores sistólicos como diastólicos.

La respuesta presora superaba 10 mmHg en el 40% de los sujetos para la PAS y en 23% para la PAD. En el análisis multivariante el nivel basal de presión arterial, la categoría profesional y la historia familiar de HTA fueron estadísticamente significativos, y por tanto definidos como factores moduladores de la respuesta presora desencadenada por el hecho de estar de guardia.

A la vista de estos resultados, uno podría plantearse si estaríamos ante un grupo de sujetos con una característica especial que los identificase como en riesgo potencial de desarrollar hipertensión arterial. Además, aunque son muchos los trabajos comentados

anteriormente, no hay ninguno prospectivo hasta la fecha con un seguimiento de 20 años sobre el desarrollo de hipertensión arterial tras la exposición a factores ambientales estresantes.

3.HIPÓTESIS

La hipótesis que se plantea es si los sujetos normotensos que presentan incrementos de presión arterial como respuesta a una situación de estrés laboral tienen más probabilidad de desarrollar HTA en el transcurso del tiempo.

4.OBJETIVOS

4.a. General

Evaluar si los sujetos normotensos con una mayor respuesta presora, ante el estrés laboral, tienen más riesgo de desarrollar hipertensión a largo plazo.

4.b. Específicos

1º. Estimar el porcentaje de sujetos normotensos que tras 20 años de seguimiento desarrollan HTA en la cohorte de individuos estudiada.

2º. Evaluar si los sujetos con mayor respuesta presora al estrés laboral tienen un riesgo mayor de desarrollar HTA.

3º. Identificar si existen otras características basales, diferentes a la respuesta presora ante el estrés laboral, capaces de predecir el riesgo de desarrollar HTA.

5.MATERIAL Y MÉTODOS

5.a. Tipo de Diseño

Estudio de cohortes con 20 años de seguimiento en una población de 100 médicos normotensos a quienes mientras realizaban guardias en un hospital Universitario se les colocó un monitor no invasivo de presión arterial durante 24 horas repitiéndose el registro en un día de descanso. Esta monitorización basal tuvo lugar entre agosto de 1990 y octubre de 1991.

5.b. Población del estudio

En el momento de inclusión, en 1991, todos los sujetos eran normotensos tanto por el registro de 24 horas de PA ambulatoria (<135/85 mmHg), como por la determinación de PA en consulta hospitalaria (<140/90 mmHg).

Ninguno padecía enfermedades cardiovasculares.

La población del estudio estaba compuesta por 100 médicos trabajando en el servicio de Urgencias (17 eran adjuntos, 33 eran residentes en el último año de su formación, con más de 60 guardias realizadas; 32 eran residentes menores, con un número de guardias realizadas de entre 30 a 60 y 18 eran residentes pequeños de los cuales 8 realizaban su primera guardia el día de la monitorización del estudio; los 10 restantes habían realizado

menos de 30 guardias). La edad media era de 27,8 años, 49% eran varones, 30% eran fumadores y 44% tenían antecedentes familiares de HTA.

El valor medio de respuesta presora fue de 7,8 mmHg y el 42,1% tuvo respuesta presora positiva (≥ 10 mmHg).

Veinte años después hemos localizado a 95 de los 100 participantes y han contestado un cuestionario sobre características relacionadas con riesgo cardiovascular, aportando automedidas de PA.

5.c. Recogida de datos y fuentes de información

5.c.1. Características de los registros de 1990

Entre agosto de 1990 y octubre de 1991 se efectuó la recogida de datos del estudio basal. En dicho estudio se llevaron a cabo 2 registros de 24 h de PA uno durante un día de guardia hospitalaria y otro durante un día de descanso.

Se utilizó entonces el equipo A&D TM 2420/2020 (A&D instruments, Tokio Japón). Un equipo auscultatorio para registro ambulatorio no invasivo de la PA, validado, que disponía de manguitos adecuados a las diferentes circunferencias de brazo, y que podía ser programado para efectuar lecturas a diferentes intervalos.

En este caso se eligió realizar medidas cada 15 minutos día y noche con el fin de establecer los periodos de actividad y sueño de los sujetos en función de los diarios de actividades de los mismos. Se consideró sueño el periodo de tiempo superior a 2 horas en el que el sujeto permaneció acostado y relajado, despreciándose tiempos inferiores. Cada registro fue valorado cualitativa y cuantitativamente antes de ser aceptado como válido. Se examinaba la representación gráfica de los datos, siempre por el mismo observador y como criterio cuantitativo se consideraron: 75% de lecturas válidas (el equipo permite la identificación de lecturas erróneas con un código de interpretación), al menos 1 lectura por hora o ninguna lectura en un hora pero sí al menos 3 en las horas anterior y posterior.

No se sincronizaron los registros a fin de respetar el horario de cada participante en su día de descanso.

Se les instruyó en el manejo del aparato y en la correcta colocación del mismo en el brazo no dominante, así como la conveniencia de detener toda actividad y mantener extendido el brazo durante la lectura. Se les indicó como subsanar errores sencillos.

Los dos registros se llevaron a cabo en intervalos de tiempo no excesivamente largos, en la misma estación del año para evitar el efecto climatológico sobre la PA y se aleatorizó empezar por el registro de guardia o por el de descanso para minimizar el efecto de repetición de la prueba. El día de descanso, en fin de semana, no debía estar precedido ni seguido en 48 h por una guardia.

Se recomendó un mínimo de 4 horas de sueño y no trabajar con ordenadores personales, limitando a media hora la conducción de vehículos y la práctica de deporte.

Como parámetros del registro se obtuvieron:

- Valores medios de 24h para la PAS, PAD y FC
- Valores medios del periodo de actividad y del de sueño para PAS, PAD y FC
- Porcentaje de lecturas que superaban un valor dado

5.c.2. Recogida de datos en 2010

La recogida de datos tuvo lugar a través de entrevista personal o telefónica. A todos los sujetos se les pasó un cuestionario. Además se les tomó la PA. Esto fue llevado a cabo por el personal del estudio en el caso de la entrevista personal. Cuando no fue posible la visita presencial por trabajar el sujeto en un centro (nacional o internacional) diferente al centro donde se realizó el estudio, se le solicitó que realizara una triple toma manual de PA con un aparato validado, oscilométrico y siguiendo las recomendaciones de las guías europeas.

En el interrogatorio se recogió información sobre otros factores de riesgo cardiovascular y sobre los eventos en esta área que pudiesen haber ocurrido, solicitándose adicionalmente parámetros analíticos (glucemia, colesterol total y LDL, úrico, creatinina), siempre que

estuvieran disponibles, aunque no eran el objetivo de este estudio. No se realizó MAPA en este momento, ya que el objetivo del estudio era desarrollo de HTA por medida casual.

5.d. Variables del estudio

Variable principal: desarrollo de HTA a los 20 años de seguimiento.

Variable independiente: respuesta presora (cuantitativa y cualitativa) que se definió como la diferencia en la presión sistólica media de 24 horas entre el día de guardia y el de descanso. Se calificó como positiva si \geq a 10 mmHg.

Variable confusora: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), cambios en el IMC a lo largo del periodo de seguimiento, tabaquismo basal y actual, toma de antihipertensivos, consumo de otros fármacos con efecto presor (antiinflamatorios, anticonceptivos, ciclosporina, etc.), historia familiar de HTA, PA basal (casual a la inclusión en el estudio).

Definición de las variables:

Respuesta presora (RP): diferencia entre los valores medios del registro de 24h de PA en el día de guardia y el día de descanso para cada uno de los parámetros del registro: PAS, PAD y cada uno de los periodos de tiempo (actividad y descanso). Se trabajará fundamentalmente con la respuesta presora sistólica en el periodo de 24 horas.

Respuesta presora positiva (RPP): cuando la diferencia para la PA sistólica es igual o mayor a 10 mmHg.

Hipertensión arterial (HTA): valores de PA (media de los dos últimos de tres determinaciones) ≥ 140 mmHg en la PAS y/o ≥ 90 mmHg en la PAD, tomada manualmente en consulta con manómetro de mercurio o con sistema automático oscilométrico, en condiciones estándar (sedestación, manguito adecuado al brazo). O estar realizando tratamiento farmacológico o dietético en el momento del estudio.

PA sistólica casual en 1991: valores de PA sistólica (media de las últimas dos de tres determinaciones) tras medición con aparato auscultatorio en 1991.

PA diastólica casual en 1991: valores de PA diastólica (media de las últimas dos de tres determinaciones) tras medición con aparato auscultatorio en 1991.

PA sistólica basal de 24 horas en 1991: media de las medidas de PA sistólica de 24 horas tomadas durante el fin de semana libre en 1991.

PA diastólica basal de 24 horas en 1991: media de las medidas de PA diastólica de 24 horas tomadas durante el fin de semana libre en 1991.

PA sistólica casual en 2010: valores de PA sistólica (media de las últimas 2 de 3 determinaciones) tras medición manual con aparato oscilométrico en 2010.

PA diastólica casual en 2010: valores de PA diastólica (media de las últimas 2 de 3 determinaciones) tras medición manual con aparato oscilométrico en 2010.

Cargo: estatus profesional:

Cargo 0: residentes con 1-29 días de guardia

Cargo 1: residentes con 30-59 días de guardia

Cargo 2: residentes \geq 60 días de guardia

Cargo 3: adjuntos

Índice de masa corporal (IMC): peso/talla, Kg /m².

Cambio en índice de masa corporal: diferencias entre IMC en 2010 y 1991.

Consumo de tabaco en cigarrillos/día (cualquier consumo de cigarrillos).

Se identificaron las siguientes categorías:

- Nunca fumador

- Nuevo fumador: es aquel sujeto que a la inclusión no fumaba y a lo largo del seguimiento, en algún momento empezó a fumar manteniendo el hábito en 2010.
- Exfumador o fumador: sujeto que a la inclusión era fumador y que o bien ha mantenido el hábito hasta 2010 o en algún momento (no definido) dejó de fumar.

Antecedentes familiares de hipertensión: padres y/o hermanos/as con hipertensión arterial. Se interrogó sobre esta variable tanto a la inclusión del estudio como tras el seguimiento ante la posibilidad de aparición de nuevos casos de HTA entre los familiares.

Fármacos con especial atención a aquellos con efecto sobre el sistema cardiovascular, tanto con efecto antihipertensivo como elevador de la PA.

5.e. Análisis estadístico

Descriptivo de la muestra: las variable cuantitativas han sido descritas según la media y la dispersión (desviación estándar).

Las variables cualitativas han sido descritas por su proporción e intervalo de confianza (CI).

Las características de los sujetos han sido descritas por grupos y comparadas, especialmente aquellas que pudieran influir en el resultado, por su Odds ratio (OR) y test

de Chi cuadrado de Pearson. Para controlar las posibles variables confusoras se aplicó regresión logística para las variables dependientes.

Para todas las estimaciones se calculó un intervalo de confianza del 95%.

Valores de $p \leq 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

Todos los análisis se realizaron utilizando la versión 11 del software.

5.f. Aspectos éticos y legales

Este estudio ha sido valorado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario La Princesa. Todos los sujetos dieron su consentimiento para participar.

6.RESULTADOS

De los 100 sujetos inicialmente incluidos en 1991, en 2010 se dispone de datos de 95 de ellos. A 4 no se les pudo localizar y un sujeto falleció por neoplasia pulmonar.

En la Tabla 4 se muestran sus características a la inclusión en el estudio y tras el seguimiento.

En la muestra de 2010:

- En cuanto al sexo la muestra se componía de 48 varones (50.53%) y 47 mujeres (49.47%).
- La edad media de los médicos era de 47 años.
- Un 12,6 % cambió su estatus de no fumador a fumador.
- El antecedente familiar de HTA se incrementó respecto al inicio del estudio en un 10,8%.
- El IMC se incrementó en 2,4 Kg/m².
- Ningún paciente consumía fármacos con efecto presor.
- De los 95, 57 tenían antecedente familiar de HTA
- En cuanto al tabaquismo se establecieron 3 categorías. La primera compuesta por aquellos que nunca habían sido fumadores 55,79%, con n=53. La segunda (31,58%, n=30), compuesta por los exfumadores (n=25) y fumadores (n=5) (a la inclusión era fumador y que o bien ha mantenido el hábito hasta 2010 o en algún momento dejó

de fumar). Finalmente los nuevos fumadores 12,63%, n=12 (inicio de tabaquismo por primera vez entre 1991 y 2010).

Por otro lado en la recogida de datos en 2010, aquellos sujetos con análisis recientes aportaron sus resultados. De los 95 sujetos disponíamos de resultados analíticos de 83 de ellos. Al no tenerlos de toda la muestra se decidió no incluirlos en el análisis estadístico.

Ningún sujeto padecía diabetes mellitus (entendida ésta como glucemia basal en ayunas superior o igual a 126 mg/dl en varias determinaciones, o síntomas clínicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso con una glucemia \geq a 220 mg/dl). Las glucemias fueron normales en todos los casos excepto en dos, con cifras de 106 y 110 mg/dl respectivamente (considerados alteración de la glucosa en ayunas al estar entre 100 y 125 mg/dl, aunque no se realizó test de sobrecarga oral de glucosa posteriormente).

Las cifras de triglicéridos fueron moderadamente altas (150-199 mg/dl) en 7 sujetos, y altas (200-499 mg/dl) en 2.

Tenían un colesterol LDL por encima de 130 mg/dl 17 sujetos si bien sólo 3 de ellos tenían HDL <40.

En cuanto a la creatinina solo uno de los sujetos presentaba cifras patológicas (entendidas éstas como: >1,3 mg/dl para los varones y >1,1 mg/dl para las mujeres).

En cuanto a la población muestral que desarrolló HTA en el seguimiento a los 20 años se señalan los siguientes datos como más relevantes:

- De los 95 sujetos un 34,7% desarrolló HTA (n=33)
- 16 eran mujeres y 17 varones.
- De los 33 pacientes diagnosticados de HTA, 28 lo fueron en base a estar recibiendo tratamiento farmacológico antihipertensivo, y en 5 casos el diagnóstico se estableció en función de las cifras de PA registradas.
- Un total de 57 sujetos del total muestral tenían antecedente familiar de HTA, de ellos 17 desarrollaron HTA. Dicho de otro modo, de los 33 sujetos que desarrollaron HTA, el 57,6% (n=19) tenían AF de HTA.
- Tabaquismo: entre los que desarrollaron HTA se encontraban 11 de los 30 sujetos (el 36,7%) de la categoría exfumador/fumador. De los nuevos fumadores (n= 12), el 66,7%, esto es n=8, desarrollaron HTA.
- En cuanto al índice de masa corporal en la población de hipertensos, 10 tenían sobrepeso (IMC 25-29,9 Kg/m²), 4 obesidad grado 1 (IMC 30-34,99) y 1 obesidad grado 3 (IMC >= 40 kg/m²). Tenían normopeso (18,5-24,99) 14 y delgadez leve (17-18,49) 4.

Tabla 4. Características a la inclusión y tras seguimiento de la población muestral

Variable	Categoría	1991	2010
Número de sujetos		100	95
Edad		27.8 +/-4.7	47.3+/-4.7
Sexo	Varón	49.0%	50.53%
AF HTA	Sí	44.0%	54.80%
Tabaco	No	70%	55.79%
	Exfumador y fumador		31.58%
	Nuevo fumador		12.63%
Cargo	0	18.00%	
	1	33.00%	
	2	32.00%	
	3	17.00%	
HTA	Sí	0%	34.70%
IMC (kg/m ²)(DS)		22.10+/-3.2	24.51+/-5.27
RP (mmHg) (DS)		7.79+/-9.2	----
RPP (%)	Sí	42%	
PAS24 1991 (mmHg) (DS)		108.10+/-10	
PAD24 1991 (mmHg) (DS)		68.23+/-6.3	
PAS casual (mmHg) (DS)		112.50+/-13	122.60+/-12.70
PAD casual (mmHg)(DS)		72.70+/-11	75.74+/-9.30
FC casual (latidos/min)		78.86+/-12.75	70.70+/-7.32

AF HTA: antecedentes familiares de hipertensión arterial. **HTA:** hipertensión arterial. **IMC:** índice de masa corporal. **DS:** desviación estándar. **RP:** respuesta presora. **RPP:** respuesta presora positiva. **PAS24:** presión arterial sistólica media de 24 horas. **PAD24:** presión arterial diastólica media de 24 horas. **PAS casual:** Presión arterial sistólica casual. **PAD casual:** Presión arterial diastólica casual. **FC** frecuencia cardiaca.

Al estudiar las variables asociadas de forma estadísticamente significativas con el desarrollo de HTA en el modelo univariante sólo la respuesta presora (Odds Ratio= 3.96, $p=0.002$, IC=1.39-9.4) y ser nuevo fumador (sujeto que no fumaba a la inclusión y a que a lo largo del seguimiento, se convierte en fumador, continuando con este hábito en 2010) (Odds ratio=5.57, $p=0.012$, IC=1.41-21.4) se asociaron de forma estadísticamente significativamente (Tabla 5).

En el análisis multivariante, tras ajuste para variables confusoras (Tabla 6), se identificó la respuesta presora positiva como el principal factor de riesgo con significación estadística, para el desarrollo de HTA (OR= 3,63 IC=1.39-9.4).

Tabla 5. Variables asociadas con desarrollo de HTA en modelo univariante

VARIABLE	CATEGORÍA	HTA SÍ	HTA NO	ORu	P	IC
RPP (%)	Sí	52.50	47.50	3.960	0.002	1.48-10.68
Sexo (%)	Varón	35.40	64.60	1.070	0.874	0.42-2.71
Edad 2010 (DS)	-----	48 (4.39)	47(4.98)	1.030	0.448	0.94-1.12
AFHTA	Sí	36.80	62.20	0.850	0.724	0.33-2.20
CIMC 2010-1991 (DS)		2.5 (3.8)	2.3 (3.5)	1.020	0.774	0.90-1.14
Tabaco 2010-1991 (%)	Nunca Fumador	26.40	73.60	1.000		
	Exfumador y fumador	36.70	63.30	1.610	0.330	0.61-4.21
	Nuevo fumador	66.70	33.30	5.570	0.012	1.41-21.40
PAS24 1991 (DS)	-----	107.56(9.5)	108.85(10.15)	0.990	0.547	0.94-1.03
PAD24 1991 (DS)	-----	67.52(6.93)	68.87(6.2)	0.967	0.330	0.90-1.03
Cargo 1991 (%)	0	33.30	66.70	1.000		
	1	34.50	65.50	1.050	0.936	
	2	35.50	64.50	1.100	0.936	
	3	35.30	64.70	1.090	0.903	

RPP: respuesta presora positiva. **DS:** desviación estándar. **ORu:** Odds ratio univariante. **IC:** intervalo de confianza.

AFHTA: antecedentes familiares hipertensión arterial- **CIMC:** Cambio en índice masa corporal. **PAS24 :** presión arterial sistólica media de 24 horas. **PAD24:** presión arterial diastólica media de 24 horas. **Cargo 0:** residentes con 1-29 días de guardia. Cargo **1:** residentes con 30-59 días de guardia. Cargo **2:** residentes \geq 60 días de guardia. Cargo **3:** adjuntos.

Tabla 6. Variables asociadas con desarrollo de HTA en modelo multivariante

Variable	Categoría	ORm	P	IC
RPP (%)	Sí	3.630	0.008	1.39-9.40
Sexo (%)	Varón	1.640	0.438	0.47-5.71
Edad 2010 (DS)		1.080	0.144	0.97-1.19
AFHTA 2010 (%)		0.750	0.554	0.28-1.95
CIMC 2010-1991(DS)		1.080	0.370	0.91-1.27
Tabaco 2010-1991(%)	Nunca fumador	1.000		
	Ex fumador y fumador	1.440	0.490	0.50-4.10
	Nuevo fumador	4.670	0.040	1.07-20.30

RPP: respuesta presora positiva. **DS:** desviación estándar. **ORm:** Odds ratio multivariante. **IC:** intervalo de confianza. **AFHTA:** antecedentes familiares hipertensión arterial- **CIMC:** Cambio en índice masa corporal.

7.DISCUSIÓN

7.a. Discusión general

Éste es el primer estudio que ha mostrado que un mayor incremento de la presión arterial (respuesta presora) ante una situación de estrés laboral, como es la guardia médica hospitalaria, puede ser un marcador de riesgo independiente para el desarrollo de HTA.

Así, los médicos normotensos que elevaron más de 10 mmHg su media de PA durante la guardia con respecto a sus presiones durante un día de descanso (RPP \geq 10 mmHg), tuvieron 4 veces más riesgo de desarrollar HTA a los 20 años de seguimiento que los que no tuvieron RPP (Odds Ratio de 3.96, $p=0.002$ y IC= 1.39-9.40).

Aunque la relación entre respuesta presora ante una situación de estrés y el riesgo cardiovascular es un tema que ha atraído la atención de diferentes autores a lo largo de los años, no existía ningún precedente que mostrara lo presentado en este estudio.

Hace ya 30 años de la publicación de trabajos que sugerían la existencia de un mecanismo fisiopatológico a partir de la asociación observada entre la tensión laboral o “job strain”, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la hipertensión arterial, y que explicaría la asociación entre tensión laboral y mortalidad cardiovascular (114-116). Desde entonces y sabiendo que la PA en el trabajo representan el punto crucial para esclarecer esas interrelaciones, se han realizado diversos estudios y en distintos entornos laborales, entre ellos en la situación de la guardia médica hospitalaria, como modelo de estrés laboral (3).

La mayoría de los pacientes hipertensos da mucha importancia al efecto que ejerce el estrés psicológico en su lugar de trabajo en la regulación de la PA y en la necesidad de tomar antihipertensivos. El estrés psicológico agudo se asocia con una elevación transitoria de la PA. Sin embargo, esta asociación entre estrés e HTA no es un hallazgo tan constante en los estudios epidemiológicos cuando se refieren al efecto a largo plazo del estrés psicológico crónico sobre la PA. (106). Esto está dando lugar a continuos estudios con el objetivo de encontrar la relación entre el estrés laboral y el desarrollo de HTA a largo plazo. Así en el recientemente publicado por Wiernik et al, se refleja la asociación entre el estrés laboral percibido por el sujeto y la PA, y como ésta depende la situación laboral (106).

Un reciente meta-análisis mencionado en las últimas guías sobre manejo de HTA (48), sugiere que cuanto mayor es la respuesta al estrés mental agudo mayor es el efecto adverso sobre el estatus de riesgo CV en el futuro (una combinación de PA elevada, HTA, masa ventricular izquierda (MVI), aterosclerosis subclínica) y eventos cardíacos.

Es razonable pensar que la PA puede ser la responsable o contribuir de forma importante al daño orgánico asociado al estrés, suscitando el interés de su medida en estas situaciones. Si bien, la logística en el trabajo es complicada a la hora de realizar tomas de PA. Una toma basal, en condiciones ideales, requiere detener la actividad 30 minutos y medir la PA en condiciones de reposo y en un ambiente confortable. El verdadero concepto de PA basal, aquella libre de estímulos psicosociales entre otros, que

proporcionaría la mejor estimación de la verdadera PA tónica, no suele ser compatible con las nociones que tenemos de la HTA esencial. Hoy en día sabemos que en la mayoría de los hipertensos esenciales, el estrés laboral además de otros factores psicosociales, contribuye a la elevación de la PA (113).

En la actualidad y aunque sigamos recurriendo a tomas casuales de PA en el trabajo, es la MAPA la que más ha contribuido a avanzar en el estudio de la influencia del trabajo en la PA. El hecho de que la PA sea un parámetro biológico variable en el tiempo ha llevado al estudio de los factores que contribuyen a ello. Así los cambios de PA durante las 24 horas o variabilidad diaria, la variabilidad aleatoria y la reactividad, se consideran hoy por hoy factores de riesgo cardiovascular, junto con la presión arterial media (121,122).

La MAPA ha permitido demostrar que no todos nos comportamos de la misma forma en términos de respuesta presora ante una situación estresante lo que contribuye a la citada variabilidad. Gracias a la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante el día de trabajo se ha demostrado la existencia de una asociación positiva entre el "estrés laboral" y la presión arterial (3)

En definitiva, han sido muchos los esfuerzos realizados con el fin de encontrar un test capaz de establecer una relación entre los niveles de PA ante una situación de estrés y el desarrollo de HTA en el futuro. Sin embargo el significado pronóstico a largo plazo de una mayor respuesta presora ante el estrés de la vida cotidiana, no era hasta ahora conocido.

Se han identificado diferencias en la respuesta presora de los sujetos ante las actividades de la vida diaria del mismo modo que ocurre con los test de laboratorio, en función de los antecedentes familiares de hipertensión o patología cardiovascular y en función de rasgos de personalidad que, a su vez, condicionan respuestas diferentes ante el estrés. Algunos autores consideran la elevación de PA ante el estrés como la expresión de aspectos conductuales del individuo. En ratas espontáneamente hipertensas y en las Wistar-Kyoto se ha demostrado que la hiperactividad se relaciona con los niveles medios de presión arterial (123). Lerman, observó que sujetos con características típicas de la personalidad de tipo A tenían cifras elevadas de PA arterial en su trabajo aunque eran normotensos en las mediciones realizadas el hospital. Este autor consideraba esta elevación de presión arterial en el trabajo como un aumento en la reactividad vascular (124). Y Turjanma, propuso que las actividades de la vida diaria eran las responsables de la reactividad de los individuos, influyendo tanto en los niveles de presión arterial como en su variabilidad (125).

Un modelo más fácil de realizar y más reproducible sería la medida de la respuesta presora ante un estrés provocado en el laboratorio, pero su validez para evaluar lo que ocurre en la vida real es cuestionable. En cuanto a ejemplos realizados con test de laboratorios Di Bona mostró en ratas que al inyectar guanabenz dentro del núcleo central de la amígdala la respuesta al estrés ambiental quedaba abolida pero se mantienen la

respuesta presora y la taquicardia, lo que sugiere que podría haber una distribución diferenciada del flujo eferente simpático (126).

En las últimas guías sobre HTA publicadas 2013 se menciona el estrés mental y los intentos de desarrollar pruebas de laboratorio para evocar y valorar su relación con la PA. (48) .Se ha recurrido a test de resistencia mental para generar estrés mental y aumentar así la PA a través de problemas matemáticos, técnicos o sobre toma de decisiones. Sin embargo, estas pruebas de laboratorio no reflejan el estrés de la vida real y no están bien estandarizados, su reproducibilidad es limitada, y las correlaciones entre las respuestas de la PA y los diversos factores de estrés son limitadas. Los resultados sobre que el estrés mental sea un factor independiente para el desarrollo de HTA en los sujetos en los que produjera elevaciones transitorias de la PA, no son unánimes. (48). En general y de acuerdo a los resultados globales clínicos, hoy por hoy no parece que las mediciones de PA durante pruebas de estrés mental en el laboratorio sean clínicamente útiles. (48). Esto da pie a estudios como el nuestro, con la intención de encontrar la manera de correlacionar el riesgo de desarrollo de HTA asociada al estrés.

Aunque diversos factores relacionados con el aumento de la respuesta presora han sido identificados, ningún estudio hasta ahora había demostrado una relación entre respuesta presora positiva y desarrollo de HTA futura. Esto probablemente se deba a la ausencia de grupos control, a períodos de seguimiento demasiado cortos y a tamaños muestrales insuficientes.

En nuestro estudio hemos visto como el estrés causado por la guardia hospitalaria actúa como desencadenante de la respuesta hipertensiva. Los sujetos normotensos con una mayor respuesta presora durante ese estrés laboral fueron los que tuvieron un mayor riesgo de desarrollar HTA.

7.b. Comentarios sobre algunas variables seleccionadas

La homogeneidad de la población estudiada es importante a la hora de valorar la respuesta al estrés. Se identificaron aquellos factores que pudiesen estar relacionados con la variabilidad de la PA de acuerdo a los datos existentes en la literatura.

7.b.1. Desarrollo de HTA

Con los datos analizados en 2010, el 34,7% de los sujetos han resultado ser hipertensos tras el seguimiento. Estas cifras de prevalencia de HTA son acordes a las publicadas en la literatura para una población de edad media (47 años) como es la nuestra, ya que de forma promediada la prevalencia esperable rondaría el 30%.

Es importante señalar que todos los participantes eran normotensos en 1991, lo que se constató tanto por la presión arterial casual como mediante la MAPA (3). Por lo tanto la hipertensión enmascarada, que se ha observado en el 10-30% de los adultos con PA

normal en la consulta puede ser excluida (104), y los sujetos diagnosticados de HTA en 2010 no eran HTA claramente a la inclusión en 1991.

7.b.2. Edad

Se consideró como variable de confusión dado el rango de edad entre 41 y 67 años. Sin embargo el 85% se encontraban en la franja de edad entre 40 y 50 años, y sólo un 15% entre 50 y 70, por lo son poco valorables las diferencias debidas a la edad. En el análisis univariante la edad no alcanzó significación estadística, ni por separado ni como posible factor de interacción.

7.b.3. Sexo

La influencia del sexo tanto en tomas manuales de PA como en registros MAPA se ha manifestado normalmente como cifras de PA más elevada en varones que en mujeres. En el presente estudio se consideró esta variable como variable de confusión aislada y como posible factor de interacción, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Si bien las cifras de PA tanto sistólica como diastólica sí fueron superiores en varones que en mujeres. La FC fue superior en mujeres aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

7.b.4. IMC

Dada la homogeneidad de la población no se demostraron diferencias significativas en función del IMC. En el modelo univariante fue mayor el IMC en los HTA que en los que no desarrollaron HTA, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Respecto a 1991 el incremento medio en el IMC observado fue de 2,4 Kg/m².

7.b.5. Consumo de tabaco

Este factor participa en la variabilidad de la PA y se ha visto involucrado en modificaciones puntuales detectadas tanto en tomas manuales de PA como mediante la MAPA.

No parecía existir una asociación positiva entre ser fumador en 1991 y el riesgo de desarrollar HTA. Sin embargo en nuestro estudio hemos observado una asociación significativa entre los nuevos fumadores y el desarrollo de la hipertensión en el modelo univariante, que pierde muchísima potencia estadística en el modelo multivariante.

7.b.6. Antecedentes familiares de HTA

Los antecedentes familiares de hipertensión parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión en la actualidad. Los sujetos con estos antecedentes fueron los que desarrollaron una mayor respuesta presora sistólica en el análisis univariante. Sin

embargo, no se mantuvo la asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante.

Queremos resaltar que dado que a lo largo de estos 20 años la incidencia de HTA debería haber aumentado en los familiares de la población estudiada, se actualizó este dato en el momento de la valoración en 2010, demostrándose un incremento del 10,8%.

7.b.7. Cargo médico

Esta variable fue incluida en el análisis actual dado que en 1991 se encontró una relación directa entre la RPP y la categoría profesional del sujeto, es decir con el papel que desempeñaba en la jerarquía según la cual se distribuían las tareas en la guardia médica.

Sin embargo 20 años después todos los sujetos desempeñan puestos similares por lo que como era de esperar no se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de HTA en función del cargo que desempeñaban en 1991.

7.c. Análisis de las posibles limitaciones del estudio

7.c.1. Criterios de HTA en 2010

Con respecto a la medida de la PA en 2010, podría argumentarse que algunos de estos sujetos con nuevo diagnóstico de HTA fueran en realidad casos de HTA clínicamente aislada; aseveración que no puede descartarse en ausencia de una MAPA. Sin embargo existe una serie de factores que minimizan esta posibilidad como es el hecho de que, de los 33 sujetos diagnosticados de HTA, 28 lo fueron por estar recibiendo tratamiento farmacológico para la HTA y sólo 5 por toma casual de PA. Y lo que le da más valor es el hecho de que en la inmensa mayoría, la medida de la PA fue realizada por el propio sujeto, sin observador que pudiera haber favorecido la reacción de alerta.

Por otro lado, las recomendaciones facilitadas para realizar la medida de la PA fueron las de las actuales guías europeas (triple toma en condiciones estándar) y es asumible que dado que se trataba de médicos, la medida se haya realizado de acuerdo a las directrices facilitadas.

Aunque el objetivo de este trabajo no era conocer el perfil de la PA de los sujetos, sino saber si eran o no HTA de acuerdo a las guías europeas, sí habría sido deseable colocar una MAPA para obtener una información más precisa y confirmar así el diagnóstico de HTA. La MAPA habría reforzado de forma importante los resultados hallados. Esta técnica

no se llevó a cabo dado que la mayoría de los sujetos no podía acudir a nuestro centro para que se les colocara el monitor y tampoco disponían de él en su centro de trabajo.

7.c.2. Población muestral

Referente a la población seguida, y considerando que sólo carecemos de datos de cinco sujetos, 1 falleció por causa no cardiovascular (neoplasia pulmonar), y con los 4 restantes no fue posible contactar telefónicamente ni vía correo electrónico, el número muestral obtenido en el seguimiento es adecuado.

7.c.3. Respuesta presora

Hemos encontrado que la respuesta presora se puede considerar como un predictor del desarrollo de hipertensión independientemente de los factores de confusión analizados como la edad, el género, la obesidad, el uso del tabaco o la presencia de una historia familiar de la hipertensión.

Aunque nos habría gustado haber evaluado la relación entre la respuesta presora (como variable continua) y el riesgo de desarrollo de HTA, este análisis no se ha realizado, de la misma forma que tampoco se ha estudiado la relación entre ésta y los valores finales de PA, ya que estaban interferidos por el tratamiento.

En cuanto a la definición de la RPP podría plantearse porqué se seleccionó el punto de corte en 10 mmHg. En primer lugar esta decisión se tomó en 1991. Se definió inicialmente como cualquier incremento de PAM de 24 horas entre el día de guardia y el de descanso, pero analizando la distribución de todas las PAM de 24 horas se decidió establecer el punto de corte en ≥ 10 mmHg. Esto fue así porque tras el análisis de los valores de RP y de su distribución, se vio que los sujetos podían clasificarse en cuartiles y 10 mmHg era la cifra que hacía pasar a un sujeto de un cuartil al superior. Además en 1991 se le daba valor a cambios de 10 mmHg en la PAS. A incrementos < 10 mmHg en la PAS se los consideraba fruto del azar o irrelevantes clínicamente.

7.c.4. Tabaquismo

En nuestro estudio se encuentra una asociación positiva entre el hecho de haber empezado a fumar después de la inclusión en 1991 y el desarrollo posterior de HTA. Si bien, desconocemos en qué momento iniciaron el hábito tabáquico los nuevos fumadores, así como el número de cigarrillos que fumaban.

Para discriminar si la magnitud del efecto es susceptible de confusión o refleja una verdadera asociación se requiere una mejor comprensión de los mecanismos por los que el hecho fumar puede conducir al desarrollo de la hipertensión. Aunque el tabaquismo es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular su relación con la hipertensión no está clara (127).

Algunos estudios han encontrado presiones arteriales similares o inferiores en los fumadores en comparación con los no fumadores (128,129). Otros estudios han demostrado que fumar cigarrillos provoca elevación aguda de la PA (130) y además fumar crónicamente causa rigidez arterial (131). El mecanismo de elevación aguda podría ser la razón por la que en nuestra muestra los nuevos fumadores tienen un riesgo significativo para el desarrollo de la hipertensión que no se ve en los ex fumadores y antiguos fumadores.

Otra posible explicación más compleja de demostrar es que existiese una asociación entre convertirse en fumador y existencia de una personalidad con mayor susceptibilidad al estrés, hecho que hubiese inducido la utilización del tabaco como mecanismo anti-ansiedad.

En cualquier caso, la significación de esta asociación prácticamente desapareció al realizar el análisis multivariante y corregir por otras posibles variables confusoras como sexo y cambio en el IMC.

La insuficiente clasificación del hábito tabáquico puede constituir una limitación del estudio y dificulta la posible explicación en la asociación encontrada en el análisis univariante.

7.c.5. Cambios en el IMC

Respecto a los cambios en el IMC, el aumento de peso con la edad podría jugar un papel importante en convertirse en hipertenso, sin embargo no encontramos una asociación con el desarrollo de la misma a pesar de haber introducido el cambio en el IMC como variable confusora. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que el IMC medio de la población no alcanza el rango ni de sobrepeso, reflejando probablemente una población sesgada con respecto a la población general, hecho derivado de sus esperables mejores estilos de vida ligados a sus conocimientos médicos.

Por lo tanto y como limitaciones, ya señaladas, creemos que la no realización de una MAPA podría considerarse como la más importante. Adicionalmente, la insuficiente clasificación del hábito tabáquico dificulta la posible explicación en la asociación encontrada en el análisis univariante.

Como reflexión final puede decirse que, puesto que el desarrollo de enfermedad cardiovascular es un proceso de evolución lenta, todos nuestros esfuerzos deben dirigirse a identificar precozmente a aquellos individuos con mayor riesgo para presentar problemas en este ámbito, por ejemplo convertirse en hipertensos, y así intervenir cuanto antes sobre ellos.

La respuesta presora positiva al estrés de la guardia es un marcador de desarrollo de HTA futura en la población de médicos normotensos.

8.CONCLUSIONES

8.a. Conclusión general

Los sujetos normotensos con una mayor respuesta presora ante el estrés laboral tienen más riesgo de desarrollar hipertensión a largo plazo.

8.b. Conclusiones específicas

1ª. Tras 20 años de seguimiento un 34% de los estudiados desarrollaron HTA. De los 33 sujetos que la desarrollaron, 17 eran varones y 16 mujeres, con una edad media de 48 años.

2ª. La mayor respuesta presora ante el estrés laboral de la guardia médica, se asoció, de forma independiente, con casi cuatro veces más probabilidad de desarrollar HTA (Odds Ratio of 3.96, $p=0.002$ and CI of 1.39-9.4).

3ª. No identificamos otras características basales, diferentes a la respuesta presora positiva ante el estrés laboral, que se asocien de forma independiente al riesgo de desarrollar HTA, ya que aunque el cambio de estatus de no fumador a fumador se asoció en el análisis univariante, esta asociación prácticamente desaparece al corregir por otras variables confusoras.

En definitiva, la respuesta presora positiva ante una situación de estrés laboral como lo es la guardia médica, constituye un marcador de desarrollo de HTA futura en la población de médicos normotensos. Por ello la cuantificación de la respuesta presora ante una situación de estrés puede ser un test relativamente fácil de aplicar en la práctica diaria para detectar individuos con riesgo de desarrollar HTA; aunque son necesarios más estudios con población general para estandarizar y confirmar la validez de este test.

9.BIBLIOGRAFÍA

- (1) G. Dwivedi, S. Dwivedi (2007): 'History of Medicine: Sushruta, the clinician-teacher par excellence". Indian National Informatics Centre.
- (2) Esunge PM. "From blood pressure to hypertension: the history of research". J. R Soc Med. 1991; 84 suppl 10: 621.
- (3) Del Arco C, Suarez C, Gabriel R. What happens to blood pressure when on call? Am J Hypertens. 1994; 7: 396-401.
- (4) Mancia, G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. Hypertension. 2012; 60: 512–517.
- (5) Parati G , Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Nat Rev Cardiol. 2013; 10: 143–155.
- (6) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al- Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res. 1983; 53: 96-104.
- (7) Armario P, Hernández del Rey R. Variabilidad de la presión arterial. Nefrología. 2002; 22 Suppl 3:54-59.

(8) Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D y Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987; 5:93-98.

(9) Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006; 8: 199–204.

(10) Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: S15–S19.

(11) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995; 25: 1276–1286.

(12) Abellán J, Armario P (Eds): Hipertensión y reactividad cardiovascular (estrés y ejercicio). Grupos de Trabajo en Hipertensión. Sociedad Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Madrid, 1996.

(13) Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M y Malliani A sympathetic predominance in Essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens.* 1988; 6:711-719.

(14) Clement DL, De Buyzere, Duprez DD. Influence of drugs on blood pressure variability. *J Hypertens*. 1994; 12 suppl 8: 49-53.

(15) Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, Shinagawa M, Matsuoka O, Yamanaka T. et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2005; 27: 231–239.

(16) Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5: 184–192.

(17) Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012; 59: 1091–1093.

(18) Ocón J, Mora J. Presión arterial media, variabilidad y reactividad. Efectos de la clonidina. *Nefrología*. 1996;16 (pt2): 146-153.

(19) Conway J. Blood pressure and heart rate variability. *J Hypertens*. 1986; 4:261-281.

(20) Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006; 354:2368-74.

(21) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 1998;16:971-5.

(22) Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006; 47: 846-53.

(23) Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens.* 2007; 25: 1590-6.

(24) 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.

(25) Gorostidi M, Marín R. Medida de la presión arterial. *Nefroplus.* 2009; 2(1):31-40.

(26) Robles NR: Variabilidad de la presión arterial y morbi-mortalidad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2000; 53: 110-116.

(27) Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. Hypertension. 1995; 13 (12 Pt 1):1377-90.

(28) Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24 h. average blood pressure. Hypertension. 1983;5:264-269.

(29) Imholz BPM, Langewouters GJ, Van Montfrans GA, Parati G, Van Goudoever J, Wesseling KH et al. Feasibility of ambulatory,continuous 24-hour finger arterial pressure recording. Hypertension. 1999; 21: 65-73.

(30) Novak V, Novak P, Schondorf R. Accuracy of beat-to-beat noninvasive measurement of finger arterial pressure using the Finapres: A spectral analysis approach. J Clin Monit. 1994;10: 118-126.

(31) Broadhurst P, Brigden G, Dasgupta P, Lahiri A, Raftery EB. Ambulatory intraarterial blood pressure in normal subjects. Am Heart J. 1990 Jul; 120(1):160-6.

(32) Kroeker EJ, Wood EH. Beat to beat alterations in relationship to simultaneously recorded central and peripherals arterial pressure pulses during Valsalva maneuver and prolonged expiration in man. *J Appl Physiol*. 1956; 8:483-494.

(33) Meyer-Sabellek W, Schulte KL, Gotzen R. Technical possibilities and limits of indirect automatic twenty four hour blood pressure devices. *J Hypertens*. 1989;7 suppl 3: 21-24.

(34) Mancia G, Di Renzo M, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993; 21:510-524.

(35) Bogert LW, Van Lieshout JJ. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol*. 2005; 90 suppl 4: 437-46.

(36) Chavanu K, Merkel J, Quan AM. Role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Am J Health Syst Pharm*. 2008; 65 suppl 3: 209-18.

(37) O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2002; 7: 3-17.

(38) Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villni A, Mancia G. Advantages and disadvantages on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.* 1990; 8 suppl 6 : S33-S38.

(39) Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *J Hypertens.* 1990; 8 suppl 7; S1-13.

(40) Bursty P, Charlton I, O'Donovan B. Blood pressure variability: the effects of repeated measurements. *Postgrad Med J.* 1981; 54:488-491.

(41) Celoria G, Dawson JA, Teres D. Compartment syndrome in a patient monitored with an automated blood pressure cuff. *J Clin Monit.* 1987; 3 suppl 2: 138-41.

(42) White WB. The Rumpel-Leede sign associated with a noninvasive ambulatory blood pressure monitor (letter). *JAMA.* 1985; 22-29;253(12):1724.

(43) Horan JM, Padgett BS, Kennedy MD. Ambulatory blood pressure monitoring: recent advances and clinical applications. *Am Heart J.* 1981; 101:843-847.

(44) Coats Aj. Reproducibility or variability of casual and ambulatory blood pressure data: implications for clinical trials. *J. Hypertens.* 1990 ; 8(suppl 6) :S17-S20.

(45) James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension*. 1988; 11(6 Pt 1):545-9.

(46) Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Hypertension. An Evidence-Based Analysis .Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2012; 12(15): 1–65.

(47) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 8: 111(5):697–716.

(48) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC 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*. 2013; 31:1281–1357.

(49) 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: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005; 46:156-61.

(50) Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000; 35:844-51.

(51) Coca A, Bertomeu V, Dalfó A, Esmatges E, Guillén F, Guerrero L et al. Automedida de la presión arterial. Documento de consenso español 2007. *Nefrología*. 2007; 27:139-53.

(52) Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. On behalf of the ESH Working Group Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: summary of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26:1505-30.

(53) Pickering TG, White WB. On behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. ASH Position Paper: Home and Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Soc Hypertens*. 2008; 2:119-24.

(54) Divisón JA, Sanchis C, Artigao LM, Carbayo JA, Carrión-Valero L, López de Coca E et al. Grupo de estudio de enfermedades vasculares de Albacete (GEVA). Home-based self-measurement of blood pressure: a proposal using new reference values (the PURAS study). *Blood Press Monit*. 2004; 9:211-8.

(55) Hermida RC, Smolensky M, Ayala D, Portaluppi F, Crespo J, Fabbian F et al. Recomendaciones 2013 para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial para el diagnóstico de hipertensión en adultos, valoración de riesgo cardiovascular y obtención de objetivos terapéuticos (resumen). Clin Invest Arterioscl. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.03.002>

(56) Kario K, Schwartz JE, Pickering TG: Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. Hypertension. 1999; 34: 685-691.

(57) Kario K, McEwen BS, Pickering TG. Disasters and the heart: a review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. Hypertens Res. 2003; 26:355-67.

(58) White WB. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. Blood Press Monit. 1999; 4 (Supl. 1): S3-S6.

(59) Parati G: Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. J Hypertens. 2000; 18: 1725-1729.

(60) Campo Sien C. Descenso adecuado de presión arterial durante el sueño: significado clínico. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2002; 19 (3):101-3.

(61) Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol.* 2009; 25: 312-316.

(62) Verdecchia P, Schicalli G, Zampi I, Gatteschi C, Battistelli M, Bartoccini C et al. Blunted nocturnal fall in BP in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation.* 1993; 88: 986-992.

(63) Saito I, Takeshita E, Hayashi S, Takenaka T, Murakami M, Saruta T et al. Comparison of clinic and home blood pressure levels and the role of the sympathetic nervous system in Clinic-Home differences. *Am J Hypertens.* 1990; 3:219-224.

(64) Quinaglia T, Martins L, Figueiredo V, Santos R, Yugar-Toledo J, Vilela Martin J et al. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011; 25: 656–664.

(65) Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, G. Phillips B, Kato M, Cwalina E, Somers V et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension.* 2002; 39: 168–172.

(66) Holt-Lunstad J, Steffen PR. Diurnal cortisol variation is associated with nocturnal blood pressure dipping. *Psychosom Med.* 2007; 69: 339–343.

(67) Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 29–35.

(68) Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation.* 1993; 88: 986–992.

(69) Haynes, W. G. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol.* 2005; 90: 683–688.

(70) Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens.* 1998; 16: 733-738.

(71) Bevan EG, Findlay JG, Murray GD, McInnes GT: Twenty-four hour blood pressure in junior medical staff. *JR Coll Physicians Lond.* 1992; 26: 367-371.

(72) Theorell T, De Faire U, Johnson J, Hall E, Perski A, Stewart W: Job strain and ambulatory blood pressure profiles. *SJWEH.* 1991; 17: 380-385.

(73) Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Karemaker JM, Van Montfrans GA: Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension*. 1994; 24:120-130.

(74) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10: 875-878.

(75) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: Nocturnal fall in BP and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; 27: 130-135.

(76) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; 47: 149–154.

(77) Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57: 3–10.

(78) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997; 10: 1201–1207.

(79) Nagai M, Hoshide S, Nishikawa M, Shimada K, Kario K. Sleep Duration and Insomnia in the Elderly: Associations With Blood Pressure Variability and Carotid Artery Remodeling. *Am J Hypertens*. 2013 May 30. [Epub ahead of print].

(80) Kelly Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke*. 1995; 26: 1343-1347.

(81) Argiles A, Mourad G, Mion CH. Seasonal changes in blood pressure in patients with end-stage renal disease treated with hemodialysis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1364-1370.

(82) Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens*. 1998; 16: 1585-1592.

(83) Izzo JL, Larrabee PS, Sander E, Lillis LM: Hemodynamics of seasonal adaptation. *Am J Hypertens*. 1990; 3: 405-407.

(84) Miquel A, Martínez, Vendrell J, Hidalgo Y, Nevado A, G.Puig J .Cambios estacionales de la presión arterial en la hipertensión leve. *Med Clin*. 2001; 117 (10): 372-374.

(85) Benet M, Apolinaire JJ. Hiperreactividad cardiovascular en pacientes con historia familiar de hipertensión arterial. *Med Clin*. 2004; 123:726-30.

(86) Wood D, Sheps S, Eleback L, Schirger A. Cold pressor test as a predictor of hipertensión. *Hypertension*. 1984; 6:301-306.

(87) Dlin R, Hanne N, Silverberg D, Bars-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J*. 1983; 106:316-320.

(88) Benet M, Yanes A, González J, Apolinaire JJ., García del Pozo J. Criterios diagnósticos de la prueba del peso sostenido en la detección de pacientes con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 645-649.

(89) Parati G, Pomidossi G, Casadei R. Comparison of the cardiovascular effects of different laboratory stressors and their relationship with blood pressure variability. *J Hypertens*. 1988; 6: 481-488.

(90) Kamarck T, Everson S, Kaplan G, Manuck S, Jennings JR, Salonen R et al. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men. Findings from the Kuopio ischemic heart disease study. *Circulation*. 1997; 96: 3842-3848.

(91) Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner FJ, Marnot M et al. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10 year follow-up of men in the Whitehall-II study. *Psychosom Med*. 2001; 63:737-743.

(92) Choh AC, Czerwinski SA, Lee M, Demerath EW, Wilson AF, Towne B et al. Quantitative genetic analysis of blood pressure response during the cold pressor test. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1211-7.

(93) Armenian HK, Melkonian AK, Hovanesian AP. Long term mortality and morbidity related to degree of damage following the 1998 earthquake in Armenia. *Am J Epidemiol.* 1998;148:1077-84.

(94) Parati G, Antonicelli R, Guazzarotti F, Enrico Paciaroni E, Mancia G. Cardiovascular effects of an earthquake: direct evidence by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2001; 38:1093-5.

(95) Saito K, Kim JI, Maekawa K, Ikeda Y, Yokoyama M. The great Hanshin-Awaji earthquake aggravates blood pressure control in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1997;10:217-21.

(96) Sparrenberger F, Cicheler FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O et al. Does psychosocial stress cause hypertension?. A systematic review of observational studies. *J Hum Hypertens.* 2009 ;23:12–19.

(97) Cwikel JG, Goldsmith JR, Kordysh E, Quastel M, Abdelgani A. Blood pressure among immigrants to Israel from areas affected by the Chernobyl disaster. *Public Health Rev.* 1997; 25(3-4):317-35.

(98) Gerin W, Chaplin W, Schwartz JE, Holland J, Alter R, Wheeler R et al. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. *J Hypertens.* 2005; 23:279-84.

(99) Dorn T, Yzermans CJ, Guijt H, Van der Zee J. Disaster-related Stress as a Prospective Risk Factor for Hypertension in Parents of Adolescent Fire Victims. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 410-417.

(100) Yang H, Schnall PL, Jauregui M, Su TC, Baker D. Work hours and self-reported hypertension among working people in California. *Hypertension.* 2006; 48:744-750.

(101) Schnall PL, Schwartz J, Landsbergis P, Warren K, Pickering T. A longitudinal study of job strain and ambulatory blood pressure: results from a three-year follow-up. *Psychosom Med.* 1998; 60:697-706.

(102) Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983; 24:385–396.

(103) Schnall PL, Landsbergis PA, Baker D. Job Strain and Cardiovascular Disease. Annual Review of Public Health. 1994; 15:381-411.

(104) Pickering TG. Occupational stress and blood pressure in physicians. Am J Hypertens. 1994; 7: 483-484.

(105) O'Connor DB, O'Connor RC, White BL, Bundred PE. Are occupational stress levels predictive of ambulatory blood pressure in British GP? An exploratory study. Fam Pract. 2001;18: 92-4.

(106) Wiernik E, Pannier B, Czernichow S, Nabi H, Hanon O, Simon T et al. Occupational Status Moderates the Association Between Current Perceived Stress and High Blood Pressure Evidence From the IPC Cohort Study. Hypertension. 2013; 61:571-577.

(107) Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. J Hum Hypertens. 1998; 12:91–110.

(108) Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year Incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. J Hum Hypertens. 1999;13:13–21

(109) Nabi H, Chastang JF, Lefevre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot M et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011; 57: 710 - 716. doi: 10.1161 / HYPERTENSION AHA. 110. 164061.

(110) LaMontagne AD, Keegel T, Louie AM, Ostry A, Landsbergis PA. A systematic review of the job-stress intervention evaluation literature, 1990-2005. *Int J Occup Environ Health*. 2007;13:268-280.

(111) Kivimaki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. IPD-Work Consortium. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;380:1491–1497

(112) Rosenthal T, Alter A. Occupational stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2012; 6: 2–22.

(113) Schall P, Belkic K, Landsbergis P, Baker D. Why the workplace and cardiovascular disease?. *Inc Occup Med*. 2000; 15(1): 1-6

(114) Devereaux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation*. 1983; 68:476-479.

(115) Baba WC, Bohs C, Ebey Jr J, Wolf S: Rhythmic heart rate variability (sinus arrhythmia) related to stages of sleep. *Conditional Reflex*. 1973; 8:98-107.

(116) Devereux RB, Roman MJ: Hypertensive cardiac hypertrophy: pathophysiology, diagnosis and management. New York Raven Press. Ltd. 1995; 409-432.

(117) Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, Warren K, Pickering TG. Relation between job strain, alcohol and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1992;19:488-94.

(118) Fletcher KE, Underwood W 3rd, Davis SQ, Mangrulkar RS, McMahon LF Jr, Saint S. Effects of Work Hour Reduction on Residents' Lives: A Systematic Review. *JAMA*. 2005;294:1088-1100.

(119) Landsbergis PA, Schnall PL, Belkic KL, Schwartz JE, Baker D, Pickering TG. Work conditions and masked (hidden) hypertension. Insights into the global epidemic of hypertension. *SJWEH*. 2008;(suppl 6):41-51.

(120) Karasek RA, Theorell T. *Healthy Work*. New York: Basic Books. 1990.

(121) Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JP: Blood pressure activity during normal daily activities, sleep, and exercise. *JAMA*. 1982; 247:992-996.

(122) Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1989; 2 (suppl):50-54.

(123) Knardahl S, Hendley ED. Association between cardiovascular reactivity to stress and hypertension or behavior. *Am J Physiol.* 1990; 259:248-257.

(124) Lerman CE, Brody DS, Hui T, Lazaro C, Smith DG, Wolfson HG: Identifying hypertensive patients with elevated systolic workplace blood pressures.: *Am J Hypertens.* 1990; 3: 544-548.

(125) Turjanmaa V, Tuomisto M, Fredickson M, Kalli S, Uusitalo: Blood pressure and heart rate variability and reactivity as related to daily activities in normotensive men measured with 24-h intra-arterial recording. *J Hypertens.* 1991; 9:655-664.

(126) Di Bona GF: Stress and sodium intake in neural control of renal function in hypertension. *Hypertension.* 1991; 17 (suppl 3):2-6.

(127) Narnkiewicz K, Kjeldsen SE, Hedner T. Is smoking a causative factor of hypertension?. *Blood Press.* 2005; 14:69-71.

(128) Lee D, Ha M, Kim J, Jacobs DR. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension. *Hypertension.* 2001;37:194-198.

(129) Mikkelsen KL, Wiinberg N, Høegholm A, Christensen H, Bang L, Nielsen P et al. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive Danish subjects. *Am J Hypertens.* 1997;10:483-491.

(130) Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton J, Alan R, Dyer A et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events *JAMA.* 2003;290:891-897.

(131) Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension.* 2007; 49:981-985.