



# Trabajo Fin de Máster

## Estudio de riesgo cardiovascular en la cefalea en racimos

Autor/es

Elena Bellosta Diago

Director/es

Sonia Santos Lasiosa

Facultad de Medicina  
2012

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>Pg. 3</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>Pg. 5</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODO .....</b>	<b>Pg. 6</b>
<b>A) Medición del patrón nocturno de presión arterial .....</b>	<b>Pg. 6</b>
<b>B) Medición de los parámetros sonológicos .....</b>	<b>Pg. 7</b>
- Índice Tobillo Brazo (ITB).....	Pg. 7
- Grosor Íntima Media (GIM).....	Pg. 7
<b>C) Medición de parámetros analíticos .....</b>	<b>Pg. 8</b>
<b>4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO .....</b>	<b>Pg. 9</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>Pg. 10</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>Pg. 14</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>Pg. 15</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>Pg. 16</b>

## **INTRODUCCIÓN**

La cefalea en racimos (CR)<sup>1</sup> se define como aquella que cursa con ataques de dolor severo estrictamente unilaterales en región orbitaria, supraorbitaria, temporal o en cualquier combinación de estos lugares, que duran entre 15 y 180 minutos y que se presentan con una frecuencia variable desde un ataque cada dos días hasta ocho ataques al día. Se acompañan las crisis de uno o más de los siguientes signos ipsilaterales al dolor: inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración de la cara y de la frente, miosis, ptosis y edema palpebral. La edad de comienzo habitual está comprendida entre los 20 y 40 años. La prevalencia es 3-6 veces mayor en el hombre que en la mujer. Los ataques agudos implican la activación de la sustancia gris hipotalámica posterior<sup>2</sup>. Aproximadamente el 50-60% de las crisis tienen lugar durante la noche, fundamentalmente durante el período REM<sup>3</sup>. Existen datos que apoyan la hipótesis de que el descenso nocturno de la saturación de oxígeno puede comportarse como factor desencadenante de las crisis así como la posible relación de esta cefalea con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)<sup>3-10</sup>.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial MAPA ha permitido conocer mejor su patrón normal. Las presiones más bajas se registran durante la noche y las más altas se asocian con los períodos de actividad diurna. La diferencia normal entre la presión arterial (PA) diurna y la nocturna promedio es del 10% al 20% del ritmo de la PA a lo largo de las 24 horas del día. Este patrón normal se conoce como *dipper*. En adultos se ha observado que la pérdida o atenuación de la disminución fisiológica de la presión arterial nocturna, conocido como patrón non-dipper, constituye un predictor certero de complicaciones cardiovasculares. Dicho patrón es más prevalente en el SAHS<sup>11</sup>.

Aunque hay estudios cuyos resultados discrepan, la mayoría de ellos muestran que la alteración del patrón normal de descenso de la presión arterial durante el sueño se asocia a lesión del órgano diana (LOD): mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, mayor frecuencia de taquicardia paroxística supraventricular, taquicardia/fibrilación ventricular, mayor prevalencia de microalbuminuria, riesgo más elevado de ictus lacunares y lesiones vasculares cerebrales asintomáticas, mayor espesor del complejo íntima-media y mayor prevalencia de placas ateroscleróticas en la carótida. En general se han relacionado los patrones anormales con un mayor riesgo de

episodios cardiovasculares, independientemente del nivel de la presión arterial en 24 horas.

En una serie reciente<sup>12</sup> se ha demostrado como el patrón non-dipper es más frecuente en pacientes con CR, hecho que implicaría por tanto, un mayor riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.

Para valorar el riesgo cardiovascular de un paciente asintomático, existen una serie de pruebas incruentas, a parte de la ya mencionada MAPA, dentro de las cuales están: el índice de presión arterial tobillo-brazo (ITB), la ecografía carotídea, que mide el grosor del complejo íntima-media (GIM) y parámetros analíticos y antropométricos. Se ha observado en estudios poblacionales que los individuos asintomáticos pero con  $ITB < 0.90$ , tienen un alto riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria en particular<sup>13</sup>. Adicionalmente, el ITB es un marcador de enfermedad aterosclerótica generalizada y diversos estudios lo presentan como un fuerte predictor independiente de futuros eventos coronarios e ictus, debido a la alta correlación entre la gravedad de aterosclerosis en las extremidades inferiores y la lesión vascular en otros territorios<sup>14</sup>. Por otro lado, numerosos estudios han demostrado que el grosor íntima-media carotídeo es un marcador de aterosclerosis subclínica y que se asocia a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. A su vez, el GIM se asocia de forma independiente, a eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, aún después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales<sup>15</sup>.

## **OBJETIVO**

Valoración de riesgo cardiovascular en pacientes con Cefalea en Racimo. Dicho riesgo se estimó en función de parámetros antropométricos (peso, talla, Índice de Masa Corporal), medición del patrón nocturno de la presión arterial, parámetros sonológicos (Índice tobillo-brazo ITB y Grosor íntima-media GIM) y analíticos.

## **PACIENTES Y MÉTODO**

Estudio transversal de carácter descriptivo de pacientes con diagnóstico de CR episódica en fase de racimo según criterios de la International Headache Society<sup>1</sup>, valorados de forma consecutiva en la Unidad de Cefaleas, sin comorbilidad severa ni evidencia de enfermedad de solapamiento (sospecha o concurrencia de otros trastornos del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca o enfermedad neurológica asociada). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Se recogen las siguientes variables: edad, sexo, peso (kilogramos), talla (centímetros), Índice de Masa Corporal IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros), tratamiento concomitante y factores de riesgo vascular.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS 11.5. La significación estadística se consideró con valores de  $p < 0.05$ .

### **Medición del patrón nocturno de la presión arterial**

A aquellos pacientes sin estudio del patrón nocturno de la presión arterial, se les realizó una MAPA de 24 horas en una jornada de actividad habitual, con la precaución de no sumergir el aparato en agua, de mantener el brazo inmóvil en el momento de cada lectura y de no desconectar el equipo hasta que hubiese transcurrido el periodo de 24 horas desde el inicio del registro. Se utilizó el sistema oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 cuyo monitor se programó para realizar lecturas cada 20 minutos a partir de las 9:00 horas hasta completar 24 horas. Para el análisis de los datos se consideraron separadamente los periodos diurnos y nocturnos: para el día entre las 9 y las 23 horas y la noche de las 23 a las 9 horas del día siguiente. El manguito se colocó en el brazo no dominante. Se excluyeron del análisis las determinaciones que el sistema detecta como medidas erróneas y que elimina automáticamente; esto es: PAS > 260 o < 70 mmHg, PAD > 150 o < 40 mmHg y frecuencias cardíacas > 200 o < 20 latidos por minuto. Se consideraron técnicamente válidos los registros: a) con al menos un 75% de lecturas teóricas realizadas; b) los que incluían al menos una lectura por hora; c) los que completaron las 24 horas del registro.

Aun cuando algunos autores aplican otra clasificación más identificando a los sujetos con un descenso excesivo (*dippers* extremos, cuya PA nocturna baja más del 20%) o con un aumento de la PA por la noche (*risers*)<sup>13</sup>, se ha aplicado la clasificación binaria en *dipper* (cuando se produce una caída nocturna de la presión arterial sistólica PAS de más de un 10% del período diurno con respecto al nocturno) y *non-dipper* (cuando la caída de la PAS es inferior al 10%).

## **Medición de los parámetros sonológicos**

### **Índice Tobillo Brazo (ITB)**

Para la determinación del ITB se utilizó un equipo oscilométrico automático de medida de presión arterial modelo TWIN200. Un ITB < 0,90 en cualquiera de las dos piernas se considera como evidencia de enfermedad arterial periférica tanto más avanzada cuanto menores son los valores, con una alta precisión diagnóstica (sensibilidad del 90% y especificidad del 98%)<sup>13</sup>. En estudios poblacionales también se ha observado que los individuos asintomáticos pero con un ITB < 0,90 tienen un alto riesgo cardiovascular global y de enfermedad coronaria en particular ya que presentan una reducción del diámetro arterial superior al 50% por debajo de la arteria ilíaca. Se considera también patológico un ITB > 1,29 por lo que en nuestro estudio se ha identificado como marcador de riesgo cardiovascular un valor de ITB < 0,9 o > 1,29<sup>16</sup>.

### **Grosor Intima Media (GIM)**

La ecografía carotídea para la medición del GIM en carótida primitiva permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular y medir y monitorizar la aterosclerosis en individuos asintomáticos. El GIM se define como la distancia existente entre la interfase luz carotídea-íntima y la interfase media-adventicia de la pared posterior de la carótida común. Se toman 4 medidas a intervalos regulares, 1 cm pre-bifurcación. El resultado será la media de las 4 determinaciones de cada lado (carótida derecha y carótida izquierda). Los valores del GIM dependen de la edad y oscilan entre 0,7 y 1,5mm. Para la determinación del GIM se utilizó un equipo HITACHI. La medición se realizó en la pared posterior de la carótida común a un centímetro del

bulbo. Se consideraron patológicos los valores situados por encima del percentil 75, se tomó como referencia los datos aportados en la figura 1<sup>17</sup>.

**Figura 1.** Valores medios, mínimos, máximos y percentiles 25, 50 y 75 del grosor íntima-media (mm) de individuos sin enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores según sexo y grupos de edades

Sexo	Variables	Grupo de edades (años)				
		40-49	50-59	60-69	70-80	
Mujeres	n	28	35	30	32	
	Media ± DE	0,68 ± 0,037 **, *	0,75 ± 0,041 **, †	0,83 ± 0,042 **, ‡	0,87 ± 0,048 **, §	
	Mínimo	0,61	0,67	0,74	0,77	
	Máximo	0,77	0,84	0,91	10,0	
	Percentiles	25	0,65	0,72	0,80	0,85
		50	0,67	0,74	0,82	0,87
		75	0,69	0,78	0,86	0,90
Hombres	n	25	30	31	31	
	Media ± DE	0,76 ± 0,038 ††, *	0,82 ± 0,035 ††, †	0,87 ± 0,052 ††, ‡	0,95 ± 0,05 ††, §	
	Mínimo	0,69	0,73	0,77	0,88	
	Máximo	0,84	0,89	0,98	10,05	
	Percentiles	25	0,74	0,79	0,84	0,91
		50	0,77	0,82	0,87	0,96
		75	0,78	0,85	0,92	1,0

n: número de individuos por grupo de edades; DE: desviación estándar; \*, †, ‡, §: p < 0,01 en prueba T para muestras independientes (comparación del GIM entre sexos para igual grupo de edad); \*\* y ††: p < 0,01 en prueba de Games-Howell de ANOVA de una vía (comparación del GIM entre grupos de edades para igual sexo).

### **Medición de parámetros analíticos**

Se analizaron los siguientes parámetros analíticos: Colesterol total, LDL y HDL-colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva (PCR), homocisteína, lipoproteína A (LpA), leptina y ácido fólico.

Se consideraron para su tratamiento estadístico los valores absolutos de dichos parámetros. En el caso de la homocisteína y la lipoproteína A se procedió además a su recodificación en variables cualitativas para aumentar el rendimiento del estudio. Para la homocisteína se consideraron patológicas cifras superiores a 13 micromoles/L; en el caso de la lipoproteína A un valor superior a 30 mg/dL, según los estándares de nuestro laboratorio.

## **TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se caracterizaron mediante la media y desviación estándar y las variables cualitativas se expresaron en porcentajes. Para el análisis bivalente se utilizaron test no paramétricos (test de Chi cuadrado para variables cualitativas y test de la U-Mann-Whitney para relacionar variables cualitativas con cuantitativas). Los valores del GIM carotídeo se expresan como media (desviación estándar) y percentiles 25, 50 y 75. La significación estadística se consideró como riesgo alfa del 5% ( $p < 0.05$ ). Los cálculos se efectuaron mediante el paquete estadístico SPSS, versión 11.0.

## **RESULTADOS**

Se han incluido un total de 21 pacientes con diagnóstico de CR episódica en fase de racimo según criterios de la International Headache Society<sup>1</sup>. De los cuales 11 tenían ya realizado un estudio de MAPA en los últimos doce meses y habían participado en un estudio previo<sup>12</sup>.

Todos ellos cumplían criterios para ser incluidos en el estudio y autorizaron por escrito la realización de la ecografía carotídea para determinación del IIM, la medición del ITB y la extracción analítica en ayunas para valoración de los parámetros analíticos. Se recogieron así mismo las variables antropométricas ya definidas.

Las características demográficas, variables antropométricas y parámetros analíticos de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1.

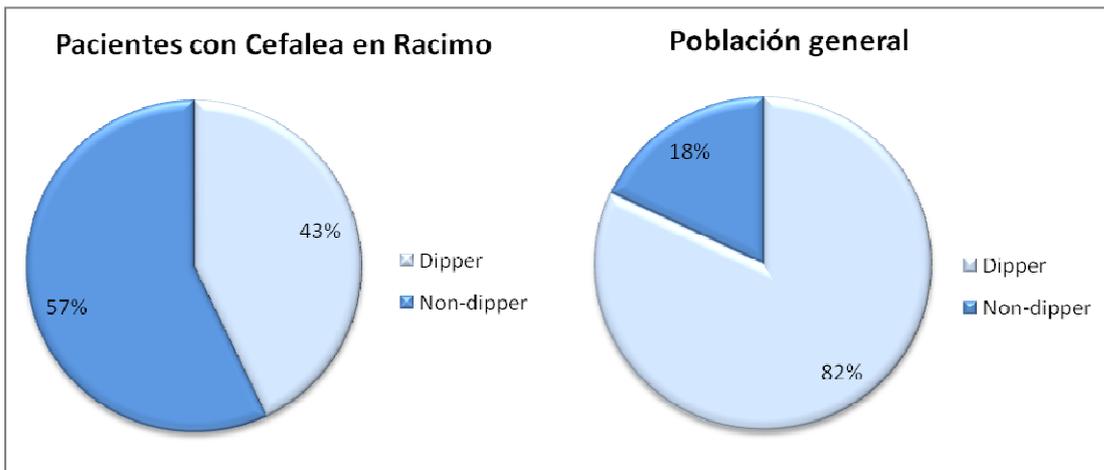
**Tabla 1.** Principales características de los 21 pacientes de nuestro estudio (expresado en % o media y desviación estándar.

<b>Variables</b>	<b>Resultados</b>
Edad (años)	48.10 (11.15)
Sexo (%)	100 (hombres)
Peso (Kg)	85.52 (15.99)
Altura (cm)	176.1 (7.36)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27.44 (4.31)
IIM (mm)	0.76 (0.24)
ITB	1.23 (0.27)
Triglicéridos (mg/dl)	167.10 (122.24)
Colesterol total (mg/dl)	196.43 (37.22)
Colesterol LDL (mg/dl)	122.44 (29.80)
Colesterol HDL (mg/dl)	46.52 (17.87)
Lipoproteína A (mg/dl)	39.18 (58.36)
Leptina (ng/ml)	6.86 (4.31)
Homocisteína (micromo/L)	15.39 (4.35)
PCR (mg/dl)	0.39 (0.46)

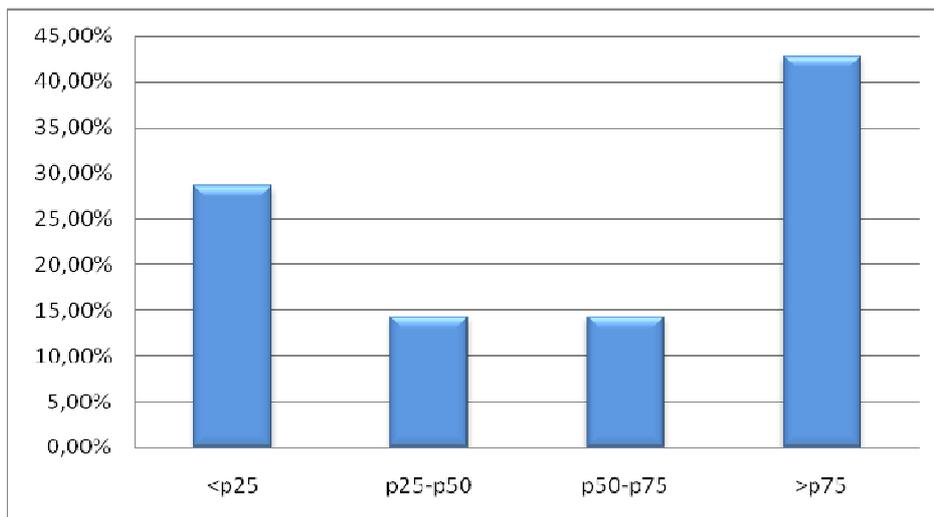
La edad media del grupo fue de  $48.10 \pm 11.5$  años, todos los pacientes de sexo masculino. Dentro de las variables cualitativas, a destacar, que el 57,10% de los pacientes presentó patrón non-dipper en la MAPA, en contraste con lo esperado para su edad y ausencia de hipertensión arterial, que sería del 18 al 20%<sup>12</sup> (Figura 2). El mismo

porcentaje de pacientes tuvo un ITB patológico, mientras que el 49.8% presentó un GIM por encima del percentil 75 (Figura 3). Dentro de los parámetros analíticos, resaltamos la lipoproteína a y la homocisteína, que salieron alteradas en el 61.9% y 76.2% respectivamente.

**Figura 2.** Resultados de la MAPA. Diferencias entre pacientes con CR de nuestro estudio con la población general



**Figura 3.** Distribución de pacientes con CR según percentiles del GIM



Al comparar a los pacientes estudiados de acuerdo a la presencia de patrón dipper o non-dipper, se obtuvo relevancia significativa ( $p=0.043$ ) del patrón patológico con el aumento de lipoproteína A y se objetivó que la edad media de los pacientes con

patrón non-dipper era menor que la del grupo contrario, aunque sin significación estadística (Tabla 2).

**Tabla 2.** Correlación entre resultados de la MAPA con otras variables.

	<b>Dipper</b>	<b>Non-Dipper</b>
<b>Colesterol total</b>	187.00 (30.70)	202.90 (41.80)
<b>Colesterol HDL</b>	48.00 (18.54)	45.41 (18.08)
<b>Colesterol LDL</b>	110.70 (21.33)	130.26 (32.82)
<b>Triglicéridos</b>	182.00 (87.91)	155.66 (63.82)
<b>Homocisteína</b>	16.60 (5.20)	14.62 (3.77)
<b>PCR</b>	0.24 (0.16)	0.47 (0.56)
<b>Lipoproteína A</b>	15.44 (11.91)	56.14 (73.09)
<b>Leptina</b>	3.80 (1.99)	8.51 (4.30)
<b>Edad</b>	52.44 (10.34)	44.83 (11.03)
<b>ITB</b>	1.26 (0.20)	1.19 (0.30)
<b>GIM</b>	0.64 (0.15)	0.84 (0.26)
<b>IMC</b>	24.94 (2.52)	29.31 (4.49)

Se realizaron comparaciones entre el grupo de ITB normal y patológico, obteniéndose una  $p=0.041$  y  $0.03$  con la leptina y la PCR respectivamente, aunque en contraste con lo esperado los datos para estas variables eran menores en los pacientes con ITB patológico (Tabla 3).

**Tabla3.** Correlación entre el resultado del ITB con otras variables.

	<b>ITB normal</b>	<b>ITB patológico</b>
<b>Colesterol total</b>	196.11 (37.55)	196.66 (38.63)
<b>Colesterol HDL</b>	38.60 (14.03)	52.41 (18.67)
<b>Colesterol LDL</b>	125.55 (35.54)	120.36 (26.79)
<b>Triglicéridos</b>	230.22 (16.55)	119.75 (39.14)
<b>Homocisteína</b>	14.54 (4.38)	15.93 (4.45)
<b>PCR</b>	0.60 (0.69)	0.24 (0,14)
<b>Lipoproteína A</b>	11.50 (13.60)	53.02 (67.90)
<b>Leptina</b>	9.70 (4.86)	4.80 (2.56)
<b>Edad</b>	42.77 (10.12)	52.08 (10.53)
<b>GIM</b>	0.68 (0.13)	0.81 (0.29)
<b>IMC</b>	26.93 (5.02)	27.81 (3.87)

Al comparar los pacientes según tuvieran un GIM patológico o no, se obtuvo significancia estadística con los valores de homocisteína y triglicéridos, pero como ocurría en el caso anterior, las cifras eran más elevadas en los pacientes sin alteración del GIM (Tabla 4).

**Tabla 4.** Correlación entre el resultado del GIM con otras variables.

	<b>GIM p&lt;75</b>	<b>GIM p&gt;75</b>
<b>Colesterol total</b>	193.25 (33.70)	200.66 (43.19)
<b>Colesterol HDL</b>	41.41 (18.96)	53.33 (14.56)
<b>Colesterol LDL</b>	121.89 (28.51)	123.11 (33.04)
<b>Triglicéridos</b>	145.20 (77.23)	132.80 (34.80)
<b>Homocisteína</b>	17.23 (5.21)	13.55 (2.32)
<b>PCR</b>	0.49 (0.59)	0.27 (0.27)
<b>Lipoproteína A</b>	14.05 (13.28)	51.75 (68.80)
<b>Leptina</b>	5.43 (3.60)	8.45 (4.60)
<b>Edad</b>	49.33 (10.60)	46.44 (12.27)
<b>ITB</b>	1.25 (0.20)	1.18 (0.30)
<b>IMC</b>	25.54 (3.96)	29.96 (3.50)

Entre las variables analíticas se recodificaron en patológica y no patológica la homocisteína y la lipoproteína A, para relacionarlas junto con el ITB y el GIM, con el patrón non-dipper de los pacientes. De todo ello se obtuvo que únicamente presentaba relación significativa ( $p=0.01$ ) con un GIM patológico. Se hizo lo mismo intentando relacionar el ITB con los demás parámetros y no se obtuvo relación significativa.

## **DISCUSIÓN**

Los resultados de nuestro estudio evidenciaron en el 57% de los sujetos un perfil circadiano que no mostró una reducción adecuada de la presión arterial durante el periodo nocturno o de descanso. Estos resultados nos llevan a poder relacionar la cefalea en racimos con un peor pronóstico cardiovascular y daño de órganos diana<sup>18</sup>. Muchas enfermedades se han asociado con patrón non-dipper, incluyéndose casos secundarios a hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y diabetes. Especial mención tiene el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS), más del 60% de los pacientes con SAHS son non-dippers<sup>19</sup>. Kudrow<sup>4</sup> fue el primero que identificó mediante polisomnografía nocturna un SAHS en seis de diez pacientes con CR episódica, hecho que fue confirmado por Chervin et al, quienes concluyeron que el 80% de los pacientes con CR tenían un índice de apnea-hipopnea  $> 5^{5-6}$ . Graff-Radford y Newman establecieron una relación entre la presencia de síntomas de SAHS y el momento del día en el que los pacientes sufrían las crisis, predominando en la mitad de la noche<sup>7</sup>. Todos estos datos sugieren que una disminución de la saturación de oxígeno, es decir una hipoxemia, puede ser un factor precipitante para estos eventos y que una MAPA indicando alteración circadiana en el ritmo de la presión arterial en pacientes con CR debería alertar al neurólogo del riesgo potencial de enfermedad cardiovascular y descartar SAHS.

Así mismo, se demostró que estos pacientes presentan un grosor íntima media carotídeo mayor de lo esperado para su edad y sexo<sup>17</sup>, presentando relación significativa con patrón non-dipper de la monitorización de la presión arterial. Numerosos estudios han demostrado que el grado de aterosclerosis carotídea medido por ecografía se asocia con los factores de riesgo cardiovasculares y con la existencia de enfermedad coronaria<sup>13</sup>.

También merece mención el mayor porcentaje de pacientes que presentaron cifras elevadas de lipoproteína A, homocisteína e índice tobillo-brazo patológico. Todos ellos datos a tener en cuenta para valorar el riesgo cardiovascular de un paciente.

## **CONCLUSIONES**

El estudio realizado en un grupo de individuos con cefalea en racimos, demostró una frecuencia incrementada de patrón non-dipper y valores más elevados de lo esperado para otros parámetros de medida del riesgo cardiovascular (grosor íntima-media e índice tobillo-brazo) en relación con la población sana. Todos los parámetros, salvo el GIM permanecen alterados de forma independiente al patrón circadiano de tensión arterial, hecho que apoya la teoría de que en este grupo de pacientes existe un mayor riesgo cardiovascular. Estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral permitirán confirmar la evidencia presentada.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24: 1-160.
2. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998; 352: 275-278.
3. Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology*. 1970; 20: 513-518.
4. Kudrow L, McGinty DJ, Phillips ER, Stevenson M. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalalgia*. 1984; 4: 33-38.
5. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*. 2000; 54: 2302-2306.
6. Chervin RD, Zallek SN, Lin X, Hall JM, Sharma N, Hedger KM. Timing patterns of cluster headaches and association with symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep Res Online*. 2000; 3: 107-112.
7. Graff-Radford SB, Newman A. Obstructive sleep apnea and cluster headache. *Headache*. 2004; 44: 607-610.
8. Ludemann P, Frese A, Happe S, Evers S. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology*. 2001; 10: 984.
9. Kudrow L. A possible role of the carotid body in the pathogenesis of cluster headache. *Cephalalgia*. 1983; 3: 241-247.
10. Nobre ME, Leal AJ, Filho PMF. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalalgia*. 2005, 25. 488-492.
11. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997; 15 (11): 1227-1233.
12. Santos Lasaosa S, Navarro Calzada J, Velázquez Benito A, Pérez Lázaro C. Nighttime blood pressure in cluster headache. *Headache*. 2011; 51: 1445-1449.
13. Ros E, ZambonD, Gilabert R. Técnicas de diagnóstico de aterosclerosis preclínica y su utilidad para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*. 2002; 14 (4): 187-197.

14. Greenland P, Smith SC, Grudy SM. Current Perspective. Improving coronary risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and non-invasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2001; 104:1863-7.
15. O'Leary DH, Polak F, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
16. Roldán Suárez C, Campo Sien C, Segura de la Morena J, Fernández López L, Guerrero Llamas L, Ruilope Urioste LM. Impacto del índice tobillo-brazo sobre la estratificación del riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos. *Hipertensión*. 2004; 21 (2): 66-70.
17. Junyent M, Gilabert R, Nuñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, Ros E. Ecografía carotídea en la evaluación de la aterosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin*. 2005; 125 (20): 770-775.
18. Loredó JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JL. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep*. 2004; 27: 1097-1103
19. Bouhanick B, Chamontin B. Should pulse pressure and day/night variations in blood pressure be seen as independent risk factors requiring correction or simply are markers to be taken into account when evaluating overall vascular risk?. *Diabetes Metab*. 2007; 33:321-330.