

CAPÍTULO 9

ASPECTOS ANALÍTICOS Y DIAGNÓSTICOS DE LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE PRESIÓN ARTERIAL

Ramón C. Hermida, Diana E. Ayala

rhermida@tsc.uvigo.es

*Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología
E.T.S.I. Telecomunicación, Universidad de Vigo
Lagoas (Marcosende) s/n; Campus Universitario
VIGO (Pontevedra) 36200, España*

El desarrollo de instrumentación automática para la monitorización ambulatoria de la presión arterial ha hecho posible el seguimiento de las variaciones temporales de la presión arterial a lo largo de 24 horas o más en grandes grupos de individuos. Si disponemos de datos de un grupo de sujetos de referencia, podremos construir un intervalo de predicción (aquel que incluirá una futura observación de la población de referencia con una determinada confianza) o bien un intervalo de tolerancia (aquel que incluirá al menos una determinada proporción de la población con una determinada confianza). Hemos utilizado datos muestreados a lo largo de 48 horas en 148 hombre y mujeres normotensas para calcular y comparar intervalos de tolerancia y predicción especificados en función del tiempo de mues-

The development of automatic instrumentation for ambulatory blood pressure monitoring makes it possible to follow the time course of blood pressure variation over 24 hours or more in large groups of individuals. Whenever samples from a reference group of individuals are available, one may construct a prediction interval expected to include any single future observation from the reference population with a specified confidence. Alternatively, the reference interval may consist of a tolerance interval that will include at least a specified proportion of the population with a stated confidence. We used data sampled for 48 hours from 148 normotensive men and women to compute and compare time-specified tolerance and predic-

treo, Los resultados sugieren la utilización de los intervalos de tolerancia como umbral apropiado para la variabilidad circadiana de la presión arterial, principalmente porque la utilización práctica de los intervalos de predicción está restringida por las suposiciones de normalidad y simetría. Además, los intervalos de predicción no pueden ser utilizados cuando se calculan en base a una reducida muestra de referencia. Una vez establecido el umbral de referencia para la presión arterial (dado por el límite superior del intervalo de tolerancia), la medida de exceso de presión arterial puede definirse a partir del índice hiperbárico. Este índice, como medida de la carga total ejercida sobre la pared arterial, se puede calcular mediante integración numérica como el área total de exceso de la presión arterial de un paciente dado por encima del umbral. El índice hiperbárico, así como la duración del exceso, podrían ser utilizados en el diagnóstico de hipertensión. En concreto, hemos examinado prospectivamente esta prueba combinada, el tolerance-hyperbaric test, en la identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia. Para ello analizamos 1494 series de presión arterial muestreadas durante 48 horas en diversas ocasiones a lo largo de la gestación de 124 mujeres sanas y 78 mujeres que desarrollaron hipertensión gestacional o preeclampsia. La sensibilidad del tolerance-hyperbaric test

tion intervals for blood pressure. Results suggest the use of tolerance intervals as the proper threshold for the circadian variability of blood pressure, primarily because the practical use of prediction limits is restricted by the need for assumptions of normality and symmetry. Moreover, the prediction intervals should not be considered generally applicable when constructed on the basis of a small sample. Once the threshold, given by the upper limit of the tolerance interval, is available, the hyperbaric index, as a measure of blood pressure excess, can be calculated by numerical integration as the total area of any given patient's blood pressure above the threshold. The hyperbaric index as well as the duration of excess could then be used as nonparametric endpoints for assessing hypertension. This combined approach, the tolerance-hyperbaric test, has been examined prospectively in the early identification of pregnant women who subsequently will develop gestational hypertension or preeclampsia. We analyzed 1494 blood pressure series sampled for 48 hours in 124 women with uncomplicated pregnancies and 78 women who developed gestational hypertension or preeclampsia. Sensitivity of the tolerance-hyperbaric test was 93% for

fue del 93% en el primer trimestre, incrementándose hasta el 99% en el tercer trimestre de gestación. Los resultados indicaron menor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico basado en otros parámetros también calculados a partir de la serie de presión arterial incluyendo la carga de presión y valores medios diarios y nocturnos. A pesar de las limitaciones de la monitorización ambulatoria de la presión arterial, el tolerance-hyperbaric test representa una prueba reproducible, no invasiva y de alta sensibilidad para diagnóstico de hipertensión que ha sido también validada prospectivamente en la identificación precoz de aquellas gestantes que desarrollarán hipertensión gestacional y preeclampsia, que puede ser también utilizada para indicar la necesidad de establecer medidas profilácticas.

women sampled during the first trimester of gestation, and increased up to 99% in the third trimester. Results further indicated lower sensitivity and specificity from other parameters also computed from data sampled by ambulatory monitoring, including the blood pressure load and average values of blood pressure. Despite the limitations of ambulatory blood pressure monitoring, the tolerance-hyperbaric test represents a reproducible, noninvasive, and high sensitivity test for diagnosing hypertension that has also been validated prospectively for the very early identification of subsequent gestational hypertension and preeclampsia, that can also be used as a guide for establishing preventive interventions.

Palabras clave: presión arterial, intervalos de tolerancia, monitorización ambulatoria, índice hiperbárico, tolerance-hyperbaric test, hipertensión gestacional, preeclampsia.

Keywords: Blood pressure, tolerance intervals, ambulatory monitoring, hyperbaric index, tolerance-hyperbaric test, gestational hypertension, preeclampsia.

9.1 INTRODUCCIÓN

La construcción de intervalos de referencia (tolerancia o predicción) cualificados en el tiempo requiere del muestreo sistemático de sujetos clínicamente sanos, en especial para aquellas variables caracterizadas por la existencia de variaciones rítmicas de gran amplitud, como es el caso de la **presión arterial (PA)**. Hasta ahora, la determinación casual de PA en el consultorio médico ha sido utilizada comúnmente para diagnóstico de hipertensión y evaluación de la eficacia terapéutica (Zachariah y cols., 1988b). Las medidas casuales de PA, sin embargo, tienen varios inconvenientes. Por un lado, proporcionan una medida que sólo representa una mínima fracción del perfil circadiano de la PA, realizada además bajo circunstancias que pueden tener un efecto presor (efecto “bata blanca, entre otros; Pickering y cols. 1988), y obtenida con una técnica cargada de errores potenciales (Halberg y cols., 1990b; Halligan y cols., 1995; Sibai, 1988). Las fuentes de error más comunes asociadas a la obtención de medidas convencionales de PA incluyen defectos en la instrumentación y en la técnica de medida utilizada por el personal sanitario (National High Blood Pressure Education Program Working Group, 1990).

Esos valores casuales pueden conducir a error debido, además, a que tanto la PA como la frecuencia cardíaca (FC) varían de acuerdo a un espectro de ritmos (el circadiano en particular; Atkinson , 1994; Ayala y cols., 1997a; Cornélissen y cols., 1992; Hermida, 1994; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1993, 1997b; Portaluppi y Montarani, 1988; Witte y Lemmer, 1992). Por otra parte, tales medidas pueden estar influenciadas por estímulos externos e internos, entre otros factores, por el patrón de actividad y descanso del paciente, actividad física, dieta, y

estado emocional (Cornélissen y cols., 1992; Halberg y cols., 1990b; Hermida, 1994; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1993). Además, la variabilidad de la PA, incluso entre individuos clínicamente sanos, es tal que la identificación y la propia definición de hipertensión es altamente ambigua, principalmente cuando esta valoración se basa exclusivamente en una simple medida no especificada temporalmente (Hermida, 1994; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1993; Mann y cols., 1985; Perloff y cols., 1989). Aún basándose, no en uno o dos valores, sino en la media de varias determinaciones casuales en lugar de en medidas sistemáticas, una PA calificada como de “alta” o “baja” es frecuentemente poco fidedigna (Halberg y cols., 1990b; Hermida, 1994; Hermida y cols., 1996). Esto se debe tanto a la gran variabilidad intrínseca de la PA (Weber y cols., 1984) como a la circunstancia de que valores inusualmente altos o bajos pueden aparecer sólo a ciertos instantes de tiempo que pueden no haber sido cubiertos con un muestreo casual (Cornélissen, 1987), como, por ejemplo, en el caso de la denominada hipertensión nocturna (Halberg y cols., 1990b; Litter, 1979). La automedición de la PA, si se hace sistemáticamente, supone una alternativa, pero interfiere con las actividades rutinarias del individuo y no es factible durante las horas de sueño.

Así como las diferencias entre la PA sistólica (PAS) y la PA diastólica (PAD) han sido siempre reconocidas y utilizadas clínicamente, no se suele tener en cuenta que la PAD en un instante de tiempo determinado puede ser mayor que la PAS medida en la misma persona a otra hora del mismo día (Cornélissen y cols., 1992). Tanto la PAS como la PAD de los adultos varían en la media en más de 50 mmHg a lo largo del día (Cornélissen y cols., 1992; Halberg y cols., 1984b; Hermida, 1999; Hermida y

Fernández, 1996; Hermida y cols., 1993). La media diaria de la PA es, sin embargo, mucho más estable (Hermida y Ayala, 1997; Hermida y cols., 1966). El desarrollo reciente de instrumentación automática para la **monitoreización ambulatoria y no invasiva de PA (MAPA)** hace posible el seguimiento de su variación a lo largo del tiempo en grandes grupos de individuos. La utilización de estos monitores ha proporcionado un método de valoración de la PA que puede compensar algunas de las limitaciones de las medidas casuales, tanto si se trata de auto-valoraciones o de determinaciones en la consulta clínica (Hermida y cols., 1996). La MAPA está siendo cada vez más utilizada en el diagnóstico y tratamiento de hipertensión (O'Brien y Staessen, 1995). La utilización de métodos cronobiológicos (Bingham y cols., 1982; Fernández y Hermida, 1998; Hermida, 1987; Nelson y cols., 1979) en combinación con monitores totalmente portátiles y no invasivos ha probado ya su eficacia en la evaluación de la acción antihipertensiva de una determinada droga, no sólo a nivel de grupos sino también de forma individualizada (Halberg y cols., 1989; Hermida y cols., 1997f, 1997g, 1999; Lemmer, 1992; Whelton y cols., 1990).

Reconocer que la mayor parte de la variabilidad circadiana en la PA es predecible, en tanto es parte de una estructura rítmica, es un primer paso para admitir que el diagnóstico de hipertensión se debería basar no sólo en si una medida casual de PA es demasiado alta o baja, sino en respuestas a preguntas más pertinentes, como durante cuánto tiempo la PA está por encima de un umbral de referencia especificado temporalmente, cuál es la cantidad de exceso de PA, y cuándo aparece la mayor cantidad de exceso. Las respuestas adecuadas a estas preguntas se pueden obtener

estableciendo, primero, un umbral de referencia adecuado y, en segundo lugar, una medida apropiada de exceso de PA (Hermida y cols., 1996).

Siempre que dispongamos de muestras de un grupo de sujetos de referencia podremos construir un intervalo de predicción esperando incluir un valor futuro de la población muestreada con una confianza dada (Hermida y cols. 1993; Nelson y cols., 1983). Alternativamente, el intervalo de referencia puede basarse en un concepto más amplio, el intervalo de tolerancia, que incluirá al menos una proporción específica de la población con una confianza prefijada (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c; 1997e). Estos últimos intervalos de referencia se utilizan frecuentemente en aplicaciones industriales y han sido recomendados también para su utilización en aplicaciones clínicas (Dybkaer y Gräsbeck, 1973; Hermida y Fernández, 1993; Nelson y cols., 1983). Para la detección de falsos negativos es importante la utilización de intervalos de tolerancia que deben sustituir, siempre que sea posible, a los intervalos de predicción (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1996; 1997c; 1997e). En el caso de datos híbridos (series temporales muestreadas en un grupo de sujetos) el intervalo de tolerancia puede ser difícil de determinar siguiendo una aproximación paramétrica similar a la utilizada para la construcción de intervalos de predicción (Hermida y cols. 1993; Nelson y cols., 1983), especialmente si se quieren considerar las dos varianzas existentes: la intra y la interindividuos. Por otra parte, la construcción paramétrica de intervalos de predicción está restringida por las suposiciones de las hipótesis de normalidad y simetría. Estas dos condiciones raramente se cumplen en la mayor parte de los ensayos clínicos, en los que generalmente se obtienen datos mal condicionados, es decir, series temporales muy cortas, poco densas, con ruido, y muestreo no equidis-

tante. Por todo ello, hemos desarrollado un método no paramétrico para el cálculo de intervalos de tolerancia. El método se basa en técnicas bootstrap de remuestreo numérico (Efron 1982; Efron y Tibshirani, 1993) y no requiere de las suposiciones de normalidad y simetría, al tiempo que es más apropiado cuando se analizan bases de datos de reducido tamaño. Hemos utilizado este método para establecer límites de tolerancia cualificados en el tiempo para la PA y la FC muestreada mediante MAPA de 48 horas en hombres y mujeres clínicamente sanos.

Un límite de referencia apropiado podría ser construido, por ejemplo, en base a un intervalo de tolerancia con cobertura y confianza del 90%, calculado en intervalos temporales cortos (en los que no se produzcan cambios apreciables en características poblacionales, concretamente en media y varianza) desplazados progresivamente a lo largo de un ciclo de la periodicidad (por ejemplo, circadiana) investigada (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c). Una vez establecido el umbral de referencia para la PA (dado por el límite superior del intervalo de tolerancia), la medida de exceso de PA puede definirse a partir del índice hiperbárico (**hyperbaric index**, HBI; Halberg y cols., 1984a, 1990a; Hermida, 1994, 1998, 1999; Hermida y Ayala, 1998; Hermida y cols., 1966, 1997c, 1997d, 1988). Este índice, como medida de la carga total ejercida sobre la pared arterial, se puede calcular mediante integración numérica como el área total (en un ciclo, generalmente 24 horas) de exceso de la PA de un paciente dado por encima del umbral definido por el límite superior del intervalo de tolerancia (Hermida y cols., 1996, 1997c). El HBI ha sido definido como una mejor determinación del exceso de PA que la denominada carga de presión (porcentaje de valores por encima de un umbral constante, generalmente 140/90 para la PAS/PAD durante las horas de activi-

dad y 120/80 durante las horas de descanso; Zachariah, 1988a). El HBI, así como la duración del exceso (porcentaje de tiempo de exceso, PTE, definido como el porcentaje de las 24 horas en las que la PA del sujeto de prueba excede el límite superior del intervalo de tolerancia), podrían ser utilizados para diagnóstico de hipertensión.

En este contexto, existe un particular interés en la identificación precoz de las complicaciones hipertensivas en el embarazo. Las complicaciones en el embarazo debidas a la elevación de la PA (hipertensión gestacional) y a la aparición de preeclampsia contribuyen de forma elevada al aumento de la morbi-mortalidad materna-neonatal (Redman, 1992; Remuzzi y Ruggenti, 1991). Los avances habidos en el cuidado perinatal han permitido reducir sustancialmente el número de complicaciones serias asociadas con altos valores de PA durante la gestación. Sin embargo, los trastornos hipertensivos del embarazo se mantienen como la mayor causa del crecimiento intrauterino retardado, abrupto placentario, nacimientos prematuros y muertes perinatales (Redman, 1992), siendo también responsables de entre un quinto y un tercio de todas las muertes maternas. Con el objeto de identificar precozmente la aparición de hipertensión gestacional e incluso de preeclampsia, han sido diseñadas varias pruebas (clínicas, biofísicas y bioquímicas), con diverso grado de sensibilidad y especificidad (Dekker y Sibai, 1991). Algunas de estas pruebas son simples, mientras que otras son invasivas; algunas han sido extensamente estudiadas, mientras otras están todavía bajo investigación clínica. Los síntomas y lo signos de preeclampsia aparecen en estadios tardíos de la enfermedad. Sin embargo, tanto el factor o los factores etiológicos como los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en este proceso tienen lugar en etapas mucho más tempranas de la gestación. Esto ha

llevado a la búsqueda de marcadores precoces de preeclampsia (Hermida, 1998).

Puesto que una elevada PA es el elemento básico para el diagnóstico de hipertensión gestacional y preeclampsia, el tema de si el desarrollo de estas complicaciones se pueden predecir sobre la base de valores de PA obtenidos durante las consultas antenatales convencionales ha sido objeto de investigación en varios estudios retrospectivos y unos pocos estudios prospectivos (Chesley y Sibai, 1988; Dekker y Sibai, 1991). Estudios recientes han tratado de superar los pobres resultados obtenidos a partir de medidas aisladas de PA durante el segundo trimestre en la detección de preeclampsia a través de la utilización de MAPA. En pacientes con hipertensión crónica, la correlación entre el nivel de PA y el daño en órganos diana así como con el eventual riesgo cardiovascular es mayor para las medidas ambulatorias que para las medidas clínicas convencionales (Parati y cols., 1987; Perloff y cols., 1983; Sokolow y cols., 1966). Como ya hemos visto, la utilización de un dispositivo de medida ambulatoria y automática de PA preciso y exacto es la aproximación lógica para evitar la mayoría de los problemas asociados con las medidas convencionales de PA (Greer, 1993; Halligan y cols., 1995). La MAPA tiene la ventaja adicional de que, además de la derivación inmediata de los valores absolutos de PA, también proporciona la dimensión adicional de facilitar el análisis de las variaciones circadianas de PA en el embarazo. Los cambios en la variación circadiana de la PA pueden ser utilizados tanto para predecir preeclampsia como para evaluar su severidad (Ayala y cols., 1997a; Hermida, 1988; Hermida y cols., 1997b; Miyamoto y cols., 1988). Utilizando esta aproximación, algunos autores han encontrado una reducida disminución en la PA durante la noche en pacientes pree-

clámpticas (Ayala y cols., 1997a; Hermida y cols., 1997b; Mitchell y Ruff, 1979; Murnaghan, 1976), mientras que otros incluso reportan una inversión del patrón circadiano de variación de la PA asociada a la preeclampsia (Beilin y cols., 1982; Miyamoto y cols., 1988, Redman y cols., 1976).

Al igual que en la práctica cardiovascular general (O'Brien y Staessen, 1995), la aproximación más común para diagnóstico de complicaciones hipertensivas en obstetricia cuando se dispone de un registro de MAPA consiste en basarse en el valor medio de todas las determinaciones de PA obtenidas a lo largo del día. A pesar de las diferencias altamente significativas encontradas en la PA entre gestantes sanas e hipertensas (Ayala y cols., 1997a; Hermida y cols., 1997b), la media diaria de la PA no parece proporcionar un test apropiado ni estable para el diagnóstico individualizado de complicaciones hipertensivas en el embarazo (Hermida y Ayala, 1997). Los resultados negativos en la identificación precoz de complicaciones hipertensivas en el embarazo mediante el valor medio de PA obtenido mediante MAPA han llevado a muchos autores a concluir erróneamente que la MAPA no es una técnica útil en el embarazo (Higgins y cols., 1997; Kyle y cols., 1993; Shennan y Halligan, 1998). Sin embargo, la evaluación retrospectiva del tolerance-hyperbaric test para el diagnóstico de complicaciones hipertensivas en el embarazo, procedimiento combinado de establecer intervalos de tolerancia para la variabilidad circadiana de la PA en función de la edad gestacional, y entonces calcular el HBI mediante la comparación de la serie de PA de un paciente (obtenida mediante MAPA) con esos intervalos, proporcionó una alta sensibilidad incluso en mujeres estudiadas durante el primer trimestre de embarazo (Hermida y cols., 1997d). Con el objeto de corroborar los resultados de estos estudios retrospectivos y de otros estudios prospectivos

recientes (Hermida y cols., 1998), hemos examinado prospectivamente si este nuevo test, en comparación con otros parámetros comúnmente utilizados en la clínica y también extraídos de las series de MAPA, proporciona alta sensibilidad y especificidad en la identificación precoz de mujeres que desarrollarán hipertensión gestacional o preeclampsia a lo largo de su embarazo.

9.2 INTERVALOS DE REFERENCIA OBTENIDOS A PARTIR DE INDIVIDUOS NORMOTENSOS

9.2.1 Sujetos.

Con el objeto de estudiar comparativamente diferentes tipos de intervalos de referencia como umbrales potenciales para diagnóstico de hipertensión, analizamos datos de 148 voluntarios (96 hombres y 52 mujeres), de 19 a 25 años de edad (media \pm SD: 22.6 \pm 2.8), sin historia de hipertensión arterial y PA media obtenida de perfiles de MAPA siempre por debajo de 135/85 mm Hg para la PAS/PAD, que proporcionaron un total de 262 perfiles de MAPA. Todos los individuos se encontraban aparentemente sanos en el momento del estudio. Los individuos mantuvieron durante MAPA su rutina habitual de actividad diurna (08:00 a 24:00 para la mayoría de los individuos) y descanso nocturno, siguiendo sus condiciones de vida habituales con restricciones mínimas. En concreto, se les pidió que siguieran un esquema de vida similar durante los días de MAPA y que no tomaran ninguna medicación al menos dos semanas

antes de la monitorización de PA.

9.2.2 Monitorización de PA.

LA PAS, PA media (PAM), PAS y FC de cada individuo fueron monitorizadas automáticamente cada 30 minutos durante 48 horas con un dispositivo Colin ABPM-630 (San Antonio, Texas), en diferentes estaciones del año para algunos pero no todos los voluntarios. Las series de PA fueron eliminadas del análisis si mostraban un horario de actividad y descanso irregular durante los días de MAPA, un muestreo irregular con períodos de más de tres horas sin medidas, o un periodo de descanso nocturno inferior a seis horas o superior a doce horas. La evaluación clínica del monitor de acuerdo con el estándar publicado por la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (1987) ha sido establecido previamente (White y cols., 1989). El manguito de presión fue utilizado en el brazo no dominante. El tamaño del manguito se determinó a partir de la circunferencia del antebrazo en el momento de cada visita. La MAPA siempre comenzó entre las 10:00 y las 13:00 horas. Durante los días de MAPA, cada voluntario relleno una hoja de actividades diseñada para recoger información relativa a su ciclo de actividad y descanso, ingesta de alimentos, actividad física, estado emocional, y otros estímulos externos e internos que pudiesen afectar la PA.

El monitor Colin utiliza tanto un método oscilométrico como otro auscultatorio (Riva Rocci-Korotkoff) para medir PA y FC. Debido a que el procedimiento oscilométrico es generalmente más sensible, existieron menos valores perdidos (debidos a movimientos del brazo o ruido ambiental) en las medidas oscilométricas que en las auscultatorias. Además, para la valoración oscilométrica, la posición exacta del manguito sobre la arterial

braquial no es crítica. En consecuencia, el paciente puede quitarse el manguito, por ejemplo, para ducharse, hacer ejercicio, o recargar la batería del monitor, y luego volver a ponérselo. La habilidad de la técnica oscilométrica para hacer una valoración precisa de PA en entorno con ruido así como en presencia de un alto grado de artefactos respiratorios son ventajas adicionales. Por todo ello, los resultados que se reportan más adelante se basan en las medidas oscilométricas.

9.2.3 Métodos estadísticos.

Los datos oscilométricos de cada serie de PA fueron sincronizados en función del ciclo de actividad y descanso de cada individuo, recalculando los instantes de muestreo y expresándolos en horas transcurridas desde el momento de levantarse, con el objeto de evitar diferencias entre los voluntarios en los períodos actuales de actividad diurna y de expresar los resultados en tiempo circadiano en lugar de en hora de reloj. Después de la sincronización, los valores de PA y FC fueron editados siguiendo criterios habituales para la eliminación de valores anómalos (outliers) y errores de medida (Cornélissen 1987; Staessen y cols., 1991). Los datos sincronizados y depurados de esta población de referencia fueron luego utilizados para calcular intervalos de tolerancia para la variación circadiana de la PA y FC.

El método se basa en la técnica del bootstrap y, por ello, no necesita suponer normalidad y simetría en los datos. El procedimiento para el cálculo de un intervalo de tolerancia que contenga al $1-\beta$ de la población con una confianza de $1-\alpha$ comienza con la especificación del tamaño del

intervalo temporal en el que se van a calcular los límites (aquel en el que no existan cambios apreciables en características poblacionales, es decir, media y varianza), así como de la distancia entre clases temporales consecutivas. Esto permite calcular límites suavizados mediante el solapamiento de clases temporales, sí como tener en cuenta la posible no equidistancia del intervalo de muestreo. Al hacer ésto, se deben tener en cuenta las posibles periodicidades en la variable analizada. Si, por ejemplo, se puede asumir que existe variación circadiana en la PA, los datos que estén separados entre sí en el tiempo por un múltiplo de 24 horas deben ser incluidos en la misma clase temporal.

Cuando se analizan series temporales híbridas, se pueden calcular dos clases de variabilidad en los datos: inter-individual, debida a las diferencias entre los individuos de la muestra; e intra-individual, debida a las diferencias entre los datos muestreados para un mismo individuo. Con el objeto de caracterizar todos los valores aislados muestreados en un sujeto dado se deberían tener en cuenta ambas fuentes de variación. Desde el punto de vista poblacional, sin embargo, la variabilidad más importante es la proporcionada por la varianza inter-individual. En estos casos, la varianza intra-individual puede ser eliminada promediando todos los datos muestreados para un mismo sujeto en cada clase temporal. La base de datos híbrida estará así caracterizada por una muestra suavizada en la que cada serie temporal tiene como máximo un sólo dato en cada clase temporal (la media de los valores originales de ese sujeto en esa clase temporal; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c; 1997e). El método matemático para el cálculo de intervalos de tolerancia en series híbridas no equidistantes ha sido descrito con detalle previamente (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c).

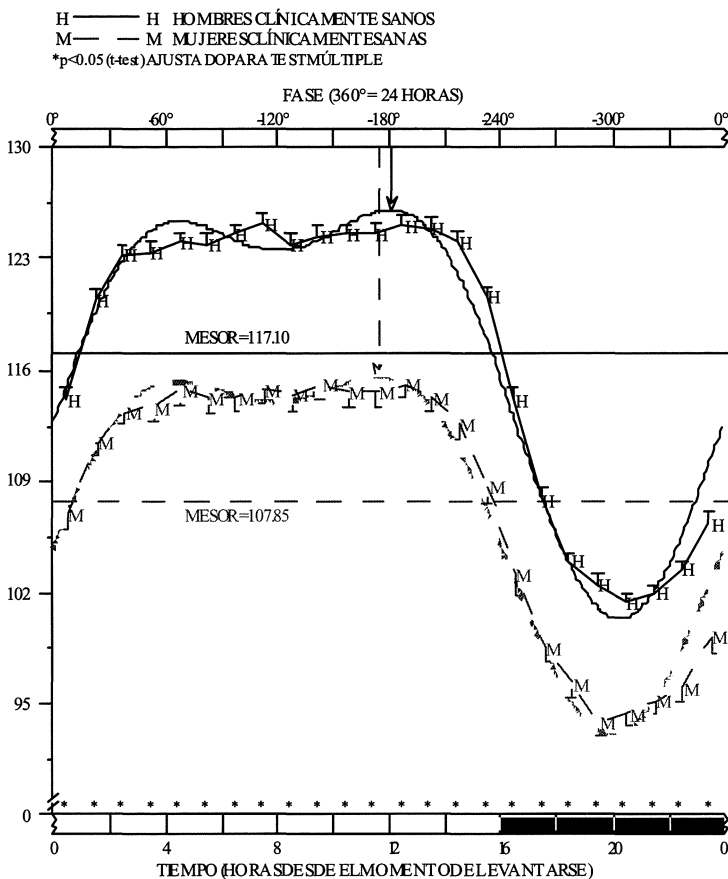
9.2.4 Variación circadiana de PA y FC.

La variación circadiana en la PA y FC para cada sexo se estableció mediante análisis de componentes múltiples poblacional (Fernández y Hermita, 1998), un método recientemente diseñado para el análisis de series temporales híbridas no equidistantes. Individualmente, se obtuvo una componente con periodo de 24 horas estadísticamente significativa en el 98% de los perfiles de PA, con un armónico con periodo de 12 horas significativo en el 66% de los perfiles. Otras componentes armónicas ultradianas fueron significativas en menos del 18% de los perfiles. Desde el punto de vista poblacional, un modelo simple que incluye sólo los dos primeros armónicos del periodo fundamental de 24 horas describe suficientemente bien, para el intervalo de muestreo aquí utilizado, el patrón circadiano de variación de PA en individuos normotensos jóvenes. LA FC se describe de forma más apropiada con un modelo que incluye tres componentes, con períodos de 24, 12 y 6 horas.

Los parámetros que describen la variación circadiana de la PA y FC para cada sexo aparecen indicados en las tablas debajo de cada cronograma (representación de datos en función del tiempo) en las Figuras 1 a 4. Estas figuras muestran los cronogramas circadianos poblacionales para la PAS, PAM, PAD y FC, respectivamente, con medias y error estándar de la media (SEM) a intervalos de 1 hora calculadas como sigue: Primero se calculan las medias a intervalos de 1 hora para cada serie individual, después de agrupar todos los datos muestreados durante 48 horas en un solo periodo de 24 horas (teniendo en cuenta la existencia de una variación circadiana estadísticamente significativa en la PA con un periodo de 24 horas en el 98% de las series estudiadas). En un segundo paso, se

calcula el promedio de esas medias individuales en cada intervalo de 1 hora para todas las series de un mismo grupo (hombres o mujeres). El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. La curva no sinusoidal representada en cada figura para cada grupo corresponde al mejor modelo ajustado a los datos (después de ser depurados y sincronizados) obtenido por el método de componentes múltiples poblacional (Fernández y Hermida, 1998). La flecha que va desde el eje horizontal superior hasta cada una de las dos curvas representa, en cada caso, la ortofase circadiana para cada grupo, calculada en grados angulares con $360^\circ=24$ horas, y tomando la hora de levantarse como referencia. La existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos en cada intervalo (detectadas con un test t paramétrico) se indica mediante un asterisco situado encima del eje horizontal inferior. Esta representación gráfica permite visualizar la existencia de diferencias en las características rítmicas circadianas entre los grupos de hombre y mujeres comparados, así como la forma de onda de variabilidad circadiana de la PA y la FC.

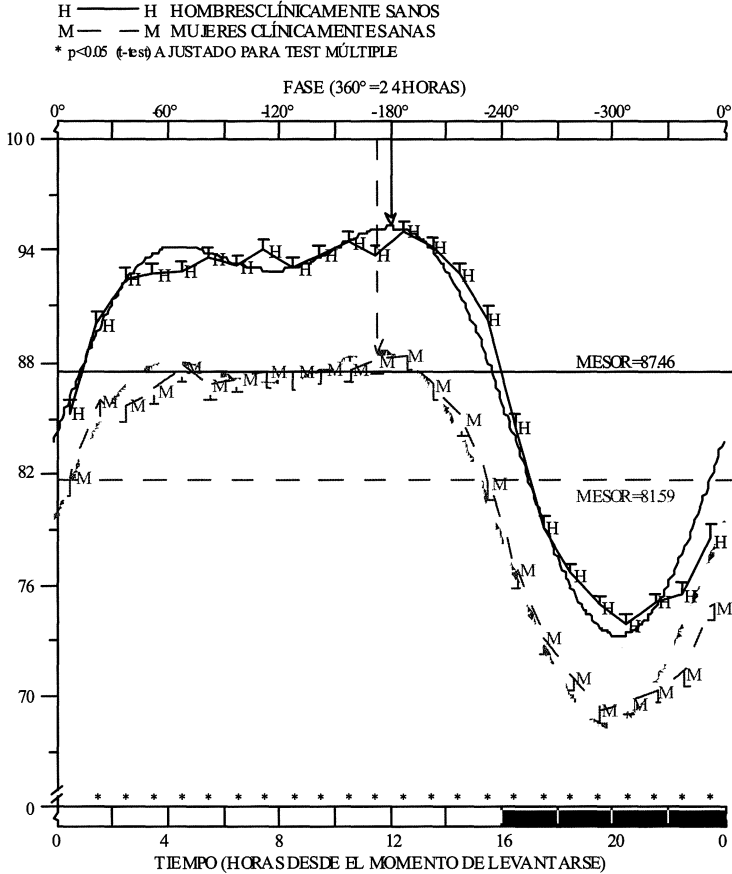
La comparación de las características circadianas incluidas en las tablas inferiores de las Figuras 1 a 4 con un test no-paramétrico desarrollado para comparar parámetros obtenidos del análisis de componentes múltiples poblacional (Fernández, 1995) indica la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el MESOR (**midline estimating statistic of rhythm**, definido como el valor medio de la mejor curva ajustada a los datos) circadiano entre hombre y mujeres para las cuatro variables



RITMO METRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADA S: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	#Ind.	p	MESOR	IC.	AMP	ORTOFASE	BATIFASE
H — H	78	<0.001	117.10	(116.4, 117.8)	12.83	-182°	305°
M — M	81	<0.001	107.85	(106.8, 108.9)	11.24	-174°	300°

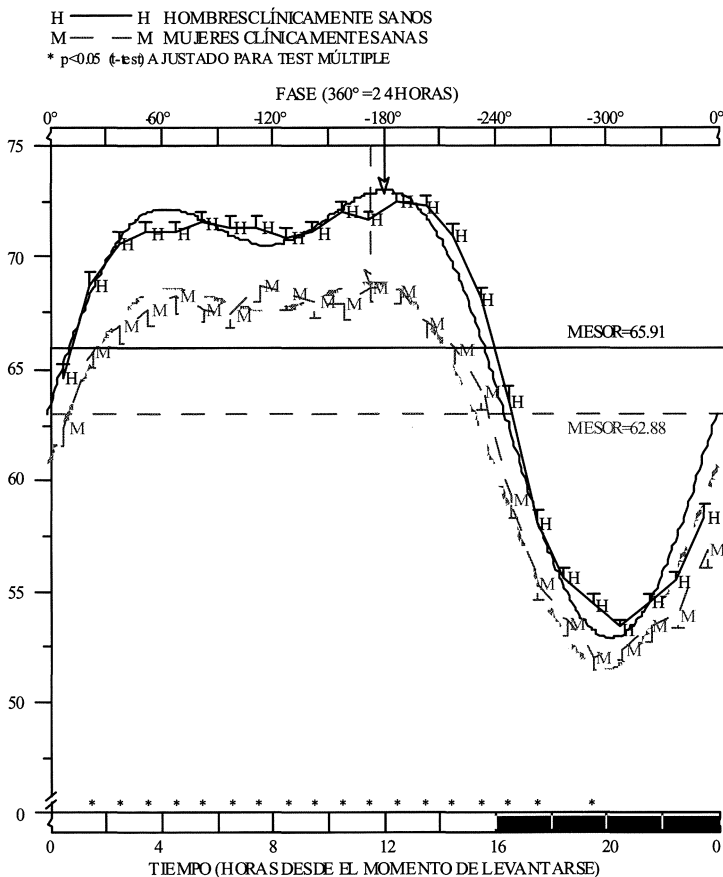
Figura 1. Variación circadiana de la presión arterial sistólica en sujetos clínicamente sanos mostrados mediante monitorización ambulatoria durante 48 horas. El cronograma representa medias horarias y errores estándar de datos muestreados en hombres (línea continua) y mujeres (línea discontinua). La curva no-sinusoidal representada para cada grupo corresponde al mejor modelo ajustado mediante análisis de componentes múltiples poblacional (con los parámetros correspondientes incluidos en la tabla debajo del cronograma). Las flechas desde el eje horizontal superior indican la ortofase circadiana para cada grupo.



RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES PBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24, 0, 12, 0 horas

CLAVE	#nl	p	MESOR	LC.	AMP	OROFASE	BATIFASE
H — H	178	<0.001	8746	(86 9, 880)	11.01	-181°	-304°
M — M	81	<0.001	8159	(80 8, 824)	10.03	-173°	-298°

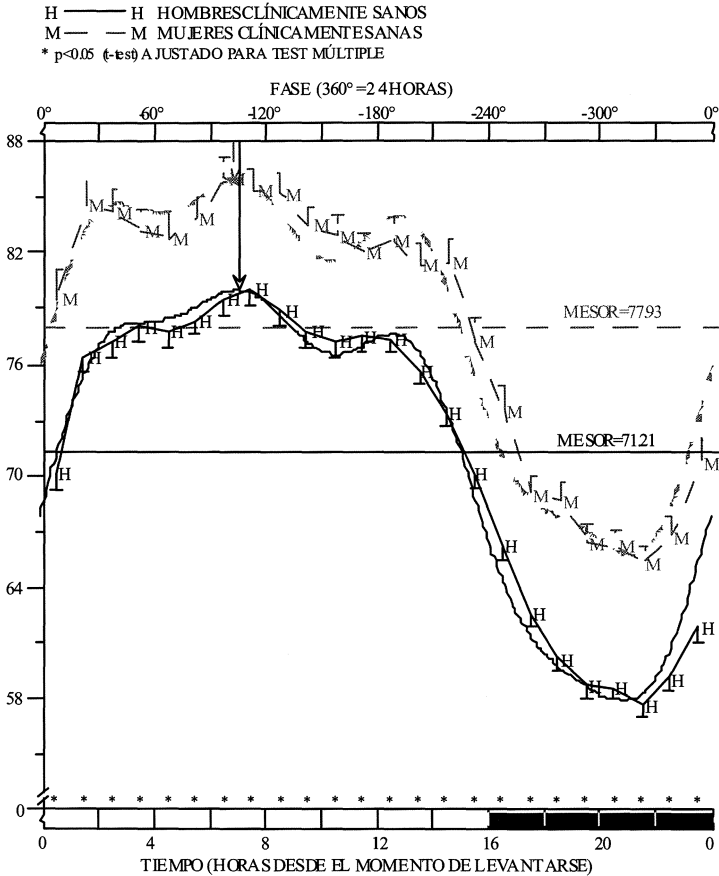
Figura 2. Variación circadiana de la presión arterial media en sujetos clínicamente sanos mostrados mediante monitorización ambulatoria durante 48 horas. El cronograma representa medias horarias y errores estándar de datos muestreados en hombres (línea continua) y mujeres (línea discontinua). La curva no-sinusoidal representada para cada grupo corresponde al mejor modelo ajustado mediante análisis de componentes múltiples poblacional (con los parámetros correspondientes incluidos en la tabla debajo del cronograma). Las flechas desde el eje horizontal superior indican la orto fase circadiana para cada grupo.



RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES PBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24.0, 12.0 horas

CLAVE	#ml.	p	MESOR	I.C.	AMP	OROFASE	BATIFASE
H — H	78	<0.001	6591	(65.4, 66.4)	10.08	-181°	-303°
M - M	81	<0.001	6288	(62.1, 63.7)	8.67	-173°	-299°

Figura 3. Variación circadiana de la presión arterial diastólica en sujetos clínicamente sanos mostrados mediante monitorización ambulatoria durante 48 horas. El cronograma representa medias horarias y errores estándar de datos muestreados en hombres (línea continua) y mujeres (línea discontinua). La curva no-sinusoidal representada para cada grupo corresponde al mejor modelo ajustado mediante análisis de componentes múltiples poblacional (con los parámetros correspondientes incluidos en la tabla debajo del cronograma). Las flechas desde el eje horizontal superior indican la orto fase circadiana para cada grupo.



RITMOMETRÍA DE COMPONENTES MÚLTIPLES POBLACIONALES
COMPONENTES AJUSTADAS: 24, 0, 12, 0 horas

CLAVE	#ml	p	MESOR	IC.	AMP	ORTOFASE	BATEFASE
H ——— H	78	<0.001	71.21	(70.2, 72.2)	11.07	-106°	-313°
M - - - M	84	<0.001	77.93	(76.4, 79.5)	10.08	-104°	-316°

Figura 4. Variación circadiana de la frecuencia cardíaca en sujetos clínicamente sanos mostrados mediante monitorización ambulatoria durante 48 horas. El cronograma representa medias horarias y errores estándar de datos muestreados en hombres (línea continua) y mujeres (línea discontinua). La curva no-sinusoidal representada para cada grupo corresponde al mejor modelo ajustado mediante análisis de componentes múltiples poblacional (con los parámetros correspondientes incluidos en la tabla debajo del cronograma). Las flechas desde el eje horizontal superior indican la orto fase circadiana para cada grupo.

cardiovasculares ($P < 0.001$). La diferencia entre sexos es también estadísticamente significativa en amplitud global (definida como la mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva de componentes múltiples ajustada a los datos por estimación mínimo cuadrática en un periodo fundamental) para la PAS ($P = 0.008$, Figura 1), PAM ($P = 0.024$, Figura 2) y PAD ($P < 0.001$, Figura 3), pero no para la FC ($P = 0.136$, Figura 4). No existen diferencias significativas entre sexos en ortofase (definida como el retardo desde un instante de referencia, aquí la hora de levantarse, hasta el momento en el que aparece el máximo, en un periodo fundamental, de la curva de componentes múltiples ajustada a los datos), ni batifase (definida como el retardo desde un instante de referencia, aquí la hora de levantarse, hasta el momento en el que aparece el mínimo, en un periodo fundamental, de la curva de componentes múltiples ajustada a los datos) para ninguna de las cuatro variables cardiovasculares ($P > 0.100$ en todos los casos).

9.2.5 Intervalos de predicción y tolerancia para la PA y FC.

Los datos oscilométricos sincronizados y depurados fueron también utilizados para el cálculo de intervalos de predicción y tolerancia para la PA y FC. Estos límites se calcularon de forma independiente para hombres y mujeres, en función de las diferencias entre sexos documentadas en las Figuras 1 a 4. A modo de ejemplo ilustrativo, la Figura 5 representa el valor medio, límite inferior y límite superior tanto de un intervalo de predicción del 90% (restringido por las suposiciones de normalidad y simetría) como de un intervalo de tolerancia del 90% (calculado teniendo en cuenta tanto la variabilidad inter-individual como la intra-individual, a

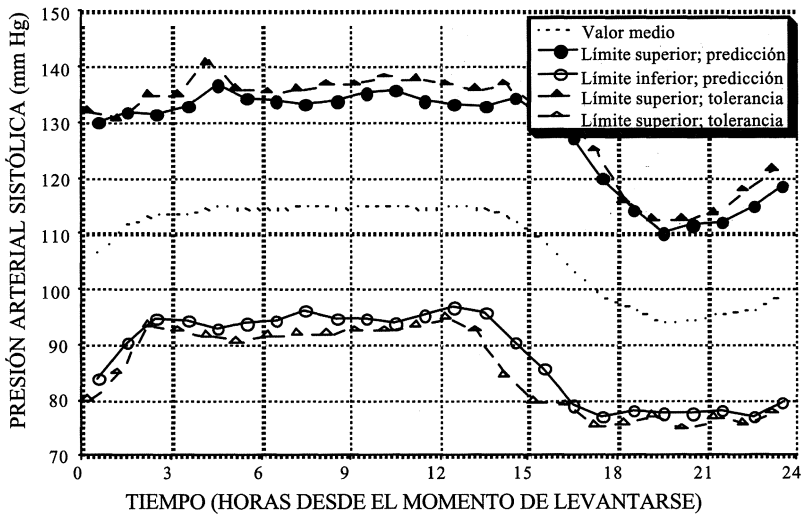
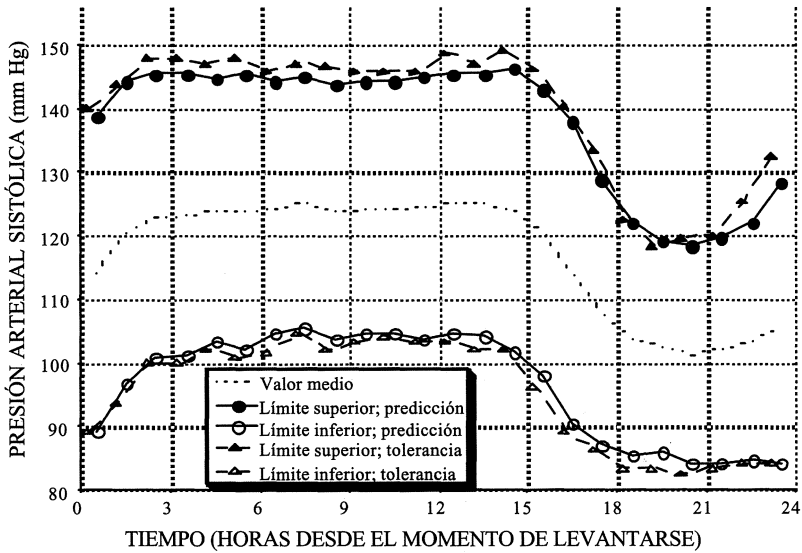


Figura 5. Comparación entre límites de predicción y de tolerancia del 90% calculados en clases horarias teniendo en cuenta tanto la variabilidad intra-individual como la inter-individual para la presión arterial sistólica en hombres (arriba) y mujeres (abajo) clínicamente sanos monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas.

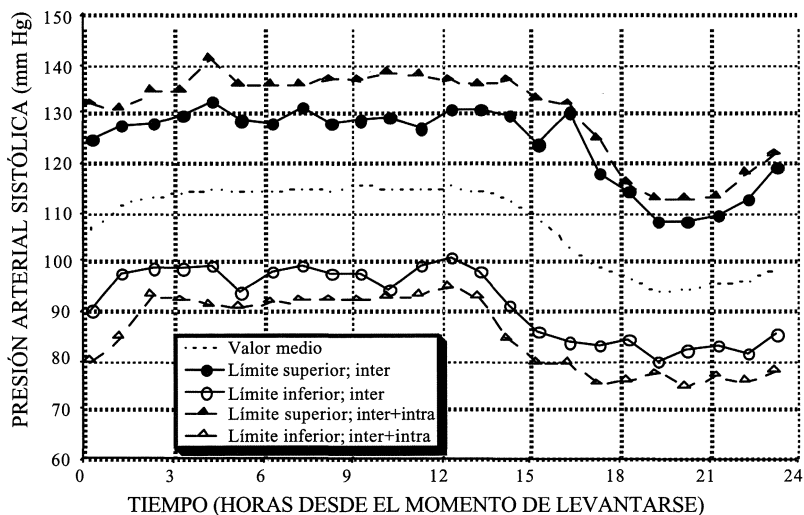
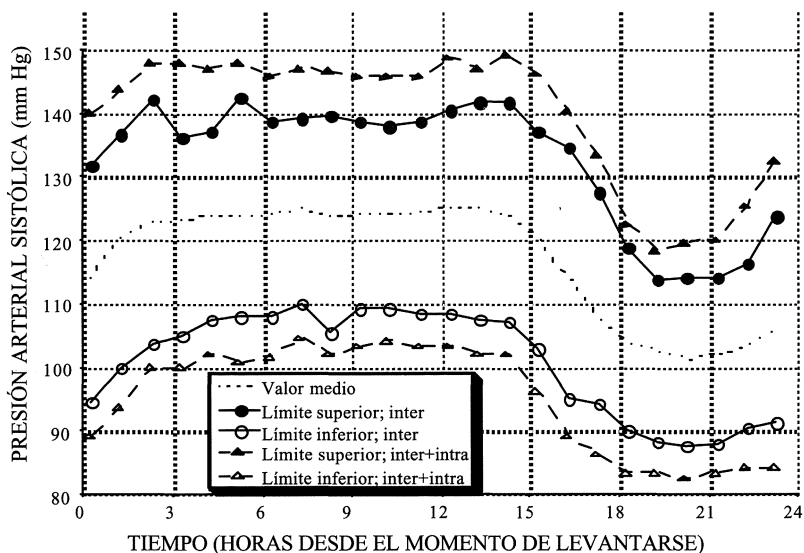


Figura 6. Comparación entre límites de tolerancia del 90% calculados en clases horarias teniendo en cuenta tanto la variabilidad intra-individual como la inter-individual y límites calculados teniendo en cuenta sólo la variabilidad inter-individual para la presión arterial sistólica en hombres (arriba) y mujeres (abajo) clínicamente sanos monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas.

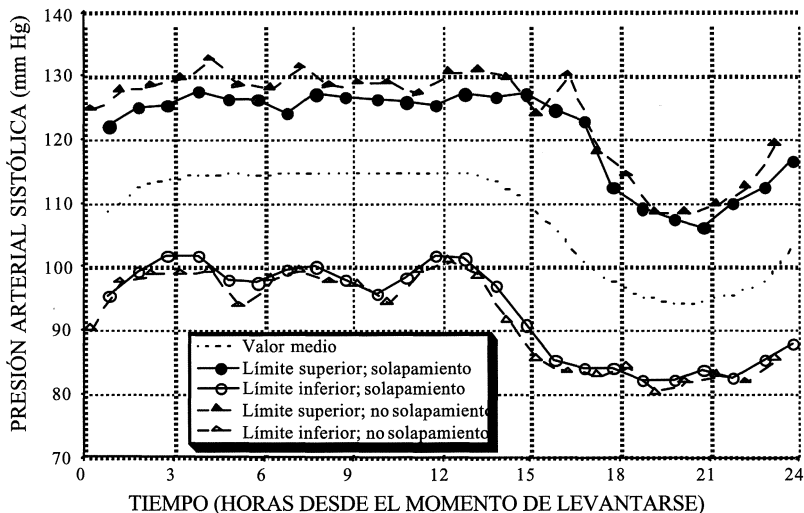
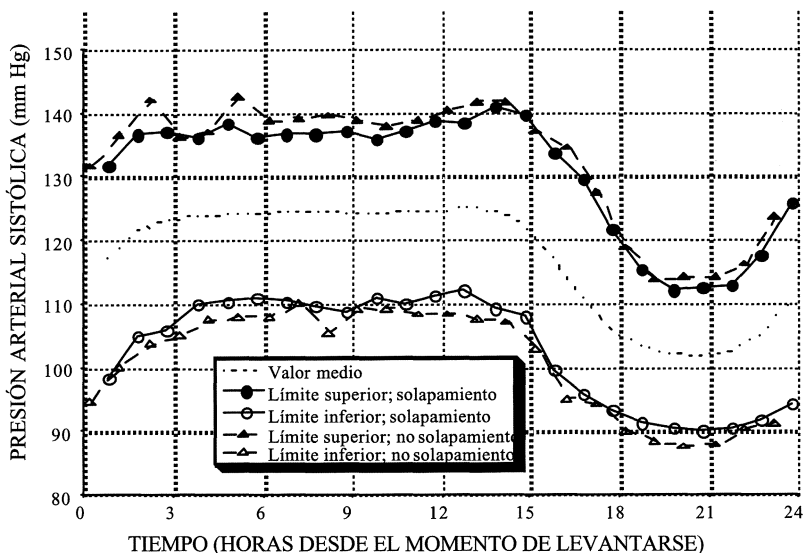


Figura 7. Comparación entre límites de tolerancia del 90% calculados en clases horarias sin solapamiento y límites calculados en clases temporales de 2 horas con 1 hora de solapamiento entre clases temporales consecutivas para la presión arterial sistólica en hombres (arriba) y mujeres (abajo) clínicamente sanos monitorizados ambulatoriamente durante 48 horas.

fin de establecer una comparación apropiada con los límites de predicción) para la variación circadiana de la PAS en hombres (gráfica superior) y mujeres (gráfica inferior) normotensos jóvenes. Ambos límites se obtuvieron para clases temporales horarias. Los intervalos de predicción están centrados alrededor del valor medio de acuerdo con la suposición de simetría. Ambos intervalos (predicción y tolerancia) son similares, en tanto en cuanto los intervalos de predicción y tolerancia tienden a coincidir cuando el tamaño muestral es suficientemente elevado.

Como ya explicamos anteriormente, desde el punto de vista poblacional la variabilidad más importante es la inter-individual. En estos casos, se puede eliminar la variabilidad intra-individual promediando los datos muestreados en el mismo individuo dentro de cada clase temporal. Este procedimiento de suavizado se ilustra para la PAS en la Figura 6, que compara los intervalos de tolerancia calculados para clases temporales horarias teniendo en cuenta tanto la variabilidad inter-individual como la intra-individual, con los intervalos de tolerancia calculados teniendo en cuenta sólo la variabilidad inter-individual. Estos últimos son menos dependientes de valores extremos y outliers que los límites calculados teniendo en cuenta ambas variabilidades (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c, 1997e). Otro procedimiento utilizado para suavizar adicionalmente los intervalos de tolerancia consiste en permitir cierto grado de solapamiento entre clases temporales consecutivas mediante la selección por parte del analista de la distancia entre ellas. Los resultados e este doble procedimiento de suavizado se muestran en la Figura 7, que representa el valor medio, límite inferior y límite superior de intervalos de tolerancia para la PAS calculados teniendo en cuenta sólo la variabilidad inter-individual para clases horarias sin solapamiento y para clases de 2

horas con una hora de solapamiento entre clases temporales consecutivas.

9.2.6 Comentarios sobre límites de predicción y tolerancia.

La utilización de intervalos de tolerancia se propone aquí como sustituto de los intervalos de predicción utilizados previamente (Hermida y cols., 1993; Nelson y cols., 1983) como umbral de referencia para la variabilidad circadiana de la PA. En primer lugar, la utilización práctica de los intervalos de predicción está restringida, como ya indicamos previamente, por las suposiciones de normalidad y simetría (Hermida y cols., 1993, 1997e; Nelson y cols., 1983), generalmente violadas cuando analizamos datos de PA. El método no paramétrico para el cálculo de intervalos de tolerancia descrito previamente (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols. 1997c, 1997e) no realiza estas suposiciones. Además, los intervalos de tolerancia se pueden construir fácilmente cuando sólo se tiene en cuenta la variabilidad inter-individual. Estos límites suavizados suelen ser más estrechos que los habituales límites de predicción y proporcionan, en general, una menor proporción de diagnósticos falso negativos (Hermida, 1999; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols. 1996). Por otra parte, los intervalos de tolerancia suavizados no incrementan el número de diagnósticos falso positivos, puesto que el proceso de suavización necesario sobre la serie temporal de prueba hace que los resultados no estén tan influenciados por la existencia de outliers o valores extremos como en el caso de utilizar como referencia intervalos de predicción (Hermida, 1999; Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols. 1996, 1997d, 1998). Finalmente, el aumento en sensibilidad que se suele perseguir en la mayoría de las

aplicaciones clínicas (reduciendo el número de falso-negativos, incluso al coste de obtener más falso-positivos) se podría obtener fácilmente disminuyendo el porcentaje de la población supuestamente cubierta dentro del intervalo de tolerancia.

Los requerimientos de muestreo también merecen algunos comentarios. Los intervalos de predicción no son generalmente aplicables para diagnóstico cuando se basan en tamaños muestrales reducidos (Hermida y cols., 1993; Nelson y cols., 1983). Cuando se trabaja con tamaños muestrales relativamente pequeños se recomienda la utilización de intervalos de tolerancia no paramétricos (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols. 1997c, 1997e). Se ha demostrado que los intervalos de tolerancia calculados siguiendo el procedimiento aquí descrito son estables, sin cambios relevantes en su anchura en cualquier clase temporal, y proporcionando la cobertura poblacional esperada con tamaños muestrales de aproximadamente 50 series, un número mucho menor que el necesario para el cálculo de intervalos de predicción estables (Hermida y cols., 1993). Otras ventajas adicionales de los límites de tolerancia suavizados representados en la Figura 7 con respecto a otros intervalos de tolerancia o predicción han sido documentadas previamente (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols. 1997c, 1997e).

9.3 DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y PREECLAMPSIA.

9.3.1 Sujetos.

En este estudio prospectivo hemos evaluado un total de 202 gestantes (126 primíparas y 76 multíparas). De ellas, 124 (81 primíparas) fueron clínicamente sanas; 55 mujeres (33 primíparas) desarrollaron hipertensión gestacional, diagnosticada en función de la clasificación aprobada por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Davey y MacGillivray, 1988). De acuerdo a esta clasificación, basada en medidas clínicas convencionales de PA, la hipertensión se define como un valor de PAD de al menos 110 mmHg o dos lecturas consecutivas de PAD de al menos 90 mmHg con no menos de 4 horas de diferencia entre ellas. Siguiendo esta misma clasificación, la proteinuria se define como un valor mayor o igual a 300 mg de proteínas totales en 24 horas de recogida de orina o, si ésto no es posible, 1+ en un dipstick de proteinuria en dos ocasiones consecutivas con no menos de 4 horas de diferencia entre ellas y en ausencia de infección. La hipertensión gestacional se define así como hipertensión desarrollada después de las 20 semanas de gestación (incluyendo el puerperio) en una gestante previamente normotensa y sin proteinuria. Las restantes 23 mujeres (12 primíparas) tuvieron un diagnóstico de preeclampsia al final del embarazo, definida como hipertensión gestacional en combinación con proteinuria desarrollada después de las 20 semanas de gestación (incluyendo el puerperio) en una gestante previamente normotensa y sin proteinuria.

Todas las mujeres recibieron cuidados obstétricos en el Servicio de Fisiopatología Obstétrica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Las razones para recibir cuidados médicos en esta unidad incluyen, entre otras, historia familiar o personal de hipertensión gestacional; preeclampsia; hipertensión crónica; enfermedad cardiovascular, endocrina o metabólica; o una historia personal de aborto espontáneo, embarazo múltiple, obesidad, y embarazo nulíparo con menos de 18 años o más de 35. Los criterios de inclusión fueron la ausencia de cualquier condición que requiriese la utilización de medicación antihipertensiva, edad (18 a 40 años), y edad gestacional (menos de 16 semanas en el momento de inclusión). Los motivos de exclusión fueron, entre otros, embarazo múltiple, hipertensión crónica, enfermedad renal o hepática crónica, cualquier enfermedad que requiriese medicación antiinflamatoria, diabetes o cualquier otra enfermedad endocrina como, por ejemplo, hipertiroidismo, así como la imposibilidad de tolerar la utilización de un monitor ambulatorio de PA. Las voluntarias que proporcionaron menos de cuatro series de PA fueron eliminadas de este estudio. Este estudio fue aprobado por la Comisión de Bioética y de Estudios Clínicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago así como por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. Todas las voluntarias firmaron hojas de consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

De forma adicional utilizamos información monitorizada en 189 gestantes normotensas, voluntarias de un estudio retrospectivo previo de las variaciones de la PA en el embarazo (Hermida y cols., 1997a, 1997b, 1997c, 1997d). El número total de series de PA obtenidas de las mujeres investigadas en ese estudio retrospectivo previo fue de 497. Los datos de esta población de referencia independiente fueron utilizados para establecer

intervalos de tolerancia para la variabilidad circadiana de la PA en función del trimestre de gestación (Hermida y cols., 1997c). Estos intervalos de tolerancia fueron luego utilizados como umbral de referencia en el cálculo del HBI y PTE para cada una de las series muestreadas en la población de prueba dentro del estudio prospectivo.

9.3.2 Monitorización de PA.

La PAS, PAM, PAD y FC de cada voluntaria fueron monitorizadas automáticamente cada media hora en el día (de 09:00 a 22:00 horas) y cada hora en la noche durante 48 horas con un dispositivo portátil Colin ABPM-630 (San Antonio, Texas) en el momento de su inclusión en el estudio, y luego cada cuatro semanas hasta el momento del parto. Las series de PA fueron eliminadas del análisis si mostraban un horario de actividad y descanso irregular durante los días de MAPA, un muestreo irregular con períodos de más de tres horas sin medidas, o un periodo de descanso nocturno inferior a seis horas o superior a doce horas. El número total de series de PA obtenidas de las 202 mujeres investigadas que cumplieron con todos estos requerimientos establecidos a priori fue de 1494.

Las voluntarias mantuvieron su rutina habitual de actividad diurna (~09:00 a las ~24:00 horas para la mayoría de los sujetos) y descanso nocturno durante los días de MAPA, siguiendo condiciones de vida rutinaria con restricciones mínimas. En concreto, se les pidió que mantuvieran un horario de actividad y descanso similar durante los dos días de monitorización y que evitasen la utilización de medicación durante la

duración del estudio. Otros aspectos de la MAPA fueron similares a los ya descritos para los voluntarios clínicamente sanos en la sección 2.2.

Todos los temas relacionados con la MAPA, incluyendo la preparación de los monitores, explicación individualizada de su utilización a cada paciente, y procesado de la información muestreada en cada paciente después de cada sesión de MAPA, estuvieron siempre a cargo del mismo miembro del equipo de investigación en una habitación de la unidad de alto riesgo. Las consultas obstétricas convencionales fueron realizadas por otros miembros del equipo de investigación en diferentes habitaciones de la unidad. El diagnóstico de hipertensión gestacional o preeclampsia, siguiendo los criterios definidos anteriormente, se basó en la información recogida durante la valoración obstétrica convencional así como en los análisis rutinarios de orina. La información recogida durante estas consultas convencionales y la información procedente de la MAPA se guardaron en carpetas diferentes para cada voluntaria. La comparación de la información recogida en ambas carpetas se realizó después del parto de cada gestante, cuando ya se había efectuado el diagnóstico final del embarazo (normotensión, hipertensión gestacional, o preeclampsia). La información obtenida de la MAPA se mantuvo confidencial tanto para la paciente como para el obstetra encargado de sus consultas rutinarias. Este procedimiento ciego permitió la comparación entre el momento de la gestación en el que se efectuó el diagnóstico basado en las pruebas convencionales y el momento en el que se obtuvo el diagnóstico en base al cálculo del HBI a partir de los datos obtenidos mediante MAPA.

9.3.3 Métodos estadísticos.

Las medidas oscilométricas de cada serie de PA fueron primero sincronizadas de acuerdo con el ciclo de actividad y descanso de cada gestante. La misma sincronización se realizó previamente a los datos muestreados en el grupo de gestantes normotensas de referencia. Esta aproximación permite la comparación apropiada del perfil de PA de una paciente dada con los límites de tolerancia reduciendo la probabilidad de excesos espúreos de PA debidos a diferencias en los ciclos de actividad y descanso entre los diferentes individuos (Hermida y cols., 1996). Después de la sincronización, los valores de PA fueron editados siguiendo criterios habituales para la eliminación de valores anómalos (outliers) y errores de medida (Cornélissen, 1987; Staessen y cols., 1991). Los datos restantes fueron analizados en un ordenador Power Macintosh G3 mediante la utilización de Chronolab (Mojón y cols., 1992), un paquete software para procesado de series temporales biológicas mediante estimación lineal y no lineal por mínimos cuadrados. Los datos sincronizados y depurados de las 189 gestantes de referencia fueron utilizados para establecer intervalos de tolerancia, para su utilización posterior en el cálculo del HBI en la población de prueba. Estos límites se calcularon en función del trimestre de gestación, en concordancia con las tendencias predecibles de la PA a lo largo del embarazo documentadas previamente (Ayala y cols., 1997b; Hermida y cols., 1997a). Los resultados presentados aquí se basan en la utilización de intervalos de tolerancia suavizados obtenidos teniendo en cuenta sólo la varianza inter-individual y determinados para clases temporales de dos horas con una hora de solapamiento entre clases temporales consecutivas. Una vez obtenidos los intervalos de tolerancia, tanto el PTE como el HBI de cada paciente se pueden calcular

mediante integración numérica. Los detalles del procedimiento matemático para el cálculo de estos parámetros han sido también descritos ampliamente (Hermida y cols., 1996, 1997c). Los resultados referentes al diagnóstico precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia con el tolerance-hyperbaric test fueron comparados con los obtenidos por la práctica obstétrica convencional (incluyendo visitas rutinarias, medidas casuales de PA y análisis rutinarios de sangre y orina), por el cálculo de la carga de presión (definida como el porcentaje de valores de PA por encima de 140/110/90 mm Hg para la PAS/PAM/PAD durante las horas de actividad, ó 120/95/80 mm Hg durante las horas de descanso nocturno), y por la utilización de las medias diaria (24 horas) y nocturna de la PA. La sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de hipertensión gestacional y preeclampsia de los parámetros extraídos de la MAPA, incluyendo el HBI y el PTE, fueron calculadas para cada trimestre de embarazo mediante la comparación de las distribuciones del correspondiente parámetro obtenidas para las gestantes sanas y con complicaciones hipertensivas, sin asumir a priori ningún valor umbral del parámetro para diagnóstico de hipertensión gestacional. La sensibilidad se define como la probabilidad de que el test clínico sea positivo cuando la persona estudiada tiene la enfermedad (esto es, la proporción de sujetos enfermos identificados como tales por el test clínico). La especificidad se define como la probabilidad de que el test clínico sea negativo cuando el sujeto no tiene la enfermedad (esto es, la proporción de sujetos sanos identificados como tales por el test clínico). Además se calcularon los valores predictivos positivo y negativo (proporción de sujetos con un test positivo que realmente están enfermos, y proporción de sujetos con un test negativo que realmente están sanos, respectivamente), así como el ries-

go relativo, definido como la proporción de sujetos con un test positivo que realmente están enfermos dividida entre la proporción de sujetos con un test negativo que realmente están enfermos. Un buen test clínico debería tener valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo próximos a 100, mientras que el riesgo relativo debe ser marcadamente superior a 1. Si el riesgo relativo es, por ejemplo, 10, las personas con un test positivo tienen 10 veces más probabilidades de tener la enfermedad que las personas con un test negativo (Rosner, 1986).

9.3.4 Resultados.

Para todos los parámetros incluidos en la Tabla 1, la sensibilidad corresponde al mayor valor posible suponiendo la existencia de una especificidad máxima del 100%. Por su parte, los valores de especificidad se calcularon como los máximos posibles suponiendo una sensibilidad del 100%. Los resultados de la Tabla 1 indican que ninguna mujer que desarrolló complicaciones hipertensivas en el embarazo fue identificada como tal siguiendo criterios convencionales durante el primer trimestre de gestación. Durante el segundo trimestre (hasta la semana 27 inclusive), sólo el 2.4% de las consultas convencionales confirmó la existencia de hipertensión gestacional. Durante el tercer trimestre, la sensibilidad de las pruebas convencionales aumentó hasta el 25%, un valor incrementado artificialmente puesto que incluye los diagnósticos de preeclampsia obtenidos al final del embarazo sobre la base de los análisis de orina que confirmaron la existencia de proteinuria. La especificidad de las pruebas convencionales fue siempre muy alta, principalmente porque ninguna

gestante clínicamente sana, ni la mayoría de las que desarrollaron complicaciones hipertensivas, tiene valores casuales de PA por encima de 140/90 mmHg para la PAS/PAD, como se documentó previamente tanto retrospectiva como prospectivamente (Ayala y cols., 1997a; Hermida y cols., 1997b). Cuando el diagnóstico se basó en el cálculo del máximo HBI (máximo de los valores obtenidos para la PAS, PAM y PAD, respectivamente), los resultados en la Tabla 1 indican una sensibilidad del 94% durante el primer trimestre de embarazo, valor que incluso aumenta con la edad gestacional. La especificidad fue también muy alta, confirmando las características de los intervalos de tolerancia suavizados previamente documentadas (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1996, 1997c, 1997e). El valor predictivo positivo de la nueva prueba diagnóstica basada en el máximo HBI fue del 100% en todos los trimestres, mientras que el valor predictivo negativo nunca fue inferior al 97%. El riesgo relativo aumentó con la edad gestacional, alcanzando un valor ya muy alto en el primer trimestre de embarazo. De acuerdo con los resultados obtenidos, una gestante con un HBI por encima del umbral aquí corroborado para diagnóstico (15 mmHgXhora) antes de finalizar el primer trimestre de gestación (semana 14) tiene 44 veces más riesgo de desarrollar complicaciones hipertensivas a lo largo de su embarazo que cualquier otra gestante con un HBI máximo por debajo de ese umbral de diagnóstico. Estos resultados corroboran los obtenidos previamente en estudios tanto retrospectivos (Hermida y cols., 1997d) como prospectivos (Hermida y cols., 1998) sobre la utilización de este tolerance-hyperbaric test para la identificación precoz de complicaciones hipertensivas en el embarazo.

	1° trimestre	2° trimestre	3° trimestre
Práctica convencional			
Sensibilidad	0	2.36	24.80
Especificidad	100	99.21	97.39
Valor predictivo positivo	---	62.50	84.72
Valor predictivo negativo	72.57	64.43	68.91
Riesgo relativo	---	1.76	2.72
Máximo HBI			
Sensibilidad	93.85	98.11	99.19
Especificidad	100	100	100
Valor predictivo positivo	100	100	100
Valor predictivo negativo	97.73	98.95	99.53
Riesgo relativo	44.00	95.50	211.50
Carga de PA			
Sensibilidad	56.92	55.19	70.33
Especificidad	76.16	82.54	73.16
Valor predictivo positivo	47.44	63.93	60.49
Valor predictivo negativo	82.39	76.66	80.84
Riesgo relativo	2.69	2.74	3.16
Casos-Normotensión	172 (92)	378 (124)	421 (116)
Casos-Hipertensión	65 (49)	212 (76)	246 (74)

Tabla 1. Diagnóstico de hipertensión gestacional basado en la práctica clínica convencional, el índice hiperbárico máximo, la carga de presión arterial (PA), la media diaria y la media nocturna de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en gestantes monitorizadas ambulatoriamente a lo largo de su gestación *

* **HBI:** índice hiperbárico, área de exceso de PA (calculada mediante integración numérica) por encima de un umbral dado, aquí el límite superior de un intervalo de tolerancia calculado para cada trimestre de gestación a partir de datos muestreados mediante monitorización ambulatoria de 48 horas en una población de referencia constituida por 189 gestantes normotensas. **Máximo HBI:** máximo de tres valores, los obtenidos para la PAS, PA media (PAM) y PAD, respectivamente, para cada perfil individual de PA. **Carga de PA:** porcentaje de valores de PA por encima de 140/110/90 mmHg para la PAS/PAM/PAD durante las horas de actividad, ó 120/95/80 mmHg durante las horas de descanso. **Casos** indica el número total de series de PA obtenidas en cada trimestre de gestación a partir del número de gestantes (bien normoten-

sas o con diagnóstico final de hipertensión gestacional o preeclampsia) dado entre paréntesis.

	1º trimestre	2º trimestre	3º trimestre
Media diaria, PAS			
Sensibilidad	73.85	75.00	84.15
Especificidad	33.72	47.35	63.89
Valor predictivo positivo	29.63	44.41	57.66
Valor predictivo negativo	77.33	77.16	87.34
Riesgo relativo	1.31	1.94	4.55
Media diaria, PAD			
Sensibilidad	61.54	51.87	55.69
Especificidad	11.63	16.40	15.68
Valor predictivo positivo	20.83	25.82	27.85
Valor predictivo negativo	44.44	37.80	37.71
Riesgo relativo	0.38	0.42	0.45
Media nocturna, PAS			
Sensibilidad	44.62	40.57	63.01
Especificidad	1.74	12.70	4.99
Valor predictivo positivo	14.65	20.67	27.93
Valor predictivo negativo	7.69	27.59	18.75
Riesgo relativo	0.16	0.29	0.95
Media nocturna, PAD			
Sensibilidad	38.46	32.08	38.21
Especificidad	2.33	8.20	3.80
Valor predictivo positivo	12.95	16.39	18.84
Valor predictivo negativo	9.09	17.71	9.52
Riesgo relativo	0.14	0.20	0.21
Casos-Normotensión	172 (92)	378 (124)	421 (116)
Casos-Hipertensión	65 (49)	212 (76)	246 (74)

Tabla 1 (Continuación). Diagnóstico de hipertensión gestacional basado en la práctica clínica convencional, el índice hiperbárico máximo, la carga de presión arterial (PA), la media diaria y la media nocturna de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en gestantes monitorizadas ambulatoriamente a lo largo de su gestación *

* **Casos** indica el número total de series de PA obtenidas en cada trimestre de gestación a partir del número de gestantes (bien normotensas o con diagnóstico final de hipertensión gestacional o preeclampsia) dado entre paréntesis.

Los resultados de la Tabla 1 indican además, en comparación con el máximo HBI, menor sensibilidad y especificidad de otros parámetros también calculados a partir de los datos de MAPA. Los resultados indican un aumento de sensibilidad derivada de la utilización de la carga de presión o valores medios de PA con respecto a los valores obtenidos a partir de medidas casuales de PA muestreadas durante las horas habituales de consulta clínica (Ayala y cols., 1997a; Hermida y cols., 1997b). Los peores resultados se obtuvieron de forma consistente para la media nocturna de la PA, especialmente para la PAD. Para la totalidad de parámetros estudiados, el riesgo relativo aumenta con la edad gestacional. En tercer trimestre, los mejores resultados se obtuvieron para la media diaria de la PAS, con un riesgo relativo próximo a 5 y valores de sensibilidad y especificidad de 84% y 65%, respectivamente.

9.4 DISCUSIÓN

La utilización de los nuevos parámetros extraídos de la MAPA definidos aquí ha sido propuesta para mejorar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de hipertensión y en la evaluación de la respuesta de un paciente al tratamiento frente a la utilización exclusiva de los propios valores de PA o de parámetros rítmicos derivados de ellos (Halberg y cols., 1984a, 1990a; Hermida y cols., 1996). Esta proposición se extiende aquí para el avance en la identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia. Aparte del HBI y PTE utilizados aquí, se han definido y utilizado previamente otros parámetros. En 1988, la Clínica Mayo sugirió la utilización de la carga de PA (Zachariah y cols., 1988a, 1991), definida como el porcentaje de valores de PA por encima de un umbral cons-

tante, y que es similar al PTE definido aquí pero con la marcada diferencia de que este último se calcula con respecto a un umbral de referencia dinámico y por ello variable en el tiempo. Más recientemente y en el contexto de la MAPA se sugirió la utilización de la cantidad de exceso, aunque determinada a partir de límites fijos arbitrarios de 140/90 mmHg (Zachariah y cols., 1986) o con respecto a medias calculadas para el día y la noche (White, 1991a, 1991b). El HBI, sin embargo, representa una mejor y más apropiada determinación del verdadero exceso o carga de PA que la definición de “carga” utilizada en la mayoría de los trabajos sobre MAPA. Las ventajas del HBI y PTE frente a todos estos otros parámetros ya han sido claramente documentadas (Hermida, 1998, 1999; Hermida y Ayala, 1998; Hermida y cols., 1996, 1997d, 1998; Zachariah y cols., 1990), y también corroboradas por los resultados del presente estudio (Tabla 1). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y riesgo relativo de la prueba diagnóstica basada en el máximo HBI son marcadamente superiores a los obtenidos en base a medidas casuales de PA (Ayala y cols., 1997a; Hermida y cols., 1997b) o en base a cualquier otro parámetro extraído de la serie de PA, incluyendo el MESOR circadiano, la media aritmética, la media nocturna, o la carga de PA (Hermida, 1998, 1999; Hermida y Ayala, 1997; Hermida y cols., 1997b, 1997d, 1998).

El test predictivo ideal debería ser fácil de realizar en las primeras semanas de embarazo, reproducible, no invasivo, con alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo (Dekker y Sibai, 1991). La prueba descrita aquí es no invasiva puesto que se basa en MAPA de 48 horas (en lugar del periodo de observación de 24 horas más frecuentemente utilizado hasta ahora tanto dentro como fuera del embarazo (Halligan y cols., 1995; Za-

chariah y cols., 1990). Las ventajas de la monitorización durante 48 horas ya han sido claramente establecidas (Cornélissen, 1987; Hermida, 1999; Hermida y cols., 1996, 1997d, 1998). Los requerimientos de muestreo no son muy elevados. Los resultados descritos en la Tabla 1 se obtuvieron con series de PA monitorizadas a intervalos de entre media y una hora, sin aparente pérdida de sensibilidad y especificidad. En general se asume un requerimiento de muestreo cada 15 minutos durante 24 horas (Halligan y cols., 1995), pero la disminución en la frecuencia de muestreo aumenta la conformidad y aceptabilidad del paciente. La monitorización durante 48 en lugar de 24 horas permite, por lo demás, obtener series de PA de aproximadamente el mismo número de datos que las obtenidas a intervalos menores durante un solo día. Los requerimientos de muestreo para el cálculo de intervalos de tolerancia estables como umbral de referencia son también reducidos, como ya se estableció con anterioridad (Hermida y Fernández, 1996; Hermida y cols., 1997c). La estimación de estos intervalos de tolerancia a partir de datos de una población de referencia y el cálculo automático de los índices de exceso de PA están incluidos en el sistema computacional que incorpora el tolerance-hyperbaric test para la identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia (Hermida y cols., 1996, 1997c). Además, la nueva prueba de diagnóstico tiene, como se deriva de la Tabla 1, alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo incluso en el primer trimestre de gestación. Por último, la prueba es reproducible, como lo indica el hecho de que los resultados incluidos en la Tabla 1 son completamente equivalentes a los obtenidos previamente en estudios tanto retrospectivos (Hermida y cols., 1997d) como prospectivos (hermida y cols., 1998). En resumen, el tolerance-hyperbaric test, ahora validado prospectivamente, representa

una prueba reproducible, no invasiva y de alta sensibilidad para la identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia.

Las limitaciones de esta prueba surgen del hecho de que la instrumentación para MAPA, aunque avanzada, no es perfecta y es, además, todavía demasiado costosa. La tolerancia de las pacientes a la MAPA ha sido también elemento de discusión como posible limitación de esta técnica en obstetricia. Aunque la conformidad con la prueba es generalmente muy alta (Halligan y cols., 1995; Hermida y cols., 1997a), la aceptabilidad por parte del paciente tiende a ser menor (Halligan y cols., 1995). La MAPA induce sólo ligeras alteraciones del sueño (Degaute y cols., 1992). Sin embargo, muchas gestantes reportan que su ciclo de descanso se altera con la MAPA (Halligan y cols., 1995), situación mucho más frecuente a medida que avanza la gestación. La reducción de la frecuencia de muestreo mejora la aceptabilidad y reduce las alteraciones del sueño (Hermida y cols., 1997d, 1998), sin disminuir la sensibilidad y especificidad del tolerance-hyperbaric test, como muestran los resultados de la Tabla 1. Estas desventajas de la MAPA podrían todavía limitar la utilización de la técnica para la valoración rutinaria en el embarazo. Sin embargo, los resultados mostrados aquí indican que la MAPA es altamente efectiva y rentable para la valoración de gestantes de alto riesgo. En ellas, la MAPA durante la gestación, comenzando preferentemente en el momento de la primera visita obstétrica después de la confirmación de embarazo, proporciona parámetros de alta sensibilidad para la identificación precoz de riesgo que pueden también servir de guía en el establecimiento de medidas profilácticas (Hermida y Ayala, 1998; Hermida y cols. 1997g, 1999).

9.5 RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con subvención de la Xunta de Galicia (XUGA-32202B97 y PGIDT99-PXI-32202B); Dirección General de Enseñanza Superior, DGES (PM98-0106); Química Farmacéutica Bayer S.A.; y Vicerrectorado de Investigación, Universidad de Vigo.

9.6 BIBLIOGRAFIA

Association for the Advancement of Medical Instrumentation (1987): American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers. AAMI, Washington DC.

Atkinson G, Witte K, Nold G, Sasse U, Lemmer B (1994): Effects of age on circadian blood pressure and heart rate rhythms in patients with primary hypertension. *Chronobiol Int* 11:35-44.

Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Iglesias M (1997a): Circadian blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 30:603-610.

Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Uceda R, Iglesias M (1997b): Blood pressure variability during gestation in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension* 30:611-618.

Beilin LJ, Deacon J, Michael CA, Vandongen R, Lalor CM, Barden AE, Davidson L (1982): Circadian rhythms of blood pressure and pressor hormones in normal and hypertensive pregnancy. *Clin exp Pharmacol Physiol* 9:321-326.

- Bingham C, Arbogast B, Cornélissen G, Lee JK, Halberg F (1982): Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* 9:397-439.
- Chesley LC, Sibai BM (1988): Clinical significance of elevated mean arterial pressure in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 159:275-279.
- Cornélissen G (1987): Instrumentation and data analysis methods needed for blood pressure monitoring in chronobiology. In: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF (eds.): *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering*. Martinus Nijhoff, Dordrecht, The Netherlands. NATO ASI Series No 120, pp 241-261.
- Cornélissen G, Haus E, Halberg F (1992): Chronobiologic blood pressure assessment from womb to tomb. In: Touitou Y, Haus E (eds): *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, pp 428-452.
- Davey DA, MacGillivray I (1988): The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:892-898.
- Degaute JP, Van de Borne P, Kerkhofs M, Dramaix M, Linkowski P (1992): Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep?. *J Hypertens* 10:879-885.
- Dekker GA, Sibai BM (1991): Early detection of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 165:160-172.
- Dybkaer R, Gräsbeck R (1973): Theory of reference values. *Scand J clin Lab Invest* 32:1.

Efron B (1982): *The jackknife, the bootstrap and other resampling plans*. Philadelphia, Pennsylvania: SIAM. p 92.

Efron E, Tibshirani RJ (1993): *An introduction to bootstrap*. Chapman and Hall, New York.

Fernández JR (1995): Nonparametric method for comparison of parameters from rhythmometrics models with multiple components. *Biol Rhythm Res* 26:387.

Fernández JR, Hermida RC (1998): Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int* 15:191-204.

Greer IA (1993): Ambulatory blood pressure in pregnancy: measurements and machines. *Br J Obstet Gynaecol* 100:887-889.

Halberg F, Ahlgren A, Haus E (1984a): Circadian systolic and diastolic hyperbaric indices of high school and college students. *Chronobiologia* 11:299-309.

Halberg F, Drayer JIM, Cornélissen G, Weber MA (1984b): Cardiovascular reference data base for recognizing circadian mesor- and amplitude-hypertension in apparently healthy men. *Chronobiologia* 11:275-298.

Halberg F, Cornélissen G, Jinyi W, Zachariah PK (1989): Chronopharmacologic individualized and group assessment of outcomes in antihypertensive drug trials. *Proc 2nd Ann IEEE Symp Computer-Based Medical Systems*. Minneapolis, MN, June 26-27, pp 253-259.

Halberg F, Bakken E, Cornélissen G, Halberg J, Halberg E, Jinyi W, Sánchez S, Delmore P, Tarquini B (1990a): Chronobiologic blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron. In: Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L (eds.): *Blood Pressure Measurements*. Steinkopff Verlag Darmstadt, pp 297-326.

Halberg E, Delmore P, Finch M, Cornélissen G, Halberg F (1990b): Chronobiologic assessment of deviant human blood pressure: An invitation for improvements. In: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ (eds.): *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A*. Wiley-Liss, New York, pp 305-318.

Halligan A, Shennan A, Thurston H, De Swiet M, Taylor D (1995): Ambulatory blood pressure measurement in pregnancy: the current state of the art. *Hypertens Pregnancy* 14:1-16.

Hermida RC (1987): Chronobiologic data analysis systems with emphasis in chronotherapeutic marker rhythmometry and chronoepidemiologic risk assessment. In: Scheving LE, Halberg F, Ehret CF (eds.): *Chronobiotechnology and Chronobiological Engineering*. Martinus Nijhoff, Dordrecht, The Netherlands. NATO ASI Series No 120, pp 88-119.

Hermida RC (1994): Assessment of hypertension based on chronoengineering. *Front Med Biol Eng* 6:103-116.

Hermida RC (1998): Identificación precoz de hipertensión gestacional y preeclampsia. *Iberoamerican J Hypertens* 3:371-377.

Hermida RC (1999): Time-qualified reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 4:137-147.

Hermida RC, Ayala DE (1997): Diagnosing gestational hypertension and preeclampsia with the 24-hour mean of blood pressure. *Hypertension* 30:1531-1537.

Hermida RC, Ayala DE (1988): Early identification and prophylaxis of gestational hypertension and preeclampsia. In: Touitou I (ed.): *Biological Clocks. Mechanisms and Applications*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands, pp 525-532.

Hermida RC, Fernández JR (1996): Computation of time-specified tolerance intervals for ambulatorily monitored blood pressure. *Biomed Instrum Technol* 30:257-266.

Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A (1993): Time-specified reference limits for ambulatorily monitored blood pressure in clinical health. *Biomed Instrum Technol* 27:235-243.

Hermida RC, Mojón A, Fernández JR, Ayala DE (1996): Computer-based medical system for the computation of blood pressure excess in the diagnosis of hypertension. *Biomed Instrum Technol* 30:267-283.

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M (1997a): High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. I. Predictable variability of cardiovascular characteristics during gestation in healthy and hypertensive pregnant women. *J Perinat Med* 25:101-109.

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M (1997b): High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. II. Circadian blood pressure variability in healthy and hypertensive pregnant women. *J Perinat Med* 25:153-167.

Hermida RC, Fernández JR, Mojón A (1997c): High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. III. Computation of time-specified tolerance intervals as reference for blood pressure excess in the diagnosis of gestational hypertension. *J Perinat Med* 25:237-253.

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M (1997d): High sensitivity test for the early diagnosis of gestational hypertension and preeclampsia. IV. Early detection of gestational hypertension and preeclampsia by the computation of a hyperbaric index. *J Perinat Med* 25:254-273.

Hermida RC, Fernández JR, Alonso I, Ayala DE, García L (1997e): Computation of time-specified tolerance intervals for hybrid time series with nonequidistant sampling, illustrated for plasma growth hormone. *Chronobiol Int* 14:409-425.

Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M (1997f): Influence of aspirin usage on blood pressure. Dose and administration-time dependencies. *Chronobiol Int* 14:619-637.

Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojón A, Silva I, Ucieda R, Fernández JR (1997g): Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension* 30:589-595.

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, Iglesias M (1998): Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 31:83-89.

Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Silva I, Uceda R, Codesido J, Iglesias M (1999): Administration time-dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension* 34:1016-1023.

Higgins JR, Walshe JJ, Halligan A, O'Brien E, Conroy R, Darling MRN (1997): Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae?. *Br J Obstet Gynaecol* 104:356-362.

Kyle PM, Clark SJ, Buckley D, Kissane J, Coats AJS, De Swiet M, Redman CWG (1993): Second trimester ambulatory blood pressure in nulliparous pregnancy: a useful screening test for pre-eclampsia?. *Br J Obstet Gynaecol* 100:914-919.

Lemmer B (1992): Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. In: Touitou Y, Haus E (eds.): *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer-Verlag, Berlin, pp 418-427.

Litter WA (1979): Sleep and blood pressure: further observations. *Am Heart J* 97:35-37.

Mann S, Millar Craig NW, Raftery EB (1985): Superiority of 24-hour measurement of blood pressure over clinic values in determining prognosis in hypertension. *Clin Exp Hypertens (A)* 7:279-281.

Mitchell RH, Ruff SC (1979): Computer-aided study of circadian variation of blood pressure in pregnancy. *Irish J Med Sci* 148:113.

Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H (1988): Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 158:393-399.

Mojón A, Fernández JR, Hermida RC (1992): Chronolab: An interactive software package for chronobiologic time series analysis written for the Macintosh™ computer. *Chronobiol Int* 9:403-412.

Murnaghan GA (1976): Hypertension in pregnancy. *Postgrad Med J* 52 (Suppl. 7):123-196.

National High Blood Pressure Education Program Working Group (1990): Report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 163:1691-1712.

Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F (1979): Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia* 6:305-323.

Nelson W, Cornélissen G, Hinkley D, Bingham C, Halberg F (1983): Construction of rhythm-specified reference intervals and regions, with emphasis on 'hybrid' data, illustrated for plasma cortisol. *Chronobiologia* 10:179-193.

O'Brien E, Staessen J (1995): Normotension and hypertension as defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Pressure* 4:266-282.

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

Perloff D, Sokolow M, Cowan R (1983): The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 249:2793-2798.

Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster RP (1989): Diagnostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens* 7(suppl 3):s3-s10.

Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH (1988): How common is white coat hypertension?. *JAMA* 259:225-228.

Portaluppi F, Montarani L (1988): Consistency of circadian blood pressure pattern assessed by non-invasive monitoring and cosinor analysis in hospitalized hypertensive patients. *Acta Cardiol* 43:605-614.

Redman CWG (1992): Pathophysiology of pre-eclampsia and eclampsia: why is it dangerous? In: Patel N (ed.): *Maternal mortality: The way forward*. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, London, pp 14-20.

Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J (1976): Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies. *Clin Sci Mol Med* 51:687s-689s.

Remuzzi G, Ruggenti P (1991): Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: what have we learned in the last 10 years?. *Am J Kidney Dis* 18:285-305.

Rosner B (1986): *Fundamentals of Biostatistics*. 2nd edic. Duxbury Press, Boston, Massachusetts, pp 51-56.

Shennan AH, Halligan AWF (1998): Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev* 10:69-89.

Sibai BM (1988): Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 159:1-5.

Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT (1966): Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 34:279-298.

Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Vaa Hoof R, Amery A (1991): Ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hypertens* 9(suppl 1):s13-s19.

Weber MA, Drayer JIM, Chard ER (1984): Blood pressure fluctuation and amplitude in normal human subjects. In: Weber MA, Drayer JIM (eds.): *Ambulatory blood pressure monitoring*. Springer Verlag, Darmstad, pp 43-50.

Whelton A, Miller WE, Dunne B, Hait H, Tresznewsky ON (1990): Once-daily lisinopril compared with twice-daily captopril in the treatment of mild to moderate hypertension: Assessment of office and ambulatory blood pressures. *J Clin Pharmacol* 30:1074-1080.

White WB (1991a): Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 9 (suppl 8):s39-s41.

White WB (1991b): Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 9 (suppl. 1):s27-s32.

White WB, Lund-Johansen P, McCabe EJ (1989): Clinical evaluation of the Colin ABPM 630 at rest and during exercise: an ambulatory blood pressure monitor with gas-powered cuff inflation. *J Hypertens* 7:477-483.

Witte K, Lemmer B (1992): Rhythmusanalyse von individuellen 24-Stunden-Blutdruckprofilen essentieller Hypertoniker. *Z Kardiol* 81:101-104.

Zachariah PK, Sheps S, Schirger A, Spiekman RE, O'Brien PC, Simpson KK (1986): Verapamil and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 57:74D-79D.

Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM (1988a): Blood pressure load-a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 63:1085-1091.

Zachariah PK, Sheps SG, Schwartz GL, Schirger A, Ilstrup DM, Long CR, Carlson CA (1988b): Antihypertensive efficacy of lisinopril: Ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1:274S-279S.

Zachariah PK, Cornélissen G, Halberg F (1990): Ambulatory cardiovascular monitoring of healthy adults in Rochester, Minnesota: Chronobiologic assessment. In: Hayes DK, Pauly JE, Reiter RJ (eds.): *Chronobiology: Its Role in Clinical Medicine, General Biology, and Agriculture, Part A*. Wiley-Liss, New York, pp 243-254.

Zachariah PK, Sheps SG, Bailey KR, Wiltgen CM, Moore AG (1991): Age-related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects. *JAMA* 265:1414-1417.