



FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Hipertrofia Ventricular Izquierda y Variabilidad
Circadiana de la Presión Arterial en una Cohorte de
pacientes diagnosticados de Hipertensión Arterial

TESIS DOCTORAL

Sergio Cinza Sanjurjo

Santiago de Compostela, 24 de Noviembre de 2011

Santiago de Compostela, 24 de Noviembre de 2011.

Dr. José Ramón González Juanatey. Catedrático de Cardiología del Departamento de Medicina, de la Universidad de Santiago de Compostela. Jefe de Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Dr. Carlos Calvo Gómez. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. Jefe de la Unidad de Hipertensión y Riesgo Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

CERTIFICAN QUE:

Sergio Cinza Sanjurjo, licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo nuestra dirección la tesis doctoral cuyo título es:

Hipertrofia Ventricular Izquierda y Variabilidad Circadiana de la Presión Arterial en una Cohorte de pacientes diagnosticados de Hipertensión Arterial

la cual posee la suficiente calidad científica para ser presentada para la obtención del Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Santiago de Compostela, a 24 de Noviembre de 2011.

Fdo.:
Dr. José Ramón González Juanatey.

Fdo.:
Dr. Carlos Calvo Gómez.

A mi familia y a mi pequena por
todo su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS.

La realización de esta tesis ha sido posible gracias al apoyo, ánimo y colaboración de muchas personas a las que me gustaría agradecerles la ayuda prestada.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Carlos Calvo Gómez. La realización de esta tesis doctoral ha supuesto un gran reto para mí, y haberlo superado se lo debo enteramente a él. De él he aprendido a superar las adversidades. Siempre me ha animado y ha confiado en mí. Para él mi admiración y gratitud.

A José Ramón González Juanatey como Director de tesis e investigador en esta entidad.

Ambos han diseñado las estrategias de esta tesis doctoral y han seguido de cerca cada paso de este trabajo aportando siempre nuevas ideas. He tenido siempre su apoyo y sin ellos no hubiera podido llevar a cabo este proyecto.

Al Dr. Enrique Nieto Pol a quien debo mi formación como Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y quien me motivó y animó a realizar la tesis. Con él he aprendido no sólo conceptos básicos en lo científico y académico sino también en lo personal y humano. Estimulándome y creándome inquietudes para mejorar día a día en mi profesión. Lo considero un verdadero “maestro de la Medicina de Familia” y es para mí un honor poder considerarme además su amigo.

A los Dres. José Enrique López Paz y Álvaro Hermida Ameijeiras, así como a la DUE María Luisa Romero Míguez de la Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su labor asistencial y de investigación. Gracias a ese trabajo diario ha sido posible esta tesis.

A Gaila Calvo Gonzalez, Coordinadora de Investigación de la Unidad de Hipertensión y Riesgo vascular del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela por el esfuerzo realizado en la recogida de los datos de esta tesis.

Al Dr. Juan Manuel Paz Fernández, antiguo Jefe del Servicio del Laboratorio Central y de Bioquímica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, por su ayuda desinteresada en la revisión de la tesis.

Al Dr. Marino Vega Fernández, Cardiólogo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela que me ha ayudado en la logística de la realización de los ecocardiogramas.

A mis compañeros y amigos de Atención Primaria, los doctores Andrés Anca Coya e Isidoro Rivera Campos, quienes tanto me han ayudado y apoyado en esta Especialidad, siendo un ejemplo de constancia y trabajo. Sus consejos me han servido para superar momentos de cansancio e incertidumbre.

A mi pequeña por su continuo apoyo y por estar siempre ahí a pesar del tiempo que mi profesión le roba. Sin su amor y apoyo no hubiera podido concluir satisfactoriamente esta etapa de mi vida profesional. A mi hermana Patricia que, estando cerca o lejos, siempre me ha apoyado en todo. A mis padres quienes han sacrificado parte de su vida para que yo pudiera hacer la carrera de medicina y que la principal herencia que me han dejado es "la seriedad y honradez en el trabajo".

Es a ellos a quienes dedico esta tesis, porque sin el corazón no la hubiera podido concluir.

Sergio Cinza Sanjurjo

ÍNDICE:

i.	Lista de Abreviaturas	Pág. - 11 -
ii.	Resumen	Pág. - 13 -
iii.	Índice de Figuras	Pág. - 15 -
iv.	Índice de Tablas	Pág. - 17 -
1.	Introducción	Pág. - 19 -
1.1.	Medida de la PA: clínica, domiciliaria y MAPA	Pág. - 21 -
1.2.	La Hipertensión Arterial (HTA) como factor de riesgo cardiovascular	Pág. - 24 -
1.3.	Estratificación del riesgo cardiovascular: lesión subclínica de órganos diana. Importancia de la MAPA	Pág. - 25 -
1.4.	Hipertrofia Ventricular Izquierda y MAPA	Pág. - 28 -
1.5.	Afectación renal y MAPA	Pág. - 31 -
1.6.	Presencia simultánea de hipertrofia ventricular izquierda y afectación renal. Papel de la MAPA	Pág. - 32 -
1.7.	Objetivos	Pág. - 34 -
2.	Material y métodos	Pág. - 35 -
2.1.	Participantes (pacientes)	Pág. - 37 -
2.2.	Monitorización Ambulatoria de la PA	Pág. - 38 -
2.3.	Estudio Ecocardiográfico:	Pág. - 40 -
2.4.	Valoración de la función renal	Pág. - 42 -
2.5.	Análisis estadístico	Pág. - 43 -
3.	Resultados	Pág. - 45 -
3.1.	Características demográficas y parámetros analíticos	Pág. - 47 -
3.2.	Análisis descriptivo: relación entre presión arterial y lesión de órganos diana (corazón y riñón)	Pág. - 50 -
a)	Presión Arterial y corazón:	Pág. - 50 -
i.	Presión Arterial e Índice de Masa Ventricular Izquierda:	Pág. - 50 -
ii.	Patrones geométricos de HVI:	Pág. - 56 -
b)	Presión Arterial y riñón:	Pág. - 59 -
c)	Afectación cardíaca y renal	Pág. - 62 -

3.3. Análisis longitudinal: pronóstico de los pacientes en función del perfil de la MAPA y de las lesiones de órganos diana	Pág. - 68 -
4. Discusión	Pág. - 77 -
5. Conclusiones	Pág. - 91 -
6. Bibliografía	Pág - 95 -

i. Lista de Abreviaturas

ACV	Accidente Cerebro-Vascular
AMPA	Automedida de la Presión Arterial
CI	Cardiopatía Isquémica
DE	Desviación Estándar
DFGE	Deterioro Filtrado Glomerular Estimado
DI	Densidad de Incidencia
DM	Diabetes Mellitus
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
ERO	Enfermedad Renal Oculta
EUA	Eliminación Urinaria de Albúmina
FC	Frecuencia Cardíaca
FGE	Filtrado Glomerular Estimado
FRA	Función Renal Alterada
FRCV	Factor(es) de Riesgo Cardiovascular
HTA	Hipertensión Arterial
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IC	Insuficiencia Cardíaca
IC95%	Intervalo de Confianza al 95%
IMPAS	Incremento Matutino PAS
IMPAD	Incremento Matutino PAD
LOD	Lesión de Órganos Diana
Lpm	Latidos Por Minuto
MAL	Microalbuminuria
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
n.s.	no se observan diferencias estadísticamente significativas
PA	Presión Arterial
PA amb	Presión Arterial Ambulatoria
PAC	Presión Arterial Clínica
Pac-año	Pacientes-año
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica

RC	Remodelado Concéntrico
RCV	Riesgo Cardiovascular
RiQ	Rango Intercuartílico
RTI	Razón de Tasa de Incidencias
SC	Superficie Corporal
TI	Tasa de Incidencias
TM	Tasa de Mortalidad
VCPA	Variabilidad Circadiana de la Presión Arterial

ii. Resumen

Objetivo. El objetivo principal fue conocer el valor pronóstico de la HVI en función de la variabilidad circadiana de la PA (VCPA). Como objetivo secundario se analizó la asociación existente entre HVI, lesión renal subclínica y PA ambulatoria, así como su valor pronóstico.

Material y Métodos. Estudio de cohortes sobre una muestra no seleccionada de los pacientes que acudieron a consulta entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de agosto de 1999 con el diagnóstico de HTA esencial, sin enfermedad cardiovascular previa, y a los que se les realizó una evaluación clínica, un estudio de MAPA de 24h, evaluación ecocardiográfica para determinar la existencia o no de HVI (convención de Penn, con cálculo del índice de masa ventricular izquierda, normalizado por superficie corporal y por altura) y estudio biológico de sangre y orina de 24 horas, para estratificar riesgo cardiovascular y determinar la presencia o ausencia de lesión arterial renal subclínica. El seguimiento de los pacientes se realizó mediante revisión de las historias clínicas, registrando el tipo de evento cardiovascular producido (enfermedad arterial periférica, cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca o accidente vascular cerebral), los eventos mortales (cardiovasculares y no cardiovasculares) y la fecha de los mismos.

Resultados. Se completó el seguimiento de 405 pacientes (218 mujeres, con una edad media de 55,49 años), durante 12,5 años (mediana \pm RIQ: 10,61 \pm 3,11 años), que aportaron una observación de 3721,7 pacientes-año. El IMVI se asoció de forma significativa con la disminución o pérdida en la profundidad de PA ($p=0,005$), EUA ($p<0,0001$) y FGE ($p=0,0002$). De los valores de la MAPA, los que presentaron mayor correlación pronóstica fueron la PA nocturna (RTI [IC95%]: 2,32 [1,53-3,52]), y los perfiles circadianos no dipper (RTI [IC95%]: 3,56 [2,39-5,27]) y riser (RTI [IC95%]: 7,09 [4,64-10,86]). Los pacientes con HVI presentan más eventos (RTI: 1,96 [1,42-2,72]) y menor tiempo libre de eventos, en particular, la HVI concéntrica (RTI 3,99: 2,69-5,91). El análisis mediante regresión de Cox mostró que la disminución o pérdida en el descenso nocturno de la PA (OR [IC95%]: 0,97 [0,95-0,98], $p=0,0007$) y el IMVI (OR [IC95%]: 1,02

[1,01-1,03], $p < 0,0001$) influían en el pronóstico cardiovascular de los pacientes. La coexistencia entre HVI con perfiles circadianos no dipper (12,18 [5,77-25,72]) o riser (20,98 [9,81-44,91]) o con cualquiera de las lesiones renales subclínicas (ERO: 2,27 [1,01-4,66]; MAL: 3,71 [2,29-5,99]; FRA: 4,88 [3,22-7,41]) se asocia a un mayor incremento del riesgo cardiovascular.

Conclusiones. La presencia de HVI se asocia a un peor pronóstico cardiovascular, independientemente de los valores promedio de PA clínica y ambulatoria y de la existencia o no de lesión renal subclínica. La asociación de HVI con una disminución de la profundidad de la PA ambulatoria y/o con una función renal alterada (deterioro del filtrado glomerular y/o microalbuminuria), empeoran el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

iii. Índice de Figuras

Figura 1. Continuum Cardiovascular. HTA y FRCV participan desde el principio en un Continuum Cardiovascular con alteraciones estructurales y funcionales sobre vasos y órganos diana	Pág. - 26 -
Figura 2. Patrones Geométricos de VI, según existencia de HVI y RC	Pág. - 42 -
Figura 3. Correlación entre la profundidad de la PA y el IMVI normalizado por SC	Pág. - 54 -
Figura 4. Correlación entre la profundidad de la PA y el IMVI normalizado por altura	Pág. - 54 -
Figura 5. Prevalencia de HVI normalizada por SC según el perfil circadiano de la PA ambulatoria.	Pág.- 55 -
Figura 6. Prevalencia HVI normalizada por altura según el perfil circadiano de la PA	Pág.- 55 -
Figura 7. Prevalencia de cada patrón geométrico en ambos métodos de normalización	Pág. - 56 -
Figura 8. Correlación entre profundidad de la PA (%) y FGE	Pág. - 60 -
Figura 9. Correlación entre profundidad de PA (%) y EUA	Pág. - 61 -
Figura 10. Prevalencia de la afectación renal según el perfil circadiano de PA	Pág.- 61 -
Figura 11. Prevalencia de afectación renal en función de la alteración estructural miocárdica normalizada por SC	Pág. - 64 -
Figura 12. Prevalencia de afectación renal en función de la alteración estructural miocárdica normalizada por	Pág. - 64 -
Figura 13. Correlación entre FGE e IMVI normalizado por SC	Pág.- 65 -
Figura 14. Correlación entre FGE e IMVI normalizado por altura	Pág.- 65 -
Figura 15. Correlación entre EUA e IMVI normalizado por SC	Pág.- 66 -
Figura 16. Correlación entre la EUA y el IMVI normalizado por altura	Pág.- 66 -
Figura 17. Prevalencia de LOD en función de PA nocturna	Pág. - 67 -
Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según los perfiles nocturnos de PA	Pág.- 70 -

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según la presencia de HVI (normalizada por SC) de la cohorte

Pág. - 70 -

Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según la presencia de HVI (normalizada por altura) de la cohorte

Pág.- 71 -

iv. Índice de Tablas

Tabla I. Estratificación de RCV según cifras de PA y LOD	Pág.- 28 -
Tabla II. Características clínico-epidemiológicas de la muestra	Pág.- 47 -
Tabla III. Características de la PA clínica y ambulatoria	Pág.- 49 -
Tabla IV. Prevalencia de HVI	Pág.- 50 -
Tabla V. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con HVI cuando se normaliza por SC	Pág.- 51 -
Tabla VI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con HVI cuando se normaliza por altura	Pág.- 51 -
Tabla VII. PA ambulatoria e IMVI normalizado por SC	Pág.- 52 -
Tabla VIII. PA ambulatoria e IMVI normalizado por altura	Pág.- 53 -
Tabla IX. Características clínico-epidemiológicas de los patrones geométricos	Pág. - 57 -
Tabla X. Presión Arterial (clínica y ambulatoria) y patrones geométrico	Pág.- 58 -
Tabla XI. Prevalencia de afectación renal	Pág.- 59 -
Tabla XII. PA (clínica y ambulatoria) y afectación renal	Pág. - 60 -
Tabla XIII. Características clínico-epidemiológicas, según la existencia de lesión en ambos órganos	Pág. - 62 -
Tabla XIV. PA (clínica y ambulatoria) y afectación cardíaca y renal	Pág. - 63 -
Tabla XV. Incidencia de eventos en función de características epidemiológicas y clínicas de la muestra	Pág.- 68 -
Tabla XVI. TI y RTI correspondientes a datos aportados por la MAPA	Pág.- 69 -
Tabla XVII. TI y RTI correspondientes a cada patrón geométrico y en cada método de normalización	Pág.- 71 -
Tabla XVIII. TI y RTI en función del perfil nocturno de la MAPA y la presencia de HVI	Pág.- 72 -
Tabla XIX. TI y RTI correspondientes al tipo de lesión renal	Pág.- 73 -
Tabla XX. TI y RTI en cada grupo según la existencia de HVI y daño	

renal	Pág. - 74 -
Tabla XXI. Análisis de la interacción existente entre lesiones subclínicas	Pág. - 75 -
Tabla XXII. Análisis Multivariante de Cox para el tiempo de evolución hasta el primer evento cardiovascular	Pág. - 76 -
Tabla XXIII. Análisis Multivariante de Cox para la mortalidad cardiovascular	Pág. - 76 -

1. Introducción

1.1. Medida de la PA: clínica, domiciliaria y MAPA

Las medidas convencionales de PA determinadas en la consulta médica han sido utilizadas de forma habitual para el diagnóstico de hipertensión y la valoración de la eficacia terapéutica^(1; 2; 3; 4).

Estas medidas casuales de PA tienen, sin embargo, varios inconvenientes. Por un lado, proporcionan una medida que sólo representa una mínima fracción del perfil circadiano de la PA, realizada bajo circunstancias que pueden tener un efecto presor (efecto “bata blanca”)⁽⁵⁾ y obtenida con una técnica no exenta de fallos potenciales⁽⁶⁾.

Además, la PA está influenciada por una serie de factores intrínsecos (origen étnico, sexo, sistema nervioso autónomo, hormonas vasoactivas, y variables hematológicas y renales)⁽⁷⁾, y extrínsecos (temperatura ambiental y humedad relativa, actividad física, estado emocional, consumo de alcohol y/o cafeína, ingesta de alimentos, y ciclo de actividad y descanso)^(8; 9).

La Automedida de la Presión Arterial (AMPA) se muestra como una alternativa coste-eficaz⁽¹⁰⁾ en el seguimiento del paciente hipertenso, si se hace sistemáticamente, aunque interfiere con las actividades rutinarias del individuo y, además, no es factible durante las horas de sueño⁽¹¹⁾.

La MAPA ha proporcionado un método de valoración de la PA que puede compensar la mayoría de las limitaciones de las medidas casuales, tanto si se trata de automedidas como de determinaciones en la consulta clínica^(11; 12).

Además de la obtención inmediata de los valores absolutos de PA, la MAPA tiene la ventaja adicional de permitir la valoración de la PA del paciente durante sus actividades cotidianas^(9; 13). Asimismo, no está influenciada por el aumento transitorio de PA en respuesta al entorno hospitalario o a la presencia del observador (efecto “bata blanca”)^(11; 14; 15), ofreciendo un mejor control de la HTA que en los casos en los que se emplean las cifras de consulta de la PA⁽¹⁶⁾.

La comparación de la relación entre valores de PA determinados casualmente o mediante monitores portátiles y la severidad de las complicaciones hipertensivas han sido estudiada desde hace más de 4 décadas⁽¹⁷⁾.

El primer ensayo en el que se evaluó el valor pronóstico de la MAPA propiamente dicho fue realizado por Perloff et al., en una muestra de 1076 pacientes estudiados entre 1962 y 1976⁽¹⁸⁾, con un seguimiento medio de 5 años. El monitor utilizado sólo podía registrar valores de PA durante las horas de actividad. Los autores establecieron un modelo de regresión simple entre los valores de PA casual y ambulatoria, y calcularon la diferencia entre estas dos presiones para cada sujeto. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, en función de que el valor medio de la MAPA fuese mayor o menor, respectivamente, que el valor que le debería corresponder en el modelo de regresión en función de su PA casual. Los resultados demostraron que la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales fue superior entre los pacientes con mayores valores de MAPA. Este estudio permitió demostrar por primera vez que la MAPA era un mejor determinante de daño en órganos diana que la PA medida en la consulta hospitalaria⁽¹⁹⁾.

Por su parte, Verdecchia et al. estudiaron 1187 pacientes con hipertensión arterial esencial participantes en el denominado Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA)⁽²⁰⁾. En el momento de su inclusión en el estudio, a los pacientes se les realizó una MAPA de 24 horas, una ecocardiografía, una evaluación metabólica y una evaluación clínica, incluyendo mediciones de PA casual y determinación de factores de riesgo cardiovascular. Los límites de normalidad para la media diurna de la PA (percentil 90) en hombres y mujeres, establecidos a partir de los datos de un grupo de sujetos normotensos, fueron de 136/87 mm Hg y 131/86 mm Hg, respectivamente. Los pacientes hipertensos con valores de MAPA por debajo de estos límites fueron clasificados como hipertensos de “bata blanca”. Después de un periodo de seguimiento medio de 3.2 años, los pacientes con hipertensión de “bata blanca” tuvieron una incidencia de eventos

cardiovasculares similar a la del grupo de sujetos normotensos⁽²¹⁾. Dentro del grupo de pacientes hipertensos, los sujetos clasificados como no-dippers tuvieron aproximadamente tres veces más eventos que los dippers.

Continuando con el potencial valor pronóstico de la MAPA, Ohkubo et al. llevaron a cabo un estudio poblacional comparando los valores de PA ambulatorios y casuales en 1542 sujetos (565 hombres y 977 mujeres), con un seguimiento medio de más de 5 años. Los pacientes fueron divididos en quintiles en función tanto de las medidas casuales de la PA como de la media de la MAPA de 24 horas. Los resultados indicaron la ausencia de relación específica entre los valores de PA obtenidos en la consulta y la mortalidad por eventos cardiovasculares⁽²²⁾. Por el contrario, los sujetos con media diaria de la PA sistólica en el mayor quintil (PA sistólica >134 mm Hg) tuvieron una mortalidad cardiovascular significativamente superior a la de los sujetos en el segundo quintil (PA sistólica entre 112 y 118 mm Hg). La incidencia de mortalidad cardiovascular fue también significativamente más alta en los pacientes que tenían su media diaria de la PA diastólica en el mayor quintil⁽²³⁾. Los resultados indicaron claramente que un único perfil de MAPA es marcadamente superior a las medidas casuales de PA en el pronóstico de eventos cardiovasculares. En este sentido, el inconveniente del estudio es que, debido a que no se hizo un seguimiento de la evolución de las medidas convencionales de PA, no se pudo evaluar hasta qué punto las medidas casuales secuenciales podrían haber mejorado el poder predictivo de estos valores en comparación con la información obtenida de un único perfil de MAPA⁽²⁴⁾.

Más recientemente, el ensayo clínico Syst-Eur investigó si el tratamiento antihipertensivo activo (en comparación con el placebo) podía reducir las complicaciones cardiovasculares en 4695 pacientes ancianos con hipertensión arterial sistólica aislada⁽²⁵⁾. Un subgrupo de 808 pacientes fue estudiado con MAPA en el momento de su inclusión en el ensayo⁽²⁶⁾. Los resultados obtenidos en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de placebo demostraron que la MAPA predijo la morbilidad cardiovascular con mucha mayor precisión que las determinaciones hospitalarias de PA. Por otra parte, los pacientes con

ausencia de descenso nocturno en la PA sistólica (no-dippers) tuvieron mayor incidencia de accidentes cerebro-vasculares e infarto de miocardio que los pacientes con un patrón dipper normal. En este estudio con pacientes ancianos, la PA sistólica nocturna fue de hecho superior a la diurna como predictor de eventos cardiovasculares^(25; 26)

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, el valor pronóstico de la MAPA es superior a la AMPA y a la PA clínica, sin embargo todavía se discute su verdadera utilidad en la clínica⁽²⁷⁾.

Finalmente, también ha probado su utilidad en la valoración de la eficacia antihipertensiva de distintos fármacos, tal como han demostrado los múltiples ensayos clínicos realizados⁽²⁸⁾.

Todos los aspectos citados hacen de la MAPA una herramienta coste-eficaz en el seguimiento de los pacientes hipertensos, como así lo demuestran estudios realizados en ámbitos nacional e internacional⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

1.2. La Hipertensión Arterial (HTA) como factor de riesgo cardiovascular

La Hipertensión Arterial (HTA) es un problema de primer orden en el mundo ya que constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importante tanto por su prevalencia como por las consecuencias que de ella se derivan en cuanto a daño de órganos diana y mortalidad⁽³¹⁾.

Estudios recientes muestran una prevalencia en el mundo del 40%⁽³²⁾ y en el caso particular de España, la prevalencia alcanza el 40% en edades medias de la vida y el 68% en mayores de 60 años⁽³³⁾.

La HTA está relacionada con la muerte de unas 40.000 personas/año, en España, de 50 años o más⁽³⁴⁾, la mayoría de ellos relacionados con la

insuficiencia cardíaca (IC)⁽³⁵⁾. Además es responsable de una merma en la calidad de vida y un incremento de la dependencia, amén de un gran volumen de costes sanitarios y sociales⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

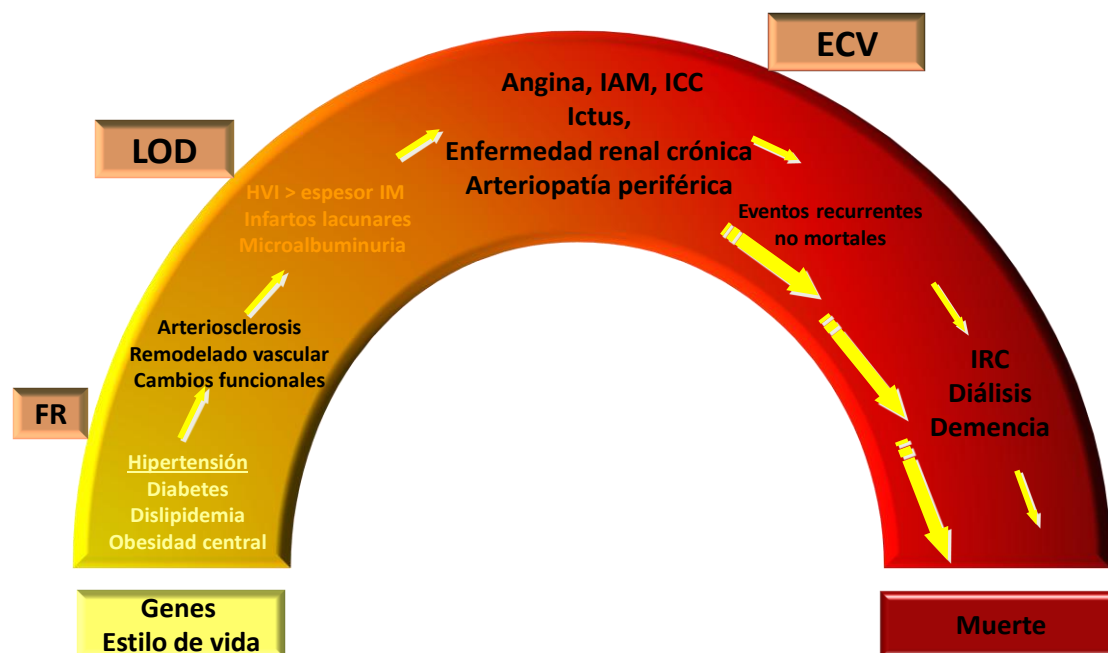
La HTA es, por lo tanto, uno de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importante en la población por su prevalencia y por sus consecuencias en términos de lesión de órganos diana y de mortalidad, lo que condiciona que el objetivo prioritario planteado por las Sociedades Científicas es proteger los órganos diana y disminuir la morbimortalidad asociada, para lo que se debe reducir las cifras de PA y minimizar el impacto de otros factores de riesgo asociados^(1; 2; 3).

1.3. Estratificación del riesgo cardiovascular: lesión subclínica de órganos diana. Importancia de la MAPA

Las manifestaciones asintomáticas en los órganos diana (vasos arteriales periféricos, cerebro, riñón y corazón) constituyen estadios intermedios cruciales en el continuum cardiovascular⁽³⁸⁾ que incrementan el riesgo en los pacientes hipertensos de sufrir un evento cardiovascular mortales y no mortales^(38; 39),

Figura 1.

Figura 1. Continuum Cardiovascular. HTA y FRCV participan desde el principio en un Continuum Cardiovascular con alteraciones estructurales y funcionales sobre vasos y órganos diana



Bajo un punto de vista fisiopatológico, en la hipertensión crónica, se ha demostrado que la correlación entre el nivel de PA y el daño en órganos diana, el riesgo cardiovascular y el pronóstico de estos pacientes es mayor para los valores obtenidos mediante MAPA que para las medidas casuales^(26; 40). La MAPA permite conocer cómo varía la PA durante el día y la noche, y cuantificar el descenso nocturno de la PA⁽⁴¹⁾, esta variación circadiana de la PA se ha mostrado como una importante predictora de lesión de órganos diana y de eventos cardiovasculares⁽⁴²⁾. Otros parámetros aportados por la MAPA, como el incremento matutino de la PA o la HTA matutina, se han asociado con LOD cardíacos y renales⁽⁴³⁾. Finalmente, la identificación de los pacientes con HTA de bata blanca e HTA enmascarada que aporta la MAPA permite diagnosticar sujetos con mayor riesgo de LOD^(44; 45)

La presencia en el paciente hipertenso de estas LOD se ha mostrado como un marcador de alto RCV, ya que los estudios de cohortes diseñados con este objetivo muestran una incidencia de eventos cardiovasculares superior al 20% a 10 años. Tal es el caso de la HVI concéntrica, identificada por

ecocardiografía^(46; 47; 48; 49; 50), arteriopatía periférica asintomática^(51; 52; 53; 54; 55), deterioro del filtrado glomerular (DFGE)^(47; 56; 57) y microalbuminuria (MAL)⁽⁵⁸⁾.

La presencia de HVI se ha asociado con lesiones subclínicas en otros órganos diana como retina o riñón⁽⁵⁹⁾ y, particularmente significativo es el engrosamiento de la íntima media de la carótida, ya que es un reflejo de la existencia de aterosclerosis a otros niveles orgánicos, motivo que explicaría su asociación con una mayor tasa de eventos CV⁽⁶⁰⁾. Estas asociaciones se observan no sólo en pacientes que ya han sufrido un evento cardiovascular⁽⁶¹⁾, sino también en pacientes con hipertensión esencial sin otra lesión clínica establecida⁽⁶²⁾.

Los valores aportados por la PA clínica se han asociado con la existencia de estas lesiones subclínicas⁽⁶³⁾, al igual que los valores aportados por la AMPA⁽⁶⁴⁾. Son numerosos los estudios que tratan de averiguar qué valores son mejores predictores del pronóstico de los pacientes hipertensos, y se ha observado que tanto las cifras de PA clínica, como la AMPA y la MAPA muestran correlación significativa con las LOD⁽⁶⁵⁾, aunque algunos autores sólo hayan correlación para las cifras aportadas por la AMPA⁽⁶⁶⁾, la MAPA se considera, a la vista de la evidencia disponible actualmente, la técnica que mejor predice y correlaciona con la existencia de LOD en pacientes hipertensos⁽⁶⁷⁾.

Estudios recientes muestran una prevalencia cada vez mayor de LOD en pacientes hipertensos, alcanzando el 50% en algunas muestras, con la implicación pronóstica que conlleva, lo que unido a la utilidad diagnóstica y valor pronóstico de la MAPA permiten la estratificación del RCV con mayor precisión⁽⁶⁸⁾, tal y como recogen las Sociedades Científicas^(1; 2; 3; 4), Tabla I.

Tabla I. Estratificación de RCV según cifras de PA y LOD

	Normal PAS 120-129 o PAD 80-84	Normal-alta PAS 130-139 o PAD 85-89	Grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 PAS \geq 180 o PAD \geq 110
Sin otros FRCV	Riesgo de referencia	Riesgo de referencia	RA bajo	RA moderado	RA elevado
1 ó 2 FRCV	RA bajo	RA bajo	RA moderado	RA moderado	RA muy elevado
\geq3 FRCV o LOD o SM o DM	RA moderado	RA elevado	RA elevado	RA elevado	RA muy elevado
ECV o ER establecida	RA muy elevado	RA muy elevado	RA muy elevado	RA muy elevado	RA muy elevado

FRCV: Factor de Riesgo CardioVascular; PAS: Presión Arterial Sistólica (medida en mmHg); PAD: Presión Arterial Diastólica (medida en mmHg); LOD: Lesión de Órgano Diana, SM: Síndrome Metabólico; DM: Diabetes Mellitus; ECV: Enfermedad CardioVascular; ER: Enfermedad Renal; RA: Riesgo Añadido

1.4. Hipertrofia Ventricular Izquierda y MAPA

Desde el estudio Framingham ya se conoce que la existencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), detectada por electrocardiograma (ECG) o ecocardiografía^(50; 69), es la manifestación más precoz de repercusión cardíaca en el paciente hipertenso, siendo a su vez, un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones cardiovasculares⁽⁷⁰⁾.

La HVI está presente en pacientes recién diagnosticados con HTA moderada⁽⁷¹⁾, teniendo especial relevancia el mal control de las cifras de PA⁽⁷²⁾, fundamentalmente en pacientes con DM⁽⁷³⁾.

El estudio PIUMA, que analizó la relación existente entre la HVI valorada por ECG y la cifras de PA aportadas por la MAPA, mostró que la HVI se asociaba a cifras mayores de PA en la MAPA y mayor duración de la HTA⁽⁷⁰⁾. De forma similar, en estudios que emplearon la ecocardiografía para identificar HVI, las cifras de PA aportadas por la MAPA mostraron una correlación significativa con los parámetros morfológicos del miocardio (remodelado concéntrico –RC- e Índice de Masa Ventricular Izquierda –IMVI-), correlación que no se comprobó con las cifras de PA⁽⁷⁴⁾. Del mismo modo, se comprobó la regresión de la HVI al mejorar el control de la PA pudiendo predecirse mejor con las cifras aportadas por la MAPA que las clínicas⁽⁷⁵⁾.

Los parámetros de la MAPA que mostraron asociación con la geometría ventricular medida por ecocardiografía fueron las cifras de PAS y PAD en 24h⁽⁷⁶⁾, la oscilación de la PA⁽⁷⁷⁾, el perfil no dipper⁽⁷⁷⁾ y la PA nocturna⁽⁷⁸⁾. El perfil no dipper también se asoció con alteraciones del ECG relacionadas con HVI⁽⁷⁹⁾.

Esta asociación entre el perfil nocturno de la PA aportado por la MAPA y la HVI puede verse influenciada por la presencia de otros factores como el sobrepeso o la obesidad que incrementa tanto la probabilidad de perfil no dipper como la lesión en órganos diana⁽⁸⁰⁾, aunque no hay que olvidar que la obesidad se ha mostrado como un factor independiente en la etiopatogenia de la HVI⁽⁸¹⁾.

Otro posible factor de confusión, es la edad, ya que el IMVI se incrementa con la edad de los pacientes, como se observó en el estudio Framingham⁽⁸²⁾ y como se ha comprobado posteriormente en otros estudios incluso en pacientes normotensos⁽⁸³⁾. Parece razonable entonces, al menos tener en cuenta la edad de los pacientes y ajustar por edad en estudios epidemiológicos relacionados con HVI⁽⁸⁴⁾.

La importancia de identificar la HVI en el paciente hipertenso radica en que su existencia se ha asociado, desde el estudio Framingham^(50; 69), a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, en sujetos que aparentemente no padecían enfermedad cardiovascular alguna.

Son múltiples los estudios que relacionan la HVI medida por ECG con un peor pronóstico cardiovascular. Así, en el estudio LIFE se observó que los pacientes hipertensos con HVI en el ECG y bloqueo de rama izquierda presentaban mayor incidencia de mortalidad cardiovascular, muerte súbita cardíaca y mayor tasa de hospitalización por fallo cardíaco⁽⁸⁵⁾. Recientemente se han publicado los resultados de un nuevo indicador electrocardiográfico que permite estimar el IMVI a través del voltaje, el Novacode, confirmándose esta mayor incidencia de eventos cardiovasculares⁽⁸⁶⁾. Finalmente, el ECG también nos permite estimar el voltaje de determinadas ondas relacionadas con la HVI, así tanto el voltaje del criterio de Sokolow-Lyon⁽⁸⁷⁾ como el voltaje de la onda R en la derivación aVL⁽⁸⁸⁾ han mostrado asociación pronóstica.

En un análisis retrospectivo de una cohorte de 35.000 pacientes hipertensos y normotensos a los que se les realizó ecocardiografía, se observó peor pronóstico de aquellos que presentaban HVI con función ventricular normal⁽⁸⁹⁾. En otra cohorte de pacientes hipertensos, tras 6 años de seguimiento, se observó que la presencia de HVI, ajustada por FRCV mayores, se asociaba con mayor incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular así como ACV⁽⁴⁷⁾. Finalmente, el estudio PAMELA mostró que la HVI incrementa hasta cuatro o cinco veces el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular ajustando por múltiples covariables confusoras, incluidas la PA clínica, y la MAPA⁽⁹⁰⁾.

Esta relación pronóstica de la HVI se refuerza con estudios que muestran como el tratamiento hipertensivo además de normalizar las cifras de PA reducen el IMVI mejorando el pronóstico ya que desciende la incidencia de eventos cardiovasculares⁽⁹¹⁾. Esta relación pronóstica tiene especial significado en hipertensos con DM, que presentan mayor prevalencia de HVI, peor control de las cifras de PA, y la reducción de la PA y de la HVI es más lenta tras iniciar el

tratamiento antihipertensivo⁽⁹²⁾. Esta circunstancia podría justificar que el tratamiento intensivo mejora el pronóstico de los pacientes hipertensos con LOD⁽⁹³⁾.

Se han identificado diversas variables relacionadas con la HVI que se asocian al peor pronóstico de estos pacientes. Entre las más importantes, la disfunción diastólica se ha mostrado como variable independiente en el pronóstico cardiovascular⁽⁹⁴⁾, y además la corrección de la disfunción diastólica se ha asociado con una mejoría pronóstica⁽⁹⁵⁾.

Por todo lo anteriormente expuesto, las Sociedades Científicas, especialmente las últimas recomendaciones de la ESC-ESH, insisten en la necesidad de identificar las LOD, en particular la HVI, para evaluar adecuadamente el RCV de los pacientes hipertensos^(1; 2; 3; 4), ya que la HTA moderada es la más frecuente en la población, es un grupo de pacientes que presentan HVI y su existencia puede indicar la necesidad de iniciar el tratamiento farmacológico más precozmente de lo que correspondería en caso de no presentar dicha lesión⁽⁹⁶⁾, Tabla I.

1.5. Afectación renal y MAPA

La lesión renal subclínica en el paciente hipertenso se expresa de dos formas diferentes, como si fuesen las dos caras de una misma moneda: por un lado, el descenso o deterioro del filtrado glomerular estimado (DFGE) que también se denomina Enfermedad Renal Oculta (ERO) y, por el otro, un aumento de la permeabilidad glomerular expresada como Microalbuminuria (MAL). La presencia simultánea de ambas lesiones renales, en el contexto de este estudio, es lo que denominaremos pacientes con Función Renal Alterada (FRA).

Existen numerosos estudios que muestran la relación existente entre la PA clínica y la lesión renal subclínica, pero sin duda son los valores aportados por

la MAPA los que muestran mejor correlación pronóstica con el desarrollo de las mismas⁽⁹⁷⁾. Entre los más importantes destacan las medias diurnas⁽⁹⁸⁾ y nocturnas de la PA⁽⁹⁹⁾, la media de 24h⁽¹⁰⁰⁾, el patrón circadiano⁽¹⁰⁰⁾ y la presión de pulso (PP) en 24h^(101; 102). Algunos autores incluso han observado relación entre las cifras de PA en 24h aportadas por la MAPA y la MAL, más precozmente que en cualquier otro órgano diana⁽¹⁰³⁾. Los mecanismos de esta asociación no son bien conocidos, pero entre los más importantes descritos figuran el metabolismo del calcio y fósforo⁽¹⁰⁴⁾, el sistema nervioso simpático⁽¹⁰⁵⁾ y el eje renina-angiotensina-aldosterona⁽¹⁰⁶⁾.

La evidencia más reciente confirma que tanto la MAL como la ERO, además de ser reflejo del daño que origina la HTA en el riñón, condicionan un incremento del riesgo cardiovascular⁽¹⁰⁷⁾. Así, la presencia de MAL se asocia no sólo a insuficiencia renal crónica, sino a complicaciones cardiovasculares^(108; 109; 110), hasta el punto de que en algunos estudios, como el HOPE⁽¹¹¹⁾, los pacientes con MAL tenían un pronóstico similar a los que padecían enfermedad coronaria. Del mismo modo, la ERO es un potente predictor tanto de enfermedad renal terminal como de complicaciones cardiovasculares⁽¹¹²⁾.

Por todo lo expuesto anteriormente, la identificación simultánea de MAL y DGGE permite evaluar más correctamente el grado de lesión renal del paciente y, por lo tanto, el pronóstico del paciente hipertenso, siendo recomendable la realización de ambas determinaciones^(113; 114).

1.6. Presencia simultánea de hipertrofia ventricular izquierda y afectación renal. Papel de la MAPA

En el paciente hipertenso, es frecuente que la HVI se asocie con LOD a otros niveles⁽⁵⁹⁾, incluso en pacientes diagnosticados recientemente⁽¹¹⁵⁾, siendo de especial interés pronóstico la coexistencia con “lesión” renal, tanto en las fases iniciales como en la nefropatía establecida⁽⁴⁷⁾.

Son numerosos los estudios que analizan la coexistencia de LOD a ambos niveles. Así, se ha observado una relación recíproca entre HVI y ERO^(116; 117; 118), incluso otros autores observaron cierto componente etiológico entre enfermedad renal e HVI⁽¹¹⁹⁾, independientemente de otros FRCV e incluso de las cifras de PA y de su método de medida⁽¹²⁰⁾.

Los primeros estudios que relacionaron la HVI con MAL se realizaron en poblaciones seleccionadas de pacientes con HTA⁽¹²¹⁾ o DM⁽¹²²⁾, aunque más recientemente también se ha comprobado esta asociación en población general^(98; 123), pero el diseño de estos estudios no permite confirmar completamente la relación existente entre la alteración de la función renal (DFGE y MAL, simultáneamente) y la HVI⁽¹¹⁷⁾.

El empleo de la MAPA, como método de medida de la PA, ha mostrado que la coexistencia de LOD a ambos niveles es más frecuente en pacientes con cifras elevadas de PA diurnas y nocturnas de la PA^(98; 124), así como la presión arterial nocturna y el perfil nocturno de PAS^(125; 126).

La enfermedad renal está estrechamente relacionada con la enfermedad cardiovascular, interpretándose ambas como dos formas de expresión de una misma enfermedad vascular sistémica, la aterosclerosis^(59; 60; 61; 62), ya que comparten factores de riesgo y mecanismos de progresión, entre los que probablemente jueguen un papel importante los mediadores inflamatorios y factores de crecimiento muscular⁽¹²⁷⁾. Además, la nefropatía, ya desde estadios iniciales (lesión subclínica), desempeña un papel fundamental añadido en la enfermedad cardiovascular^(128; 129).

Estudios recientes, realizados en pacientes con enfermedad vascular, muestran que los sujetos con enfermedad coronaria presentan un alto porcentaje de afectación en otros territorios vasculares y, la prevalencia de afectación renal es frecuente en este grupo poblacional^(127; 130). Además, en pacientes que han sufrido un evento cardiovascular, la ERO se asocia con peor pronóstico⁽¹³¹⁾. Estudios transversales realizados en medio hospitalario

demuestran que la asociación de HVI y enfermedad renal llega a triplicar la prevalencia de enfermedad vascular coronaria⁽¹³²⁾.

La coexistencia de LOD subclínicas en el paciente hipertenso y una disminución o pérdida de la profundidad de la PA ambulatoria (que condiciona los perfiles circadianos no Ripper y riser), se asocian a mayor RCV⁽¹³³⁾.

1.7. Objetivos

El presente estudio plantea el objetivo principal fue conocer el valor pronóstico de la HVI en función de la variabilidad circadiana de la PA (VCPA). Como objetivo secundario se analizó la asociación existente entre HVI, lesión renal subclínica y PA ambulatoria, así como su valor pronóstico.

2. Material y métodos

2.1. Participantes (pacientes)

Este estudio se realizó en la Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. En todos los casos, se realizó una evaluación clínica completa siguiendo el protocolo estandarizado en la Unidad.

Se diseñó un estudio de cohortes con una muestra no seleccionada, incluyendo los pacientes, que acudieran a consulta entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de agosto de 1999 con el diagnóstico de HTA esencial, sin límite de edad, estuviesen recibiendo o no tratamiento antihipertensivo, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, y a los que se les realizó simultáneamente un estudio de MAPA, ecocardiografía y análisis de sangre y orina de 24h, incluyéndose un total de 418 pacientes.

Los pacientes con hipertensión arterial grave, síndrome de apnea obstructiva del sueño y trabajadores con cambio de turno laboral, fueron excluidos del estudio⁽¹³⁴⁾. Los criterios de inclusión requerían el diagnóstico de hipertensión no controlada, basado en las medidas clínicas de PA ($PAS \geq 140$ y/o $PAD \geq 90$ mmHg^(1; 2; 3; 4)), y corroborado en todos los casos mediante MAPA. En este estudio, un diagnóstico de hipertensión no controlada en base a MAPA requería que la media de 24 horas de la PAS/PAD estuviese por encima de 130/80 mmHg, o que la media diurna fuese superior a 135/85 mmHg, o bien que la media nocturna fuese superior a 120/70 mmHg^(1; 2; 3; 4).

Las muestras de sangre se obtuvieron en el Hospital entre las 08:00 y las 09:00 horas, después de ayuno nocturno, en el mismo día de realización de la MAPA, y los pacientes recogieron su orina durante las 24 horas de MAPA.

En todos los casos, se realizó medida de la presión arterial clínica (PAC), según las normas estandarizadas, utilizando un dispositivo automático validado y calibrado (HEM-737, Omron Care Inc., Vernon Hills, Illinois, USA)⁽¹³⁵⁾; tras permanecer el paciente 5 min en reposo en posición sedente, se hicieron 3

determinaciones de PA, separadas cada una de ellas 2 minutos. Se obtuvo la media de las últimas 2 determinaciones, que fue considerada como la PA clínica (PAC) del paciente ^(1; 2; 3; 4).

Se revisaron las historias clínicas y se registraron las siguientes variables de la primera consulta: antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM), toma previa de fármacos antihipertensivos, edad, sexo, peso y estatura, filtrado glomerular y eliminación urinaria de albúmina en orina de 24h (EUA), los datos de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y exploración ecocardiográfica para definir la presencia de HVI y remodelado concéntrico (RC).

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante la revisión de las historias clínicas hasta el 31 de Mayo de 2010 registrando el tipo de evento (enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o ictus) y, en caso de existir, la causa de mortalidad, así como la fecha de los mismos.

Se retiraron un total de 13 pacientes del registro: 6 por no disponer de todos los datos necesarios en la historia clínica, 1 por no disponer de los datos de seguimiento, 3 por no disponer de todos los datos para el cálculo del FGE, 1 por falta de algún dato de la ecografía y 2 por falta de calidad de la MAPA.

2.2. Monitorización Ambulatoria de la PA

La MAPA de cada paciente incluía la realización de medidas de forma automática cada 20 minutos, durante el periodo diurno, y cada 30 minutos, durante el periodo nocturno, durante 24 horas consecutivas con un dispositivo validado y calibrado SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, EE.UU.).

Durante los días de monitorización, los pacientes que rellenaron un diario de actividades en el que registraban las horas de acostarse, levantarse, ingesta de

alimentos, ejercicio o actividad física inusual, así como eventos y estado emocional que pudiesen afectar la PA, se emplearon los datos para el ajuste de los periodos diurno y nocturno. En los pacientes en los que no se disponga de dicho diario o no lo rellenaran se empleó como periodo diurno el periodo comprendido entre 10am y 8pm, y como periodo nocturno el comprendido entre las 12pm y las 6am⁽¹³⁶⁾.

Ningún paciente estuvo hospitalizado durante la MAPA. Los pacientes mantuvieron su rutina habitual de actividad diurna (07:00 a las 23:00 horas para la mayoría de los sujetos) y de descanso nocturno durante la realización de la MAPA, con condiciones de vida habitual y restricciones mínimas, evitando tomar la siesta durante la MAPA. No se consideraron válidas para el estudio las series de PA de los pacientes que mostraron un horario de descanso nocturno inferior a 6 o superior a 12 horas; series con más de 3 horas consecutivas sin medida de PA; y aquellas en las que el número de medidas de PA no alcanzaba el 70% de los valores previstos. Con estos criterios se obtuvo información de 405 pacientes.

La valoración clínica de este dispositivo ambulatorio de acuerdo con el estándar publicado por la Association for Advancement of Medical Instrumentation⁽¹³⁷⁾ y la British Hipertension Society⁽¹³⁸⁾ ha sido establecida previamente⁽¹³⁹⁾. Toda la metodología de la monitorización, incluyendo la preparación de los monitores, explicación individualizada de su utilización, y procesado de la información muestreada en cada paciente, fue realizada por personal de la Unidad, adaptándose al protocolo establecido en la misma. Las consultas de evaluación clínica de todos los pacientes fueron realizadas en el mismo día en el que se completaba el registro de MAPA. El manguito de presión siempre se colocó en el brazo no dominante, cuya circunferencia determinó el tamaño del manguito. La MAPA siempre se inició entre las 10:00 y las 12:00 horas. El dispositivo de MAPA se programó para funcionar siempre en la denominada “función ciega”, de esta forma, la pantalla del monitor no muestra los valores de PA después de la medida, manteniendo la información oculta para el paciente.

Cada medida del MAPA aportaba: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), presión de pulso (PP) y la frecuencia cardíaca (FC).

Se calculó la profundidad de la PA (definida como el porcentaje de descenso nocturno de la PA respecto a la media de diurna de PA)⁽⁴¹⁾, lo que permitió clasificar los pacientes en cuatro grupos: a) dipper, en los casos en los que la se encontraba entre el 10% y 20%; b) no dipper, si la profundidad era menor del 10%, c) dipper extremo, si la profundidad superaba el 20%, y d) riser, si la PA nocturna era superior a la diurna⁽⁴¹⁾.

Además, se ha realizado el cálculo de HTA matutina (definida como la PA en 1ª hora tras levantarse $\geq 135/85$ mmHg)⁽¹⁴⁰⁾ y del incremento matutino de la PA (definida como la media PA de las 2 primeras horas después de levantarse, menos la PA más baja durante el Periodo de descanso nocturno; se considera la media de 3 medidas: valor de PA nocturna más bajo +PA inmediatamente anterior + PA inmediatamente posterior)⁽¹⁴¹⁾.

2.3. Estudio Ecocardiográfico:

La ecocardiografía fue realizada, por un único observador que desconocía las cifras de PA de los pacientes, según procedimiento estándar (convención de Penn)⁽¹⁴²⁾ con un ecógrafo Esaote Challenge SIM 7000 CFM, en modo M en eje paraesternal guiado por 2D, empleando un transductor de 2,25 y 3,00 MHz.

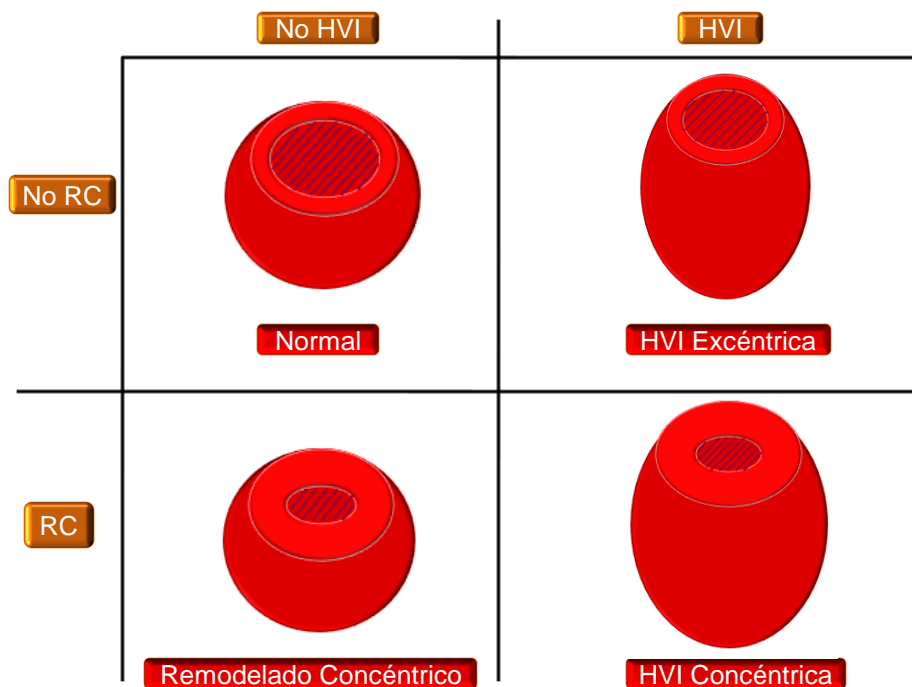
En el estudio ecocardiográfico se determinaron los diámetros telediastólico, telesistólico, así como el grosor de la pared posterior y el del tabique interventricular en diástole, durante 3 de 5 ciclos consecutivos⁽¹⁴²⁾. A partir de estas medidas se calculó la masa ventricular izquierda (MVI) siguiendo la fórmula de Devereux (MVI, en gramos = $1,04 \times [(Dd + SIVd + PPd)^3 - Dd^3] - 13,6$; Dd: diámetro diastólico, SIVd: diámetro tabique interventricular y PPd: diámetro pared posterior)⁽¹⁴³⁾.

Para la normalización de la MVI y obtener el Índice de MVI (IMVI) se normalizó por la SC⁽¹⁴³⁾⁽¹⁴⁴⁾, técnica empleada en los años 1998 y 1999, a los que corresponden los datos, pero también se normalizó por altura elevada a las 2,7 potencia⁽¹⁴⁵⁾, método más aceptado actualmente al evitar el efecto del sobrepeso.

Se definió la HVI cuando el IMVI era igual o superior a 125 g/m² en varones y 110 g/m² en mujeres, en caso de emplear la normalización por SC⁽¹⁴³⁾, y si se empleaba la normalización por altura, cuando fuera igual o superior a 51g/m^{2,7} en varones y 47 g/m^{2,7} en mujeres⁽¹⁴⁶⁾.

Finalmente, se calculó el engrosamiento parietal relativo mediante la fórmula (Tabique interventricular + tabique posterior)/diámetro diastólico⁽¹⁴⁷⁾. Se consideró que existía remodelado concéntrico (RC) cuando el engrosamiento parietal relativo fuese superior a 0,45⁽¹⁴⁷⁾. En base a los cálculos realizados y la existencia o no de HVI y RC, se definieron cuatro patrones geométricos del VI, ver Figura 2⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾.

Figura 2. Patrones Geométricos de VI, según existencia de HVI y RC



2.4. Valoración de la función renal

El Filtrado Glomerular Estimado (FGE) se ha calculado a partir de la creatinina plasmática a través de la fórmula MDRD simplificada⁽¹⁴⁹⁾ ($FGE \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es de raza negra})$), considerándose daño renal en los casos en los que el FGE es inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ⁽¹⁵⁰⁾.

La EUA en 24h se midió a través de Radioinmunoanálisis (RIA), recogida durante 24h en las que el paciente debe evitar la realización de ejercicio físico, excepto las actividades cotidianas de la vida diaria⁽¹⁵¹⁾. La Eliminación Urinaria de Albúmina (EUA) en 24 horas se consideró MAL en los casos con cifras comprendidas entre 30 mg/24h y 300 mg/24h ⁽¹⁵⁰⁾.

2.5. Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizaron los paquetes estadísticos G-STAT 2.0 para Windows y EPIDAT 3.1 (Programa de Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados; Consellería de Sanidade-Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud). En el análisis estadístico se utilizaron distintos parámetros descriptivos: media, desviación estándar (DE), mediana, rango intercuartílico (RiQ) y cálculo de proporciones. En el análisis bivariable se emplearon las pruebas de la χ^2 , t-Student y ANOVA o sus homólogos tests no paramétricos cuando los datos no siguieron una distribución normal (U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). La normalidad de las variables numéricas se analizó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de la homocedasticidad.

Se realizó un análisis de correlación para analizar la relación existente entre la profundidad nocturna de la PA, el FGE y la EUA con el IMVI (con ambos métodos de normalización). Se realizó un análisis multivariante, mediante regresión lineal simple, para analizar la asociación existente entre la edad, el sexo, el IMC, el antecedente de DM, el tratamiento farmacológico antihipertensivo previo, la PAS nocturna, la PAD nocturna, las cargas hipertensivas nocturnas (PAS y PAD), el porcentaje de descenso nocturno de PA, los niveles de glucemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, ácido úrico, la EUA y el FGE y el IMVI, normalizado por ambos métodos.

En el seguimiento de ambas cohortes se calculó la densidad o tasa de incidencia (TI) para los eventos cardiovasculares, y la Tasa de Mortalidad, en función de los diferentes factores de riesgo y se obtuvo la Razón de Tasas de Incidencia (RTI) para los mismos. Se calcularon las Curvas de Kaplan-Meier para los perfiles nocturnos de PA y la existencia de HVI (empleando ambos métodos de normalización). Finalmente, se realizó un análisis multivariante, mediante regresión de Cox, para analizar si el IMVI y el perfil nocturno de PA,

ajustando por otras covariables, influían en el pronóstico de los pacientes, obteniendo la OR y el IC95% para cada una de las variables.

Todos los valores finales se exponen con dos decimales, aunque no se redondeó en ningún caso en los cálculos intermedios. Los valores mostrados en la discusión, obtenidos de referencias bibliográficas, hacen referencia literalmente a los valores publicados por los autores.

3. Resultados

3.1. Características demográficas y parámetros analíticos

Se incluyeron un total de 405 pacientes de los cuales la mayoría eran mujeres (218, 53,83%) con una edad media de 55,49±1,04 años, el resto de características clínicas y epidemiológicas se muestran en *Tabla II*, en la que destaca una edad superior y mayor tasa de tratamiento farmacológico en las mujeres, mientras que los varones presentaban mayor peso y tasa de obesidad.

Tabla II. Características clínico-epidemiológicas de la muestra

	TOTAL	Varones	Mujeres	p
n	405	187 (46,17%)	218 (53,83%)	
Edad (años)	55,49±0,55	54,27±0,80	56,38±0,65	0,03
DM (n, %)	107 (26,42%)	51 (27,27%)	56 (25,69%)	n.s.
Tiempo evolución de HTA (años)	5,62±0,48	4,33±0,56	6,73±0,72	<0,0001
Tratamiento previo (n, %)	215 (53,09%)	87 (46,52%)	128 (58,72%)	0,01
Talla (m)	1,66±0,01	1,73±0,01	1,60±0,01	<0,0001
Peso (Kg)	81,22±1,16	89,13±1,42	74,43±1,16	<0,0001
Superficie corporal (m ²)	1,89±0,02	2,03±0,02	1,78±0,02	<0,0001
IMC (kg/m ²)	29,21±0,11	29,59±0,15	28,87±0,15	0,0005
Obesidad (%)	117 (28,89%)	67 (35,83%)	50 (22,94%)	0,0043
Glucosa (mg/dl)	116,79±2,78	117,13±4,02	116,52±3,86	n.s.
Colesterol (mg/dl)	218,03±2,83	215,89±4,48	219,86±3,58	n.s.
HDL (mg/dl)	49,31±1,08	49,84±1,62	48,85±1,46	n.s.
LDL (mg/dl)	143,59±3,01	141,75±4,72	145,17±3,84	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	125,32±3,22	121,52±4,14	128,61±4,81	0,03
Ácido Úrico (mg/dl)	6,18±0,11	6,15±0,15	6,21±0,15	n.s.
IMVI (gr/m ²)	122,39±1,71	119,42±2,53	124,94±2,28	0,05
IMVI (gr/m ^{2,7})	58,91±0,85	55,07±1,21	62,19±1,16	<0,0001
FGE (ml/min/1,73m ²)	78,69±1,41	93,48±2,11	65,99±1,41	<0,0001
EUA (mg/24h)	31,63±2,21	30,24±1,37	32,83±1,67	n.s.

Se observó inadecuado control de la PA clínica en 353 pacientes de la muestra (87,16%), siendo similar el control de la PA clínica en varones (89,84% vs 84,86%; p=0,13), y pacientes a tratamiento antihipertensivo previo (84,65% vs 90,00%; p=0,11) y peor en pacientes diabéticos (94,39% vs 84,56%, p<0,009). Ver *Tabla III*.

La MAPA mostró mal control de la PA ambulatoria en 349 pacientes (86,17%), se diagnosticaron de HTA de Bata Blanca a 40 pacientes (9,88%) y como HTA enmascarada a 66 pacientes (16,30%). La PAS y PAD matutinas medias fueron de $125,67 \pm 0,92$ mmHg y $76,22 \pm 0,67$ mmHg, respectivamente con un incremento matutino medio en las dos primeras horas de $21,83 \pm 0,61$ mmHg para la PAS y de $19,43 \pm 0,50$ mmHg para la PAD (Tabla III).

El mal control de la PA en las 24 horas se asoció con valores superiores de PA matutina ($129,88 \pm 0,96$ mmHg vs $110,04 \pm 1,55$ mmHg; $p < 0,0001$, para la PAS; $79,19 \pm 0,69$ mmHg vs $65,18 \pm 1,31$ mmHg; $p < 0,0001$, para la PAD), y a mayor incremento matutino de la PA ($22,62 \pm 0,70$ mmHg vs $18,88 \pm 1,05$ mmHg; $p = 0,006$, para la PAS; $19,84 \pm 0,57$ mmHg vs $17,88 \pm 0,98$ mmHg; $p = 0,05$, para la PAD).

La profundidad media de la PA fue del $10,62 \pm 0,94\%$, y el perfil circadiano más frecuente fue el dipper, presente en 177 pacientes (43,81%), seguido del perfil no dipper en 122 pacientes (30,20%), y menos frecuentes fueron los perfiles dipper extremo, en 54 pacientes (13,37%), y el riser, en 51 pacientes (12,62%). En pacientes con DM, los perfiles circadianos más frecuentes fueron no dipper (37,38% vs 27,61%, $p < 0,0001$) y riser (26,17% vs 7,74%, $p < 0,0001$). Ver Tabla III.

Tabla III. Características de la PA clínica y ambulatoria

	TOTAL	Varones	Mujeres	p
PA clínica (PAC)				
PAS (mmHg)	150,68±1,07	152,11±1,54	149,46±1,48	n.s.
PAD (mmHg)	97,31±0,82	98,52±1,29	96,24±1,06	0,08
FC (lpm)	78,45±1,42	77,59±2,14	79,19±1,92	n.s.
PAC <140/90 mmHg (n, %)	46 (15,44%)	18 (13,24%)	28 (17,28%)	n.s.
PAC <130/80 mmHg en DM (n, %)	6 (5,61%)	1 (1,96%)	5 (8,93%)	n.s.
No control PAC (%)	353 (87,16)	168 (89,84)	185 (84,86)	n.s.
PA ambulatoria				
PAS 24h (mmHg)	134,89±0,68	137,23±0,93	132,88±0,95	0,0007
PAD 24h (mmHg)	84,14±0,51	85,69±0,70	82,81±0,72	0,0025
FC 24h (lpm)	73,33±0,88	72,94±1,32	73,67±1,20	n.s.
PAS diurno (mmHg)	139,07±0,75	141,42±1,04	137,05±1,04	0,0018
PAD diurno (mmHg)	88,49±0,56	90,07±0,77	87,13±0,80	0,0047
FC diurna (lpm)	77,61±1,04	76,94±1,46	78,18±1,48	n.s.
PAS nocturno (mmHg)	123,84±0,78	126,38±1,06	121,65±1,12	0,0013
PAD nocturno (mmHg)	73,61±0,56	75,14±0,81	72,26±0,76	0,005
FC nocturna (lpm)	65,33±0,88	65,40±1,41	65,27±1,12	n.s.
Profundidad (%)	10,62±0,47	10,27±0,70	10,92±0,64	n.s.
Perfil Dipper (%)	43,81	43,32	44,24	n.s.
Perfil ND (%)	30,20	31,02	29,49	n.s.
Perfil Riser (%)	12,62	13,90	11,52	n.s.
Perfil Dipper Extremo (%)	13,37	11,76	14,75	n.s.
PA amb 24h <130/80 mmHg (n, %)	85 (20,99%)	27 (14,44%)	58 (26,61%)	0,0027
PA amb diurna < 135/85 mmHg (n, %)	111 (27,41%)	43 (22,99%)	68 (31,19%)	n.s.
PA amb nocturna < 120/70 mmHg (n, %)	110 (27,23%)	43 (22,99%)	67 (30,88%)	n.s.
No control PA ambulatoria (n, %)	349 (86,17%)	173 (92,51%)	176 (80,73%)	0,0006
HTA bata blanca (n, %)	40 (9,88%)	14 (7,49%)	26 (11,93%)	n.s.
HTA enmascarada (n, %)	66 (16,30%)	29 (15,96%)	37 (16,06%)	n.s.
PAS matutina(mmHg)	125,68±0,92	127,49±1,34	124,13±1,25	0,03
PAD matutina (mmHg)	76,23±0,67	77,65±1,01	75,01±0,90	0,02
IMPAS (%)	21,83±1,21	22,07±1,78	21,64±1,64	n.s.
IMPAD (%)	19,43±1,01	20,29±1,48	18,69±1,34	n.s.
HTA matutina (n, %)	72 (17,78%)	41 (21,93%)	31 (14,22%)	0,04
IMPAS: Incremento Matutino de la PAS; IMPAD: Incremento Matutino de la PAD				

3.2. Análisis descriptivo: relación entre presión arterial y lesión de órganos diana (corazón y riñón)

a) Presión Arterial y corazón:

i. Presión Arterial e Índice de Masa Ventricular Izquierda:

Como se puede comprobar en la *Tabla IV*, la prevalencia de HVI varía en función del método de normalización, así 195 pacientes (48,15%) presentaban HVI empleando la SC para la normalización y 248 pacientes (61,23%) en el caso de emplear la altura, siendo más frecuente la HVI en las mujeres.

Tabla IV. Prevalencia de HVI

	TOTAL	Varones	Mujeres	p
IMVI (gr/m ²)	122,39±1,71	119,42±2,53	124,94±2,28	0,05
Prevalencia HVI (normalizada por SC) (n, %)	195 (48,15%)	59 (31,55%)	136 (62,39%)	<0,0001
IMVI (gr/m ^{2,7})	58,91±0,85	55,07±1,21	62,19±1,16	<0,0001
Prevalencia HVI (normalizada por altura) (n, %)	248 (61,23%)	98 (52,41%)	150 (68,81%)	0,0007

El IMVI fue significativamente superior en las mujeres (*Tabla IV*) así como en los pacientes con DM (155,36±3,13gr/m² vs 110,56±1,52gr/m², p<0,0001; para la normalización por SC; y 74,92±1,60gr/m^{2,7} vs 53,15±0,78gr/m^{2,7}, p<0,0001; para la normalización por altura).

En las *Tabla V* y *Tabla VI* se observa que en el grupo de pacientes con HVI, el número de mujeres, diabéticos y el IMC era significativamente superior (p<0,0001, p<0,0001 y p=0,0013, respectivamente).

Tabla V. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con HVI cuando se normaliza por SC

	No HVI	HVI	p
Sexo (V/M)	(60,95/39,05)	(30,26/69,74)	<0,0001
Edad (años)	54,84±1,48	56,21±1,42	n.s.
DM (%)	7,62	46,67	<0,0001
Tiempo evolución HTA (años)	2,53±0,28	8,95±0,68	<0,0001
Tratamiento previo (%)	48,10	58,46	0,04
Talla (m)	1,69±0,01	1,63±0,01	<0,0001
Peso (Kg)	85,29±1,61	76,83±0,73	<0,0001
Superficie corporal (m²)	1,96±0,02	1,82±0,02	<0,0001
IMC (kg/m²)	29,55±3,21	28,88±2,81	0,0013
Obesidad (%)	36,19	21,03	0,0008
Glucosa (mg/dl)	106,14±2,56	128,28±4,56	<0,0001
Colesterol (mg/dl)	212,97±4,08	223,48±3,67	0,0002
HDL (mg/dl)	53,11±1,32	45,22±1,54	<0,0001
LDL (mg/dl)	136,05±4,12	151,66±4,08	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	118,14±3,84	133,02±5,06	<0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,91±0,12	6,47±0,15	<0,0001

Tabla VI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con HVI cuando se normaliza por altura

	No HVI	HVI	p
Sexo (V/M)	(56,69/43,31)	(39,52/60,48)	<0,0001
Edad (años)	54,16±1,71	56,35±1,28	0,04
DM (%)	3,18	41,13	<0,0001
Tiempo evolución HTA (años)	2,43±0,33	7,65±0,64	<0,0001
Tratamiento previo (%)	47,13	56,85	n.s.
Talla (m)	1,69±0,01	1,64±0,01	n.s.
Peso (Kg)	85,03±1,78	78,81±1,44	<0,0001
Superficie corporal (m²)	1,96±0,02	1,85±0,02	<0,0001
IMC (kg/m²)	29,34±0,31	29,13±0,28	n.s.
Obesidad (%)	33,76	25,81	n.s.
Glucosa (mg/dl)	103,12±1,92	125,45±4,01	<0,0001
Colesterol (mg/dl)	213,17±5,01	221,11±3,21	0,006
HDL (mg/dl)	53,63±1,49	46,57±1,38	<0,0001
LDL (mg/dl)	135,81±5,04	148,48±3,61	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	117,46±4,44	130,27±4,34	0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,90±0,13	6,35±0,14	<0,0001

Los pacientes con HVI presentan menor profundidad nocturna de la PA, mayor prevalencia de perfiles no dipper y riser, valores más elevados de PA nocturna ($p=0,0003$ y $p=0,0009$, para la PAS y PAD respectivamente), ver [Tabla VII](#) y [Tabla VIII](#).

Tabla VII. PA ambulatoria e IMVI normalizado por SC

	No HVI	HVI	p
PAS 24h (mmHg)	135,54±1,84	134,19±2,01	n.s.
PAD 24h (mmHg)	85,04±1,31	83,19±1,58	n.s.
FC 24h (lpm)	73,68±1,16	72,95±1,36	n.s.
PAS diurna (mmHg)	141,17±2,02	136,82±2,16	0,004
PAD diurna (mmHg)	90,37±1,41	86,47±1,74	0,0006
FC diurna (lpm)	78,07±1,32	77,12±1,62	n.s.
PAS nocturna (mmHg)	122,12±1,98	125,69±2,45	n.s.
PAD nocturna (mmHg)	72,87±1,44	74,39±1,72	n.s.
FC nocturna (lpm)	65,83±1,18	64,81±1,32	n.s.
PAS matutina (mmHg)	124,11±2,42	127,38±2,78	n.s.
PAD matutina (mmHg)	75,87±1,82	76,61±2,01	n.s.
IMPAS (mmHg)	22,84±1,68	20,75±1,72	n.s.
IMPAD (mmHg)	20,08±1,36	18,73±1,46	n.s.
HTA matutina	17,14	18,46	n.s.
HTA Bata Blanca (%)	7,14	12,82	0,05
HTA Enmascarada (%)	20	12,31	0,03
Profundidad (%)	13,24±1,08	7,82±1,48	<0,0001
Perfil circadiano			
Dipper (%)	54,07	31,82	<0,0001
No dipper (%)	23,92	36,92	<0,0001
Riser (%)	5,26	20,51	<0,0001
Dipper extremo (%)	16,75	9,74	<0,0001
IMPAS: Incremento Matutino de la PAS; IMPAD: Incremento Matutino de la PAD.			

Tabla VIII. PA ambulatoria e IMVI normalizado por altura

	No HVI	HVI	p
PAS 24h (mmHg)	134,84±2,11	134,93±1,78	n.s.
PAD 24h (mmHg)	84,47±1,51	83,94±1,36	n.s.
FC 24h (lpm)	74,24±1,34	72,76±1,18	n.s.
PAS diurna (mmHg)	140,59±2,32	138,11±1,94	n.s.
PAD diurna (mmHg)	90,02±1,64	87,52±1,51	0,03
FC diurna (lpm)	78,76±1,56	76,88±1,38	n.s.
PAS nocturna (mmHg)	120,89±2,24	125,72±2,11	0,003
PAD nocturna (mmHg)	71,76±1,58	74,77±1,51	0,009
FC nocturna (lpm)	65,92±1,36	64,95±1,16	n.s.
PAS matutina (mmHg)	124,01±2,81	126,74±2,42	n.s.
PAD matutina (mmHg)	76,06±2,08	76,33±1,76	n.s.
IMPAS (mmHg)	23,43±1,98	20,82±1,51	0,03
IMPAD (mmHg)	20,68±1,61	18,63±1,26	0,05
HTA matutina	15,29	19,35	n.s.
HTA Bata Blanca (%)	8,28	10,89	n.s.
HTA Enmascarada (%)	20,38	13,71	n.s.
Profundidad (%)	13,77±1,26	8,62±1,26	<0,0001
Perfil circadiano			
Dipper (%)	54,15	37,25	<0,0001
No dipper (%)	22,29	35,22	<0,0001
Riser (%)	4,46	17,81	<0,0001
Dipper extremo (%)	19,11	9,72	<0,0001
IMPAS: Incremento Matutino de la PAS; IMPAD: Incremento Matutino de la PAD.			

En las [Figura 3](#) y [Figura 4](#) se muestra la correlación existente entre el IMVI y la pérdida de profundidad de la PA empleando tanto el método de normalización por SC ($r=-0,42$; $p<0,0001$) como por altura ($r=-0,40$; $p<0,0001$).

Figura 3. Correlación entre la profundidad de la PA y el IMVI normalizado por SC

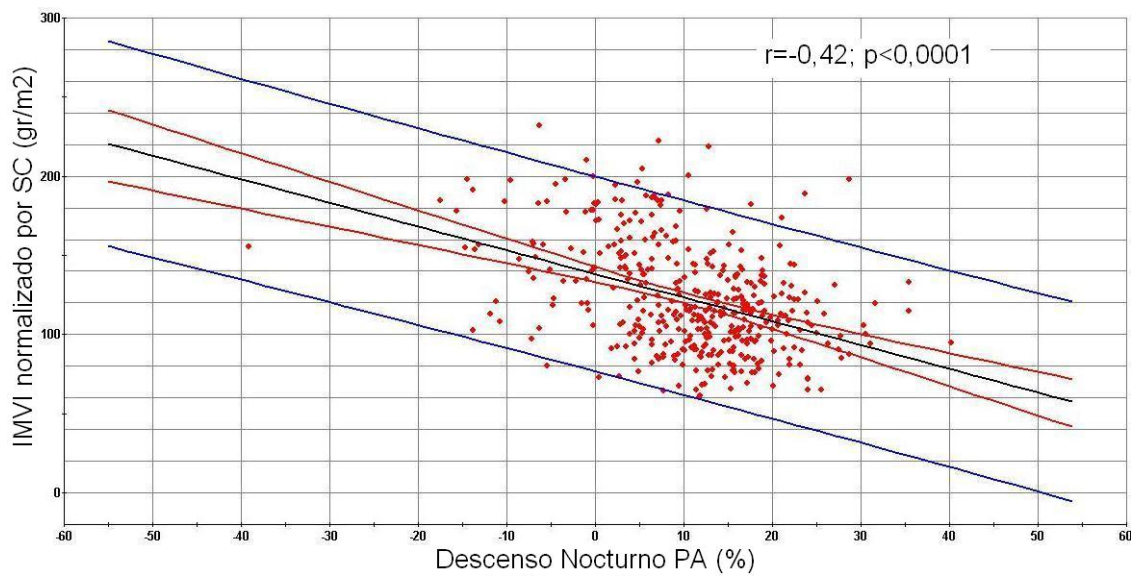
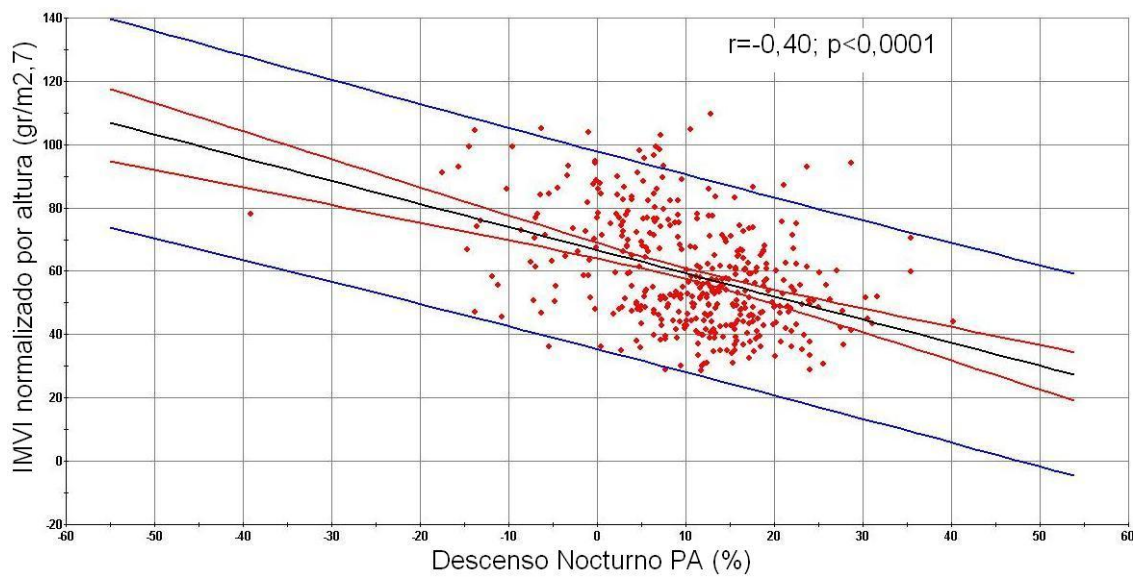


Figura 4. Correlación entre la profundidad de la PA y el IMVI normalizado por altura



Analizando la prevalencia de HVI, según el perfil circadiano de la PA ambulatoria, se observó que era mayor en los pacientes perfiles no dipper y riser ($p < 0,0001$), *Figura 5* y *Figura 6*.

Figura 5. Prevalencia de HVI normalizada por SC según el perfil circadiano de la PA ambulatoria.

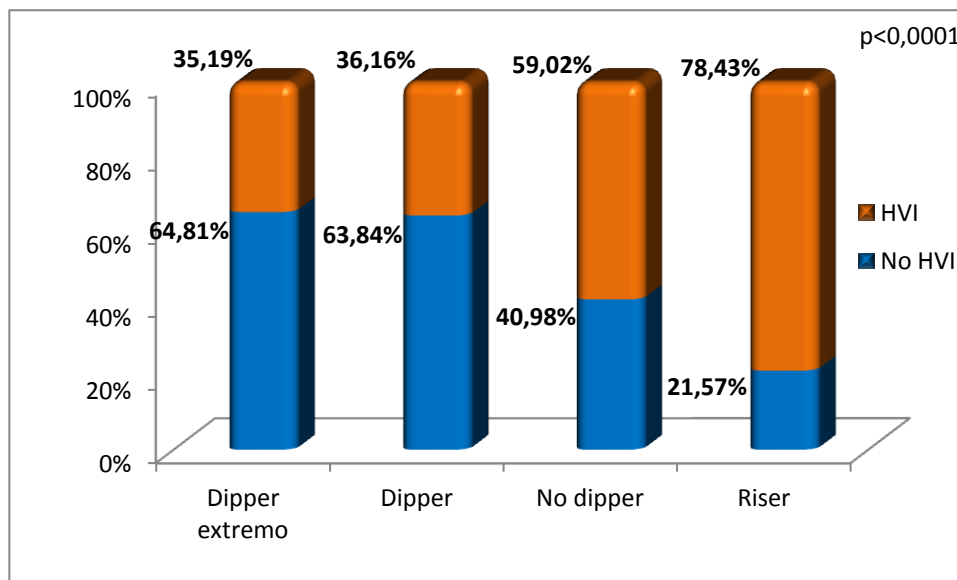
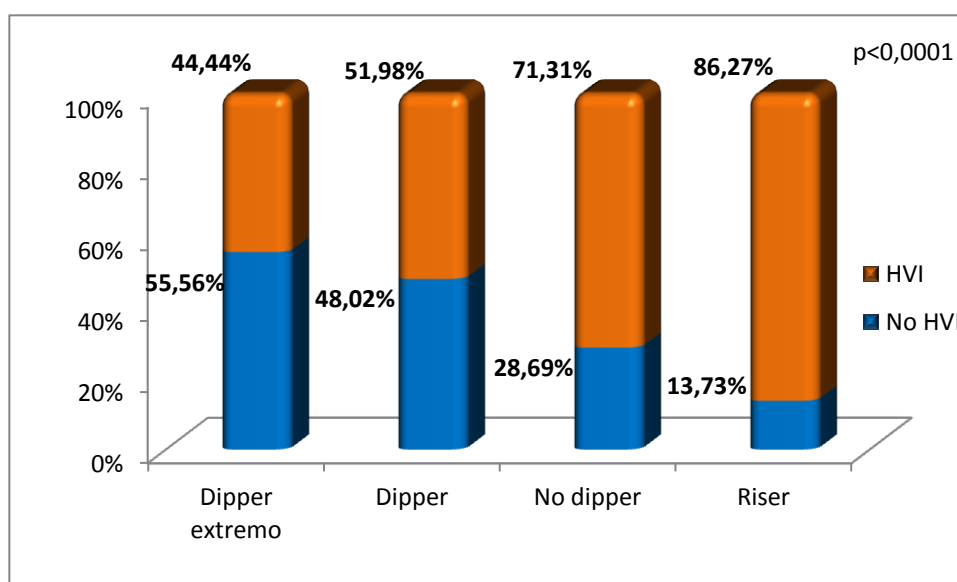


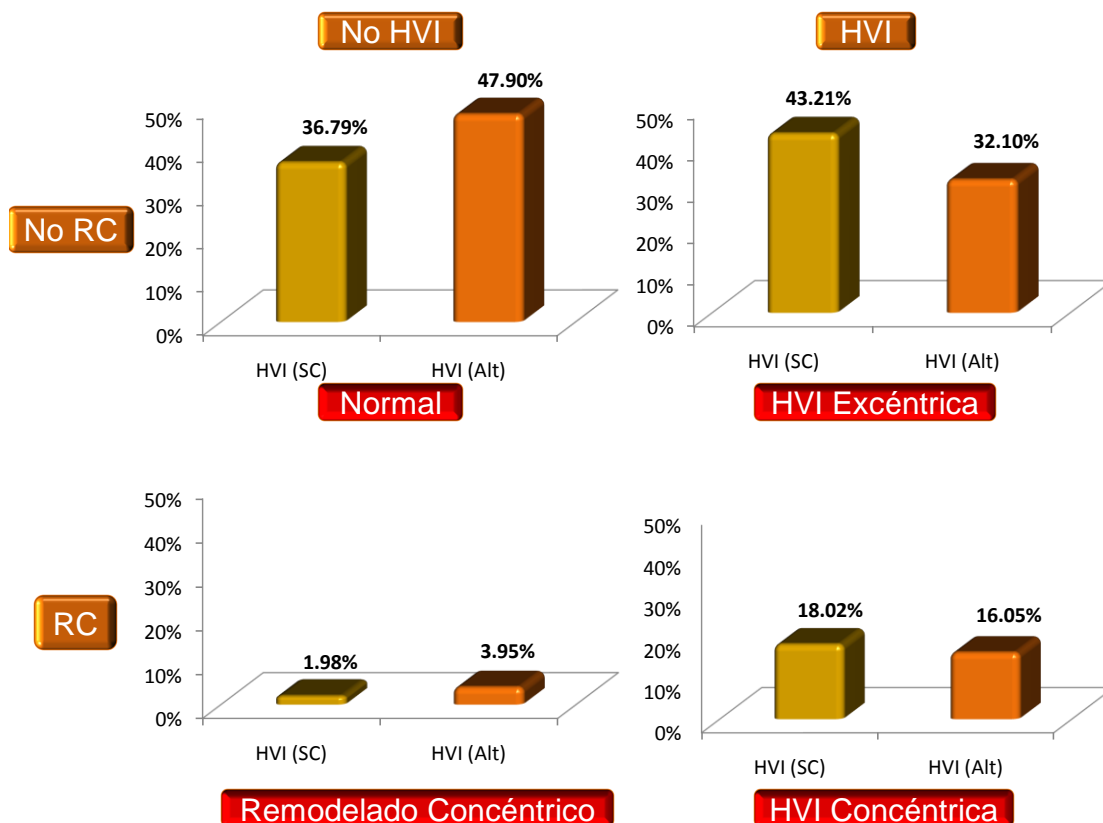
Figura 6. Prevalencia HVI normalizada por altura según el perfil circadiano de la PA ambulatoria



ii. Patrones geométricos de HVI:

El patrón geométrico más prevalente en la muestra fue la HVI excéntrica en ambos métodos de normalización (*Figura 7*), con un 43,21% en la normalización por SC y un 32,10% cuando se emplea la altura.

Figura 7. Prevalencia de cada patrón geométrico en ambos métodos de normalización



En la *Tabla IX* se muestran las características clínicas epidemiológicas de los diferentes patrones geométricos ventriculares. En la *Tabla X* se observa que los pacientes con un patrón geométrico de HVI concéntrica muestran cifras de PAS y PAD nocturnas superiores, menor profundidad nocturna de la PA y mayor prevalencia de perfiles no dipper y riser.

Tabla IX. Características clínico-epidemiológicas de los patrones geométricos

Normalizado por SC					
	Normal	RC	HVI excéntrica	HVI concéntrica	p
Sexo (%H/%M)	61,34%/38,66%	56,25%/43,75%	31,54%/68,46%	27,69%/72,31%	<0,0001
Edad (años)	55,25±1,50	49,91±6,28	55,94±1,70	56,74±2,58	n.s.
DM (%)	14,02	0,93	51,40	33,64	<0,0001
Tiempo evolución HTA (años)	2,23±0,21	6,12±2,01	9,25±0,88	8,37±1,08	<0,0001
Tratamiento previo (%)	46,91	62,50	60,77	53,85	n.s.
Talla (m)	1,69±0,01	1,70±0,02	1,63±0,01	1,63±0,01	<0,0001
Peso (Kg)	85,25±1,66	85,76±6,18	76,83±1,84	76,83±1,21	<0,0001
Superficie corporal (m ²)	1,96±0,02	1,97±0,08	1,82±0,02	1,82±0,03	<0,0001
IMC (kg/m ²)	29,56±0,32	29,46±1,34	28,85±0,34	28,83±0,44	0,01
Obesidad (%)	63,92	62,50	78,46	80,00	0,01
Glucosa (mg/dl)	106,06±2,69	107,06±7,56	124,86±5,72	135,11±7,18	<0,0001
Colesterol (mg/dl)	212,19±4,32	212,31±11,36	220,87±4,81	228,69±5,76	n.s.
HDL (mg/dl)	53,58±1,36	47,31±4,88	47,06±1,92	41,52±2,34	<0,001
LDL (mg/dl)	134,88±4,34	150,20±11,01	148,44±5,06	158,09±6,71	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	117,66±4,04	124,00±11,76	126,83±4,34	145,40±11,92	<0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,91±0,12	5,82±0,52	6,28±0,19	6,86±0,26	0,002

Normalizado por altura					
	Normal	RC	HVI excéntrica	HVI concéntrica	p
Sexo (%H/%M)	46,52%/28,44%	1,07%/2,75%	39,04%/46,79%	13,37%/22,02%	0,0012
Edad (años)	54,36±1,76	50,42±7,01	56,52±1,44	55,94±2,62	n.s.
DM (%)	4,67%	0%	60,75%	34,58%	<0,001
Tiempo evolución HTA (años)	2,22±0,25	6,25±3,06	7,45±0,81	8,11±1,02	<0,0001
Tratamiento previo (%)	46,31	62,50	57,71	54,79	n.s.
Talla (m)	1,69±0,01	1,68±0,04	1,64±0,01	1,64±0,01	<0,0001
Peso (Kg)	85,14±1,81	82,97±9,00	79,09±1,81	78,11±2,46	<0,0001
Superficie corporal (m ²)	1,96±0,02	1,93±0,12	1,86±0,02	1,85±0,03	<0,0001
IMC (kg/m ²)	29,35±0,32	29,15±1,84	29,21±0,36	28,94±0,46	n.s.
Obesidad (%)	34,23	25,00	26,86	23,29	n.s.
Glucosa (mg/dl)	103,11±1,98	103,25±6,92	122,54±4,88	132,45±6,78	<0,0001
Colesterol (mg/dl)	212,57±5,22	224,37±17,97	218,32±4,03	227,77±5,41	0,004
HDL (mg/dl)	53,89±1,54	48,75±5,91	48,47±1,66	42,00±2,26	0,04
LDL (mg/dl)	135,02±5,21	150,40±18,02	144,84±4,32	157,20±6,16	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	116,99±4,56	126,12±19,58	125,03±3,84	142,82±10,84	<0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,91±0,12	5,64±0,72	6,18±0,16	6,76±0,25	n.s.

Tabla X. Presión Arterial (clínica y ambulatoria) y patrones geométricos

	Normal	RC	HVI excéntrica	HVI concéntrica	p
Normalizado por SC					
PAS clínica (mmHg)	153,54±1,71	148,93±4,19	149,03±1,62	145,95±2,59	N
PAD clínica (mmHg)	99,41±1,32	95,44±3,25	95,72±1,22	94,66±2,07	N
FC clínica (lpm)	79,66±2,02	78,81±6,84	77,04±2,64	77,61±3,52	n.s.
PAS 24h (mmHg)	136,09±0,96	128,81±3,09	133,73±1,16	135,13±1,92	RC
PAD 24h (mmHg)	85,51±0,67	79,32±2,81	82,93±0,94	83,68±1,44	RC
FC 24h (lpm)	73,87±1,22	71,37±3,67	72,70±1,58	73,47±2,61	n.s.
PAS día (mmHg)	141,97±1,05	131,34±3,27	137,85±1,26	134,75±2,05	N
PAD día (mmHg)	91,03±0,72	82,34±2,63	87,09±1,04	85,24±1,59	N
FC día (lpm)	78,33±1,38	74,95±4,46	76,89±1,92	77,57±3,04	n.s.
PAS noche (mmHg)	122,28±1,03	120,31±3,61	123,19±1,34	130,67±2,42	HVIC
PAD noche (mmHg)	72,94±0,73	71,96±3,48	73,01±0,97	77,15±1,66	HVIC
FC noche (lpm)	65,86±1,26	65,38±3,32	64,34±1,54	65,73±2,46	n.s.
Profundidad (%)	13,65±0,56	8,34±1,93	10,33±0,85	2,79±1,22	HVIC
Perfil circadiano					
Dipper (%)	54,92	43,75	41,54	15,38	<0,0001
No Dipper (%)	22,80	37,50	33,85	43,08	<0,0001
Riser (%)	4,66	12,50	12,31	36,92	<0,0001
Dipper Extremo (%)	17,62	6,25	12,31	4,62	<0,0001

	Normal	RC	HVI excéntrica	HVI concéntrica	p
Normalizado por Altura					
PAS clínica (mmHg)	152,29±1,77	148,87±7,59	151,24±1,67	146,29±2,35	n.s.
PAD clínica (mmHg)	98,92±1,44	92,50±5,69	97,08±1,21	95,07±1,87	n.s.
FC clínica (lpm)	80,48±2,36	83,12±12,11	77,03±2,21	77,26±3,18	n.s.
PAS 24h (mmHg)	135,43±1,06	123,63±5,01	134,91±1,03	135,01±1,73	RC
PAD 24h (mmHg)	85,04±0,73	73,64±4,51	83,98±0,81	83,82±1,29	RC
FC 24h (lpm)	74,40±1,38	71,32±5,92	72,55±1,34	73,25±2,38	n.s.
PAS día (mmHg)	141,36±1,17	126,28±4,89	139,43±1,12	134,94±1,86	N
PAD día (mmHg)	90,67±0,81	77,93±4,54	88,41±0,88	85,41±1,43	N
FC día (lpm)	78,95±1,61	75,24±7,12	76,73±1,58	77,25±2,78	n.s.
PAS noche (mmHg)	121,18±1,13	115,46±6,17	123,89±1,16	130,07±2,19	HVIC
PAD noche (mmHg)	72,09±0,77	65,48±5,39	71,72±0,86	77,29±1,51	HVIC
FC noche (lpm)	65,99±1,42	64,67±5,32	64,61±1,34	65,77±2,24	n.s.
Profundidad (%)	14,03±0,65	8,91±1,75	10,83±0,69	3,33±1,16	HVIC
Perfil circadiano					
Dipper (%)	17,81	50,00	45,40	17,81	<0,0001
No dipper (%)	20,81	50,00	32,76	41,10	<0,0001
Riser (%)	4,70	0	10,34	35,62	<0,0001
Dipper Extremo (%)	20,13	0	11,49	5,48	<0,0001

En el análisis multivariante, mediante regresión lineal múltiple, para el IMVI normalizado por SC se observó una relación estadísticamente significativa con el tiempo de evolución de la HTA ($p<0,0001$) la profundidad de PA ($p=0,02$), IMC ($p=0,03$), DM ($p<0,0001$), EUA ($p<0,0001$) y FGE ($p=0,02$). En el caso de la normalización por altura se observó relación con el tiempo de evolución de la HTA ($p<0,0001$), la profundidad de PA ($p=0,01$), DM ($p<0,0001$), EUA ($p<0,0001$) y FGE ($p<0,0001$). El IMC no mostró asociación ($p=0,30$).

b) Presión Arterial y riñón:

A nivel renal, 182 pacientes presentaban afectación renal, de los cuales 34 (8,40%) presentaban Enfermedad Renal Oculta (ERO), 78 (19,26%) presentaron Microalbuminuria (MAL) y 70 (17,28%) presentaban Función Renal Alterada (FRA). Ver Tabla XI.

Tabla XI. Prevalencia de afectación renal

	TOTAL	Varones	Mujeres	p
FGE (ml/min/1,73m²)	78,69±1,41	93,48±2,11	65,99±1,41	<0,0001
EUA (mg/24h)	31,64±2,20	30,24±2,74	32,83±3,34	n.s.
Prevalencia ERO (n, %)	34 (8,40%)	3 (1,60%)	31 (14,22%)	<0,0001
Prevalencia MAL (n, %)	78 (19,26%)	52 (27,81%)	26 (11,93%)	<0,0001
Prevalencia FRA (n, %)	70 (17,28%)	18 (9,63%)	52 (23,85%)	<0,0001

En la Tabla XII se observa que, en los pacientes con FRA tienen valores mayores de PAS y PAD nocturnas ($p<0,0001$, en ambos casos), menor profundidad de la PA y mayor prevalencia de perfiles no dipper y riser.

Tabla XII. PA (clínica y ambulatoria) y afectación renal

	Normal	MAL	ERO	FRA	p
PAS clínica (mmHg)	151,11±1,44	150,84±2,41	153,27±4,02	147,95±2,56	n.s.
PAD clínica (mmHg)	97,83±1,16	97,89±1,94	98,31±3,21	94,46±1,48	n.s.
FC clínica (lpm)	79,56±1,90	76,70±3,26	78,24±4,26	77,00±3,78	n.s.
PAS 24h (mmHg)	134,37±0,88	135,16±1,64	135,34±2,44	136,03±1,71	n.s.
PAD 24h (mmHg)	84,49±0,63	84,64±1,38	82,05±1,97	83,51±1,22	n.s.
FC 24h (lpm)	74,33±1,22	72,88±2,16	71,91±2,44	71,35±1,98	n.s.
PAS día (mmHg)	140,26±0,96	138,66±1,78	139,45±2,98	135,58±1,78	n.s.
PAD día (mmHg)	90,04±0,68	88,58±1,52	85,87±2,13	84,72±1,33	N
FC día (lpm)	78,86±1,41	76,67±2,51	76,16±3,06	75,38±2,45	n.s.
PAS noche (mmHg)	120,52±0,93	126,19±1,83	124,93±2,45	131,22±2,24	FRA
PAD noche (mmHg)	71,95±0,66	75,41±1,39	72,74±1,89	77,25±1,61	FRA
FC noche (lpm)	66,10±1,22	65,09±2,22	64,43±2,44	63,61±1,86	n.s.
Profundidad (%)	13,85±0,51	8,72±0,99	9,69±1,69	2,93±1,34	FRA
Perfil circadiano					
Dipper (%)	58,11	33,33	26,47	18,57	<0,0001
No dipper (%)	21,17	39,74	44,12	41,43	<0,0001
Riser (%)	4,05	17,95	14,71	32,86	<0,0001
Dipper Extremo (%)	16,67	8,97	14,71	7,14	<0,0001

En las [Figura 8](#) y [Figura 9](#) se observa que la pérdida de profundidad de la PA se asocia con descenso del FGE y presencia de MAL.

Figura 8. Correlación entre profundidad de la PA (%) y FGE

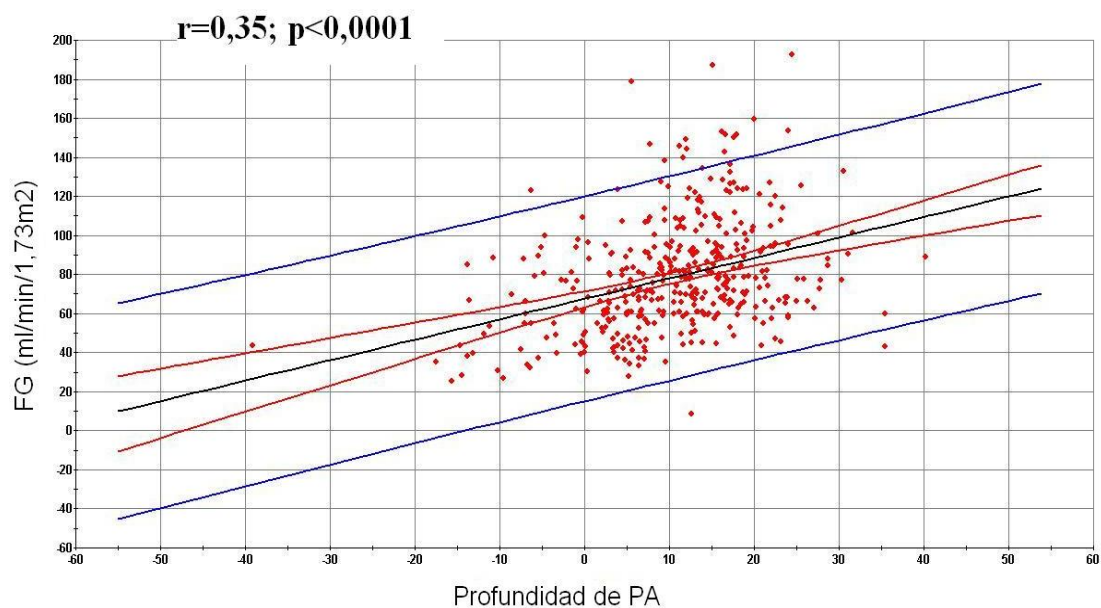
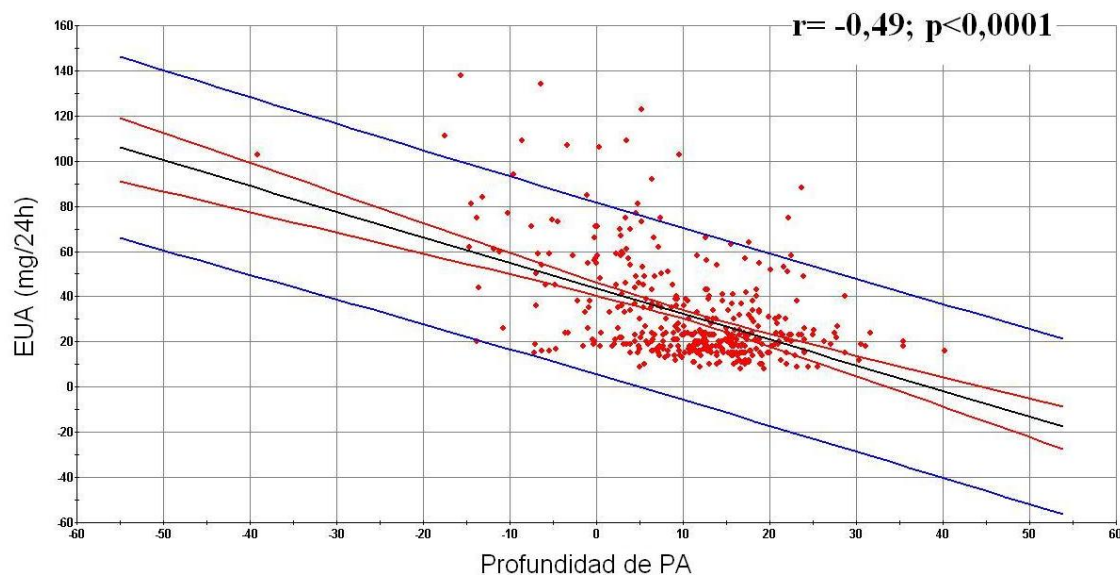
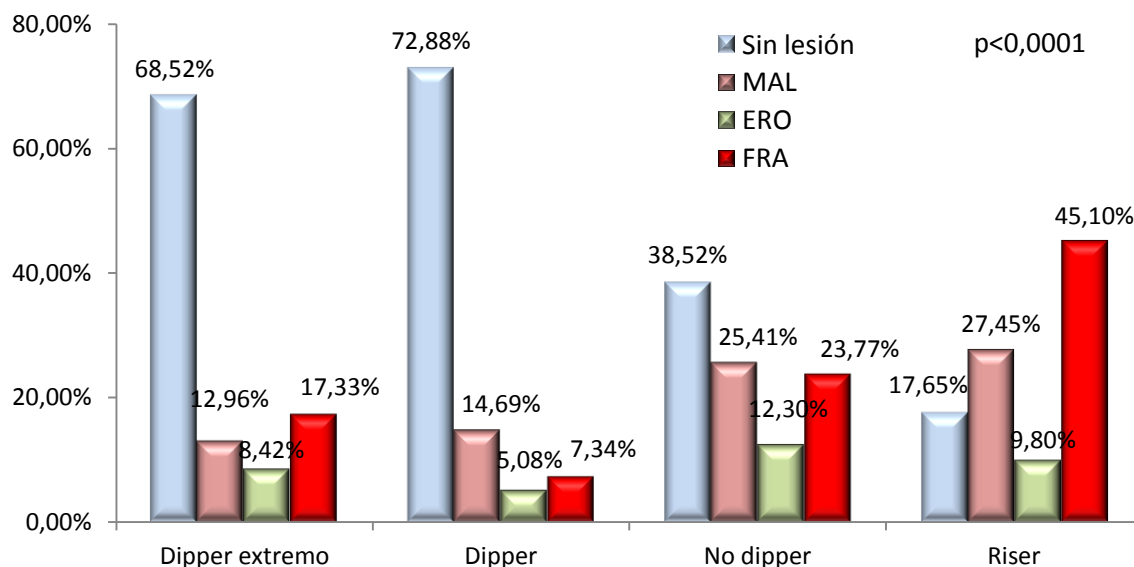


Figura 9. Correlación entre profundidad de PA (%) y EUA



Al analizar la afectación renal según el perfil circadiano de la PA (*Figura 10*), se observó que la FRA era más frecuente en los perfiles no dipper y riser.

Figura 10. Prevalencia de la afectación renal según el perfil circadiano de PA



En el análisis multivariante, mediante regresión lineal múltiple, para el deterioro del FGE se observó una relación estadísticamente significativa con la edad ($p < 0,006$), la EUA ($p < 0,0001$), la profundidad de PA ($p = 0,009$) y el IMVI

($p=0,01$). Para la EUA se observó una relación estadísticamente significativa con el FGE ($p<0,0001$), el nivel de triglicéridos ($p<0,0001$), la profundidad de PA ($p<0,0001$) y el IMVI ($p<0,01$).

c) Afectación cardíaca y renal

Se analizó la coexistencia de afectación renal y cardíaca simultáneamente. En la *Tabla XIII*, se observan las características clínico-epidemiológicas en función de la presencia simultánea de lesiones a ambos niveles.

Tabla XIII. Características clínico-epidemiológicas, según la existencia de lesión en ambos órganos

	Sin lesión	Lesión cardíaca	Lesión renal	Lesión cardíaca y renal	p
n	156	66	53	129	
Edad (años)	54,19±1,70	55,10±2,44	56,74±2,96	56,78±1,74	
DM (%)	7,64	30,30	7,55	55,04	<0,0001
Tiempo evolución HTA (años)	2,29±0,26	9,32±1,31	3,21±0,81	8,77±0,81	<0,0001
Tratamiento previo (%)	48,41	56,06	47,17	59,69	n.s.
Talla (m)	1,69±0,01	1,62±0,01	1,69±0,01	1,63±0,01	<0,0001
Peso (Kg)	84,65±1,84	76,81±2,41	87,18±3,16	76,85±1,84	<0,0001
Superficie corporal (m²)	1,95±0,02	1,82±0,03	1,98±0,04	1,83±0,02	<0,0001
IMC (kg/m²)	29,35±0,34	28,96±0,51	30,15±0,81	28,79±0,33	0,0012
Obesidad (%)	34,39	22,73	41,51	20,16	0,006
Glucosa (mg/dl)	105,89±3,11	117,53±7,41	106,85±4,26	133,77±5,51	<0,0001
Colesterol (mg/dl)	210,28±4,99	216,23±6,06	220,92±6,22	227,18±4,65	n.s.
HDL (mg/dl)	54,34±1,43	52,11±2,23	49,45±2,94	41,69±1,74	n.s.
LDL (mg/dl)	132,68±4,94	140,49±6,41	145,99±6,62	157,37±4,97	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	115,00±4,34	118,15±5,76	127,39±8,64	140,63±6,68	<0,0001
Ácido Úrico (mg/dl)	5,81±0,12	5,71±0,20	6,18±0,26	6,86±0,18	0,01

En la *Tabla XIV* se observa que la presencia simultánea de lesiones en ambos órganos diana (cardíaca y renal), se relaciona con valores mayores de PA nocturna, menor profundidad de PA y mayor prevalencia de perfiles no dipper y riser.

Tabla XIV. PA (clínica y ambulatoria) y afectación cardíaca y renal

	Sin lesión	Lesión cardíaca	Lesión renal	Lesión cardíaca y renal	p
PAS clínica (mmHg)	151,25±3,80	150,94±4,41	155,03±7,74	146,44±5,56	n.s.
PAD clínica (mmHg)	98,03±3,28	97,62±3,24	100,50±5,18	94,72±3,18	n.s.
FC clínica (lpm)	80,40±2,34	77,54±3,21	77,17±3,21	77,07±3,76	n.s.
PAS 24h (mmHg)	134,62±2,44	134,08±3,56	135,53±4,28	136,12±3,58	n.s.
PAD 24h (mmHg)	84,48±1,70	84,49±1,90	84,41±3,42	84,01±2,54	n.s.
FC 24h (lpm)	74,56±1,38	73,79±2,51	71,09±1,92	72,53±1,62	n.s.
PAS día (mmHg)	140,38±2,64	140,11±2,80	141,30±4,56	135,18±3,74	*
PAD día (mmHg)	90,04±1,82	90,06±2,06	89,98±3,81	84,78±2,81	*
FC día (lpm)	79,01±1,56	78,52±3,00	75,29±2,42	76,39±1,92	n.s.
PAS noche (mmHg)	120,82±2,66	120,18±2,58	121,14±4,04	132,21±4,68	*
PAD noche (mmHg)	71,68±1,81	72,26±1,91	72,01±3,32	78,37±3,28	*
FC noche (lpm)	66,49±1,42	65,17±2,34	63,86±2,02	64,61±1,61	n.s.
Profundidad (%)	13,71±1,51	14,02±1,26	13,95±2,32	1,95±2,72	*
Perfil circadiano					
Dipper (%)	55,77	63,64	49,06	17,05	<0,0001
No Dipper (%)	22,44	18,18	28,30	46,51	<0,0001
Riser (%)	4,49	3,03	7,55	29,46	<0,0001
Dipper Extremo (%)	17,31	15,15	15,09	6,98	<0,0001

(*) Nivel de significación a favor del grupo que presenta simultáneamente lesión cardíaca y renal

El FGE en los pacientes que presentaban HVI, cuando se empleaba la SC para la normalización, fue de $65,81 \pm 3,34$ ml/min/ $1,73m^2$ frente las $90,64 \pm 3,78$ ml/min/ $1,73m^2$ en los pacientes sin HVI ($p < 0,0001$). En el caso de emplear la altura como método de normalización, el FGE fue de $71,11 \pm 3,26$ ml/min/ $1,73m^2$ en los pacientes con HVI frente al $90,67 \pm 4,49$ ml/min/ $1,73m^2$ de los pacientes con miocardio normal ($p < 0,0001$).

La EUA en los pacientes con HVI normalizada por SC fue significativamente superior ($41,31 \pm 3,87$ vs $22,69 \pm 1,38$; $p < 0,0001$); al igual que en los pacientes con HVI normalizada por altura ($37,38 \pm 3,24$ vs $22,61 \pm 1,58$; $p < 0,0001$).

La prevalencia de FRA fue más frecuente en pacientes con HVI normalizada tanto por SC ($p < 0,0001$, *Figura 11*), como por altura ($p < 0,0001$, *Figura 12*).

Figura 11. Prevalencia de afectación renal en función de la alteración estructural miocárdica normalizada por SC

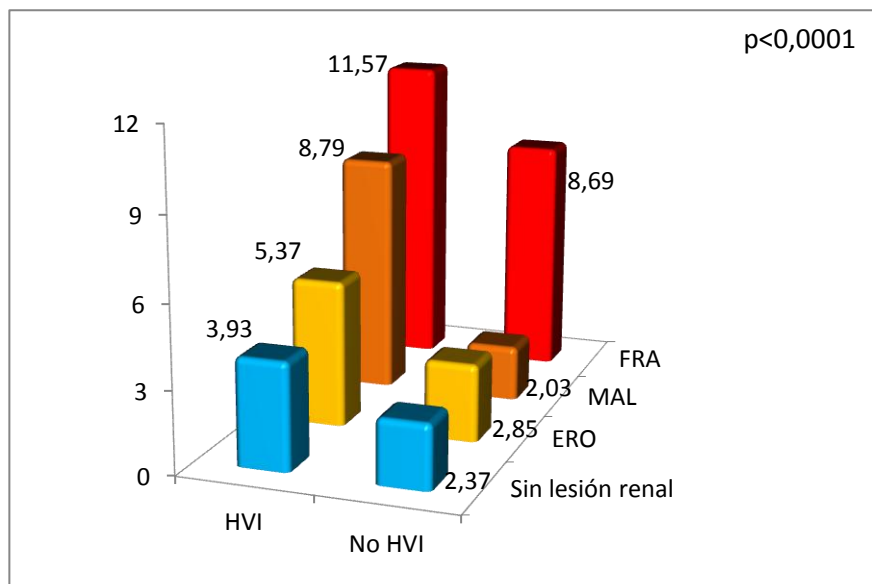
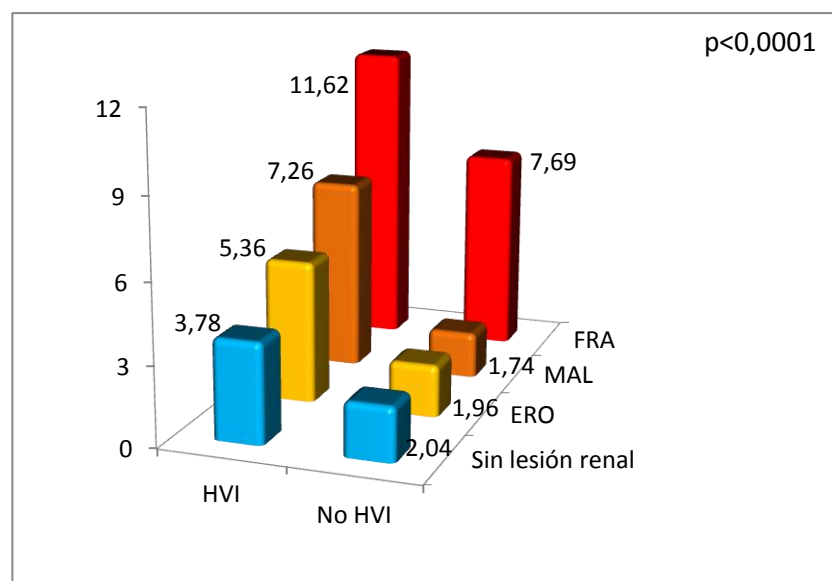


Figura 12. Prevalencia de afectación renal en función de la alteración estructural miocárdica normalizada por altura



De igual modo, tanto el FGE ($r = -0,45$, $p < 0,0001$, [Figura 13](#); en el caso de normalización por SC; $r = -0,50$, $p < 0,0001$; [Figura 14](#); en el caso de normalización por altura) como la EUA ($r = 0,59$, $p < 0,0001$, [Figura 15](#); en el caso de normalización por SC; $r = 0,57$, $p < 0,0001$; [Figura 16](#); en el caso de normalización por altura) mostraron correlaciones estadísticamente significativas con el IMVI, en ambas formas de normalización.

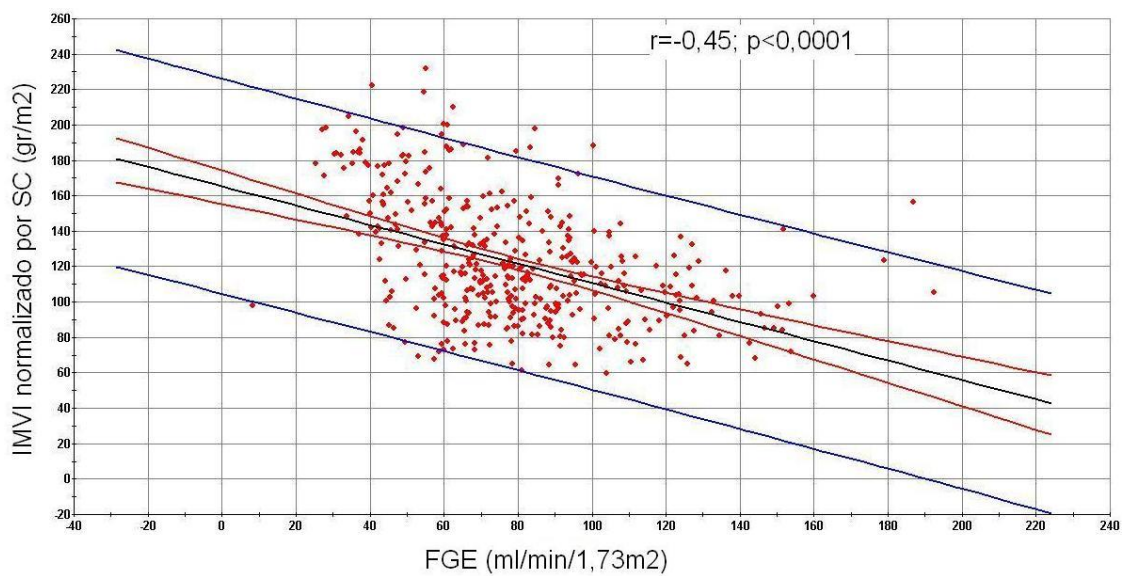
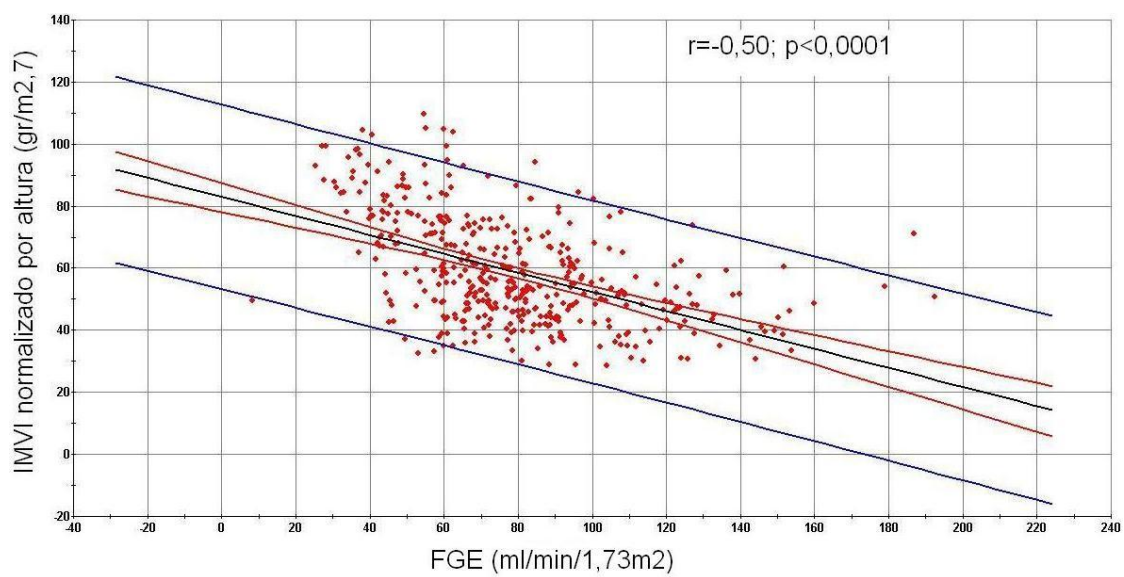
Figura 13. Correlación entre FGE e IMVI normalizado por SC**Figura 14. Correlación entre FGE e IMVI normalizado por altura**

Figura 15. Correlación entre EUA e IMVI normalizado por SC

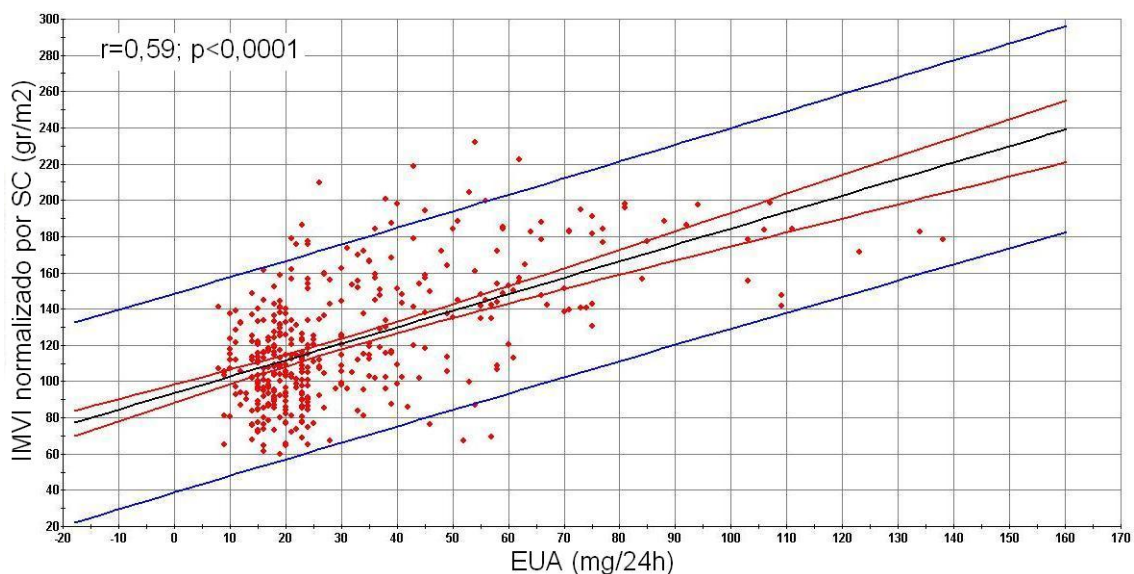
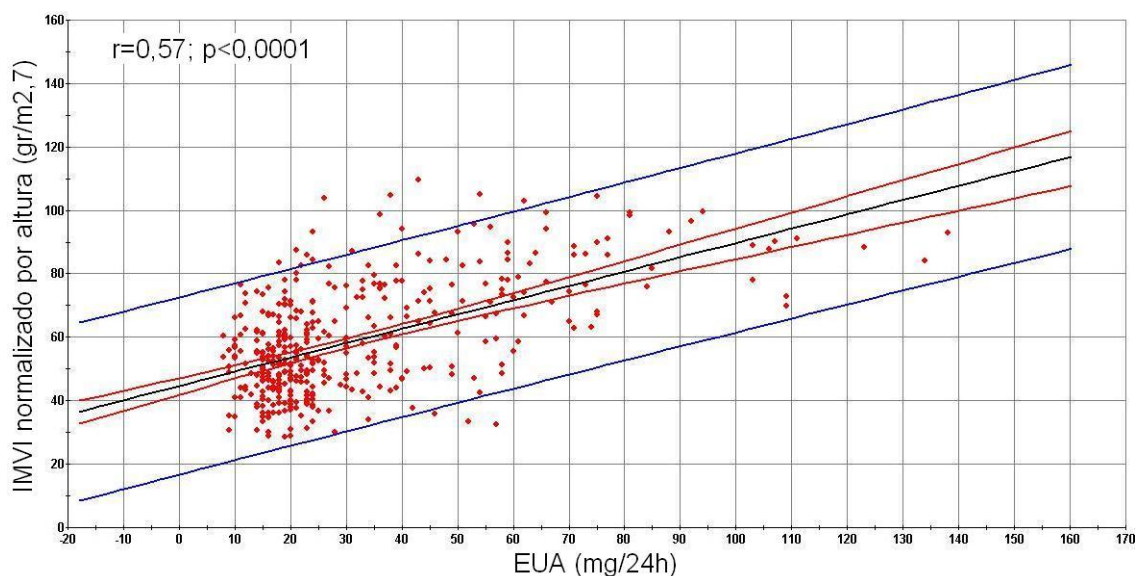


Figura 16. Correlación entre la EUA y el IMVI normalizado por altura



El FGE en los pacientes con HVI concéntrica fue significativamente menor ($55,27\pm 2,41$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) que en los pacientes con HVI excéntrica ($71,08\pm 2,05$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p<0,0001$) y que en pacientes con miocardio normal ($91,78\pm 1,97$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p<0,0001$), empleando la SC en la normalización.

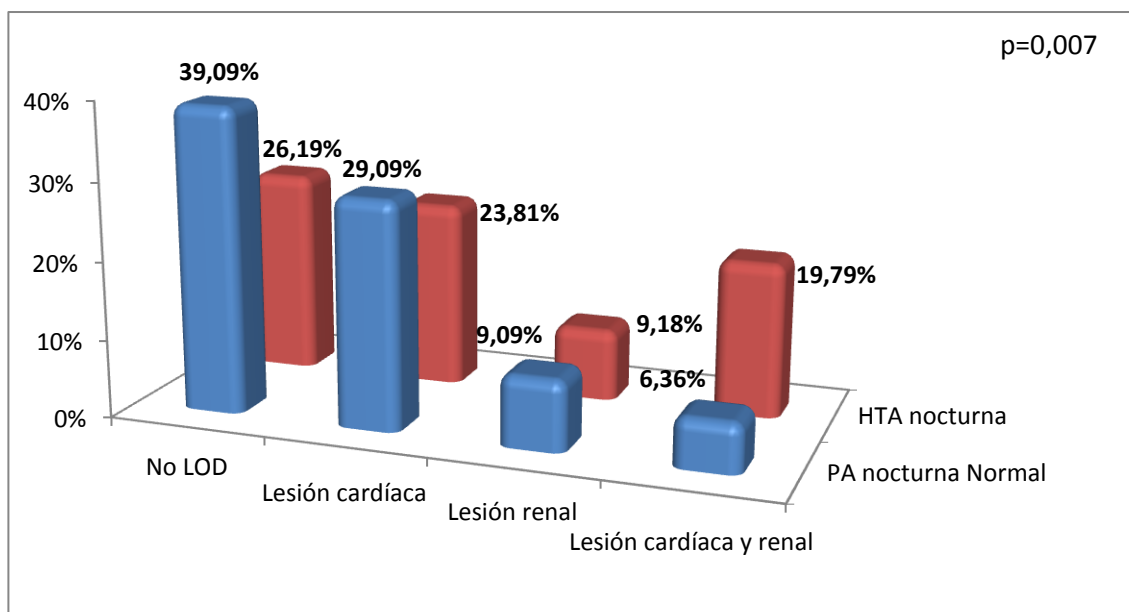
En los casos en los que se empleó la altura para la normalización, también se observó menor FGE en los pacientes con HVI concéntrica ($58,41 \pm 2,58$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) frente a los pacientes con HVI excéntrica ($76,39 \pm 1,92$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p < 0,0001$) y a los pacientes con miocardio normal ($91,79 \pm 2,31$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$; $p < 0,0001$).

El análisis de la EUA en cada patrón geométrico, empleando la SC para la normalización, mostró que los pacientes con HVI concéntrica presentaban mayor EUA ($35,47 \pm 2,55$ mg/24h) que los pacientes con HVI excéntrica ($25,08 \pm 1,48$ mg/24h; $p < 0,0001$) y que los pacientes con miocardio normal ($15,15 \pm 0,45$ mg/24h; $p < 0,0001$).

En el caso de normalización por altura, también se observó mayor EUA ($49,49 \pm 3,36$ mg/24h) en pacientes con HVI concéntrica, que en los pacientes con HVI excéntrica ($32,29 \pm 1,69$ mg/24h; $p < 0,0001$) así como en pacientes sin alteraciones estructurales ($22,21 \pm 0,79$ mg/24h; $p < 0,0001$).

La prevalencia de lesiones en ambos órganos diana es mayor en los pacientes con cifras de HTA nocturna, *Figura 17*.

Figura 17. Prevalencia de LOD en función de PA nocturna



3.3. Análisis longitudinal: pronóstico de los pacientes en función del perfil de la MAPA y de las lesiones de órganos diana

Se completó el seguimiento de 405 pacientes que aportaron una observación de 3721,67 pacientes-año. Durante los 12,5 años de seguimiento (mediana [\pm RiQ]: 10,61 [\pm 3,11] años) se registraron 174 eventos, lo que supone una densidad de incidencia (DI) de 4,68 eventos/100 pacientes-año, y 22 fallecimientos, de los cuales 13 fueron de causa cardiovascular. Entre los eventos se observaron 21 casos de EAP (DI: 0,56/100 pacientes-año), 59 de cardiopatía isquémica (DI: 1,59/100 pacientes-año), 56 de insuficiencia cardíaca (DI: 1,50/100 pacientes-año) y 38 ictus (DI: 1,02/100 pacientes-año). Entre los fallecimientos se observaron 5 por cardiopatía isquémica 5 por insuficiencia cardíaca y 3 por ictus.

En la *Tabla XV* se observa que, de las variables clínicas, la DM (RTI [IC95%]: 2,35 [1,74-3,18]), el ERO (RTI [IC95%]: 2,49 [1,85-3,37]) y la MAL (RTI [IC95%]: 2,66 [1,96-3,58]) influyen en el pronóstico cardiovascular mostrando un incremento de la incidencia de eventos.

Tabla XV. Incidencia de eventos en función de características epidemiológicas y clínicas de la muestra

	n	TI expuestos (\times 100 pac-año)	TI no expuestos (\times 100 pac-año)	RTI (IC95%)
Mujer	218	4,41	5,00	0,88 (0,65-1,18)
DM	107	8,31	3,53	2,35 (1,74-3,18)
Mal control de PA clínica	294	4,99	3,86	1,29 (0,91-1,84)
ERO	104	8,66	3,47	2,49 (1,85-3,37)
MAL	148	8,01	3,02	2,66 (1,96-3,58)

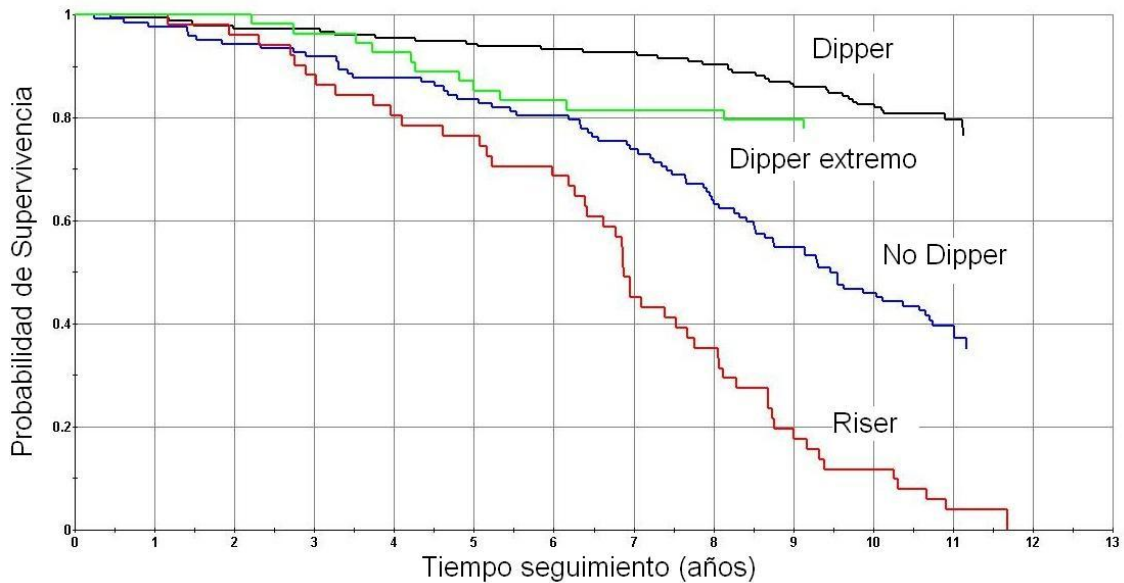
En cuanto a los valores aportados por la MAPA, en la *Tabla XVI* se observa que los que muestran una correlación con la incidencia son la HTA matutina (RTI [IC95%]: 1,72 [1,22-2,42]), la PA nocturna (RTI [IC95%]: 2,32 [1,53-3,52]), y los perfiles no dipper (RTI [IC95%]: 3,56 [2,39-5,27]) y riser (RTI [IC95%]: 7,09 [4,64-10,86]). La curva de Kaplan-Meier, *Figura 18*, muestra que estos perfiles nocturnos de PA (riser y no dipper) son lo que presentan menor tiempo libre de eventos.

Tabla XVI. TI y RTI correspondientes a datos aportados por la MAPA

	n	TI expuestos (x100 pac-año)	TI no expuestos (x100 pac-año)	RTI (IC95%)
HTA matutina	72	7,18	4,18	1,72 (1,22-2,42)
HTA bata blanca	40	3,81	4,77	0,79 (0,46-1,38)
HTA enmascarada	66	3,51	4,92	0,71 (0,45-1,11)
Mal control 24h	320	4,82	4,13	1,17 (0,79-1,71)
Mal control diurno	294	4,41	5,42	0,81 (0,59-1,23)
Mal control nocturno	294	5,62	2,42	2,32 (1,53-3,52)
No dipper	122	7,28	2,05	3,56 (2,39-5,27)
Riser	51	14,54	2,05	7,09 (4,64-10,86)
Dipper extremo	54	2,28	2,05	1,11 (0,58-2,13)

La Tasa de Mortalidad fue más elevada en los perfiles circadianos riser (9 casos, TM: 17,65%) y no dipper (3 casos, TM: 2,46%) frente a los dipper y dipper extremos, con un caso cada uno (TM: 0,56% y TM: 1,85%, respectivamente); $p < 0,0001$.

Figura 18. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según los perfiles nocturnos de PA de la cohorte



La presencia de HVI presenta mayor incidencia de eventos, con una TI de 5,99 frente al 3,06 de los pacientes sin HVI (RTI [IC95%]: 1,96 [1,42-2,72]), en el caso de emplear la normalización por SC; y una TI de 6,49 frente al 2,13 (RTI [IC95%]: 3,04 [2,08-4,45]), en el caso de normalización por altura. Las curvas de Kaplan-Meier (*Figura 19* y *Figura 20*) muestran menor tiempo libre de eventos en el grupo de pacientes con HVI.

Figura 19. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según la presencia de HVI (normalizada por SC) de la cohorte

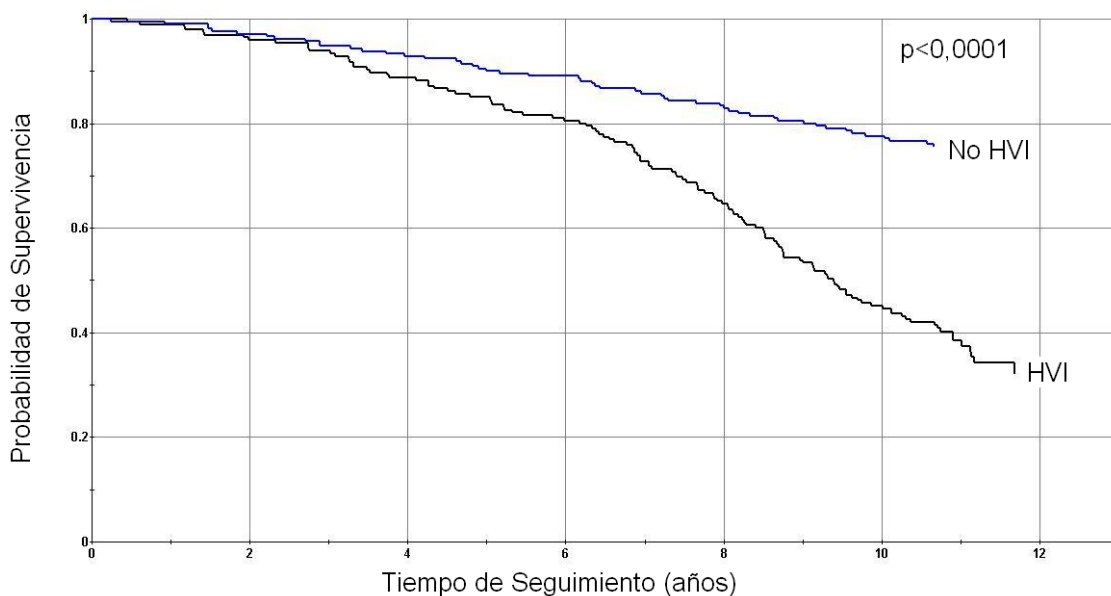
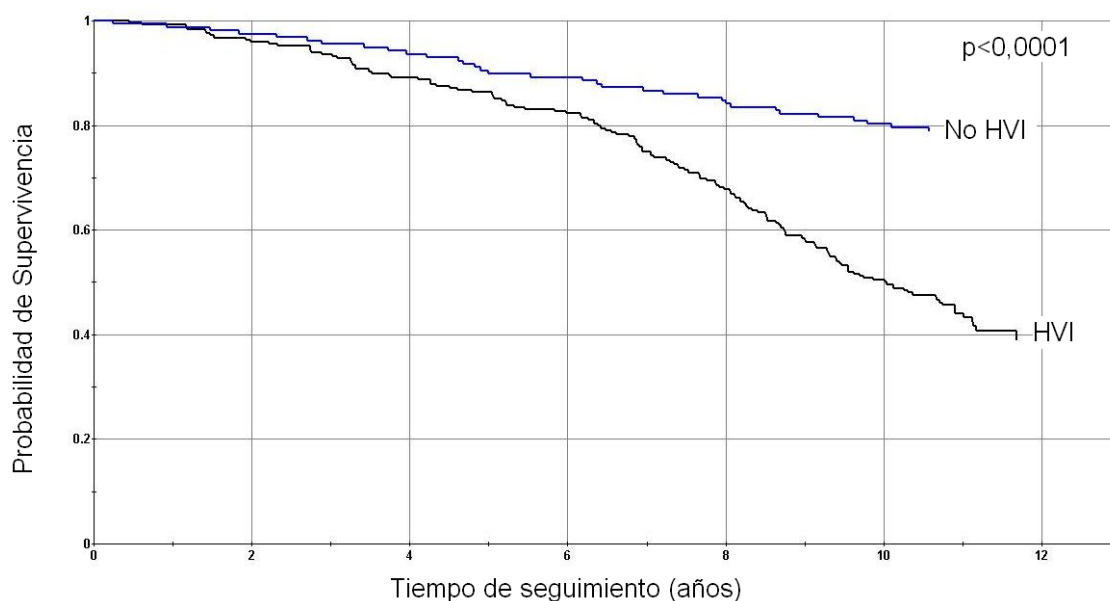


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de libre eventos según la presencia de HVI (normalizada por altura) de la cohorte



En la *Tabla XVII* se observa que, independientemente del método de normalización empleado, la presencia de HVI concéntrica condiciona un peor pronóstico con una RTI de 3,99 (IC95%: 2,69-5,91), en caso de emplear la normalización por SC, y de 4,17 (IC95%: 2,69-6,45), para la normalización por altura.

Tabla XVII. TI y RTI correspondientes a cada patrón geométrico y en cada método de normalización

	n	TI expuestos (×100 pac-año)	TI no expuestos (×100 pac-año)	RTI (IC95%)
Normalizado por SC				
RC	16	1,65	2,54	0,65 (0,13-2,02)
HVI excéntrica	130	6,15	2,54	2,42 (1,68-3,49)
HVI concéntrica	65	10,15	2,54	3,99 (2,69-5,91)
Normalizado por altura				
RC	8	1,19	2,18	0,54 (0,01-3,26)
HVI excéntrica	175	5,51	2,18	2,52 (1,68-3,78)
HVI concéntrica	73	9,11	2,18	4,17 (2,69-6,45)

Todos los fallecimientos por causa cardiovascular se registraron en pacientes con HVI normalizada tanto por SC (TM: 7,18%) como por altura (TM: 5,65%), $p < 0,0001$.

En la Tabla XVIII se observa el efecto en el pronóstico cardiovascular de las combinaciones posibles de HVI y los diferentes perfiles nocturnos aportados por la MAPA. En ella, observamos que la existencia de HVI con perfil dipper incrementa los eventos (RTI [IC95%]: 7,19 (3,29-15,74), para la normalización por SC; RTI [IC95%]: 6,44 (2,51-16,53), para la normalización por altura), y que los perfiles no dipper (RTI [IC95%]: 12,18 (5,77-25,72), para la normalización por SC; RTI [IC95%]: 14,27 (5,73-35,59), para la normalización por altura) y riser (RTI [IC95%]: 20,98 (9,81-44,91), para la normalización por SC; RTI [IC95%]: 25,80 (10,22-65,14), para la normalización por altura) tanto en pacientes con HVI como sin HVI incrementan notablemente el riesgo.

Tabla XVIII. TI y RTI en función del perfil nocturno de la MAPA y la presencia de HVI

	n	TI expuestos (x100 pac-año)	TI no expuestos (x100 pac-año)	RTI (IC95%)
Normalizado por SC				
No HVI y No Dipper	50	6,10	0,67	9,16 (4,15-20,24)
No HVI y Riser	11	16,92	0,67	25,41 (9,31-72,75)
No HVI y Dip Extr	35	1,73	0,67	2,59 (0,74-8,53)
HVI y Dipper	64	4,79	0,67	7,19 (3,29-15,74)
HVI y No Dipper	72	8,11	0,67	12,18 (5,77-25,72)
HVI y Riser	40	13,98	0,67	20,98 (9,81-44,91)
HVI y Dip Extr	19	3,33	0,67	5,01 (1,43-16,45)
Normalizado por altura				
No HVI y No Dipper	35	5,78	0,55	10,47 (3,72-36,32)
No HVI y Riser	7	17,94	0,55	30,93 (8,45-123,61)
No HVI y Dip Extr	30	1,31	0,55	2,38 (0,47-11,04)
HVI y Dipper	92	3,55	0,55	6,44 (2,51-16,53)
HVI y No Dipper	87	7,89	0,55	14,27 (5,73-35,59)
HVI y Riser	44	14,24	0,55	25,80 (10,22-65,14)
HVI y Dip Extr	24	3,61	0,55	6,53 (1,88-25,37)

En la *Tabla XIX* se muestra el efecto pronóstico de las lesiones renales por separado y su combinación. Se observa que la MAL incrementa de forma significativa, el riesgo de presentar algún evento cardiovascular (RTI [IC95%]: 1,93 [1,29-2,89]). Los casos de mortalidad se registraron en los pacientes con FRA (TM: 20%), $p < 0,0001$.

Tabla XIX. TI y RTI correspondientes al tipo de lesión renal

	n	TI expuestos (×100 pac-año)	TI no expuestos (×100 pac-año)	RTI (IC95%)	Tasa Mortalidad
ERO	34	4,28	2,83	1,52 (0,85-2,71)	0
MAL	78	5,45	2,83	1,93 (1,29-2,89)	0
FRA	70	11,29	2,83	3,99 (2,81-5,69)	20%

En la *Tabla XX* se analiza el efecto pronóstico de la combinación de las lesiones subclínicas. Se observa que la HVI incrementa el riesgo (RTI [IC95%] 1,66 [0,99-2,76]); RTI [IC95%] 1,85 [1,11-3,09], respectivamente, para ambas formas de normalización) y que ese efecto se ve incrementado notablemente al añadir las lesiones renales. La mortalidad también se presentó en los pacientes que presentaron simultáneamente HVI y FRA (TM: 10,85%).

Tabla XX. TI y RTI en cada grupo según la existencia de HVI y daño renal

	n	TI expuestos (×100 pac-año)	TI no expuestos (×100 pac-año)	RTI (IC95%)
Normalización por SC				
HVI	66	3,93	2,37	1,66 (0,99-2,76)
MAL	33	2,03	2,37	0,86 (0,38-1,93)
ERO	14	2,85	2,37	1,21 (0,32-3,37)
FRA	6	8,69	2,37	3,67 (0,95-10,24)
HVI + MAL	45	8,79	2,37	3,71 (2,29-5,99)
HVI + ERO	20	5,37	2,37	2,27 (1,01-4,66)
HVI + FRA	64	11,57	2,37	4,88 (3,22-7,41)
Normalización por altura				
HVI	103	3,78	2,04	1,85 (1,11-3,09)
MAL	22	1,74	2,04	0,85 (0,21-2,49)
ERO	10	1,96	2,04	0,96 (0,11-3,87)
FRA	5	7,69	2,04	3,77 (0,73-12,42)
HVI + MAL	56	7,26	2,04	3,56 (2,11-60,1)
HVI + ERO	24	5,36	2,04	2,63 (1,19-5,46)
HVI + FRA	65	11,62	2,04	5,71 (3,54-9,17)

La Tabla XXI, que se obtiene a partir de la Tabla XX, analiza la existencia de interacciones entre las lesiones subclínicas a nivel cardíaco y renal. Se observa que el incremento de incidencia es de 2,24 veces en los casos en los que se asocia MAL e HVI (normalizada por SC), frente a un incremento de 0,85 veces en pacientes sin HVI. Así mismo, la asociación de HVI con MAL incrementa la incidencia de eventos 4,33 veces, frente al incremento de 1,66 veces en pacientes sólo con HVI. La asociación de MAL e HVI, en ambas formas de normalización del IMVI, es la que se asocia a mayor incremento de incidencias y supera la que cabría esperar por efecto multiplicativo entre ambas lesiones.

Tabla XXI. Análisis de la interacción existente entre lesiones subclínicas

Normalizado por SC

	No HVI	HVI			No HVI	HVI	
No M MAL	2,37	3,93	x1,66	No ERO ERO	2,37	3,93	x1,66
	2,03	8,79	x4,33		2,85	5,37	x1,88
	x0,85	x2,24			x1,21	x1,37	
	No HVI No ERO	HVI ERO			No HVI No MAL	HVI MAL	
No M M	2,37	5,37	x2,27	No ERO ERO	2,37	8,79	x3,71
	2,03	11,57	x5,7		2,85	11,57	x4,1
	x0,85	x2			x1,21	x1,31	

Normalizado por altura

	No HVI	HVI			No HVI	HVI	
No MAL MAL	2,04	3,78	x1,85	No ERO ERO	2,04	3,78	x1,85
	1,74	7,26	x4,18		1,96	5,36	x2,73
	x0,85	x1,92			x0,96	x1,42	
	No HVI No ERO	HVI ERO			No HVI No MAL	HVI MAL	
No MAL MAL	2,04	5,36	x2,63	No ERO ERO	2,04	7,26	x3,56
	1,74	11,62	x6,7		1,96	11,62	x5,9
	x0,85	x2,2			x0,96	x1,6	

Finalmente, se realizó un análisis multivariante, mediante regresión de Cox, para evaluar el efecto independiente de cada variable en la tasa de incidencias, que incluyó las variables (edad, el sexo, el IMC, PAS nocturna, el antecedente de DM, el tratamiento farmacológico antihipertensivo previo, la EUA y el FGE e IMVI normalizado por SC y por altura), obteniendo los resultados que se muestran en las *Tabla XXII* y *Tabla XXIII*, en la que se observa que las variables que influyen independientemente en el pronóstico de los pacientes son la pérdida de profundidad nocturna de la PA y los IMVI.

Tabla XXII. Análisis Multivariante de Cox para el tiempo de evolución hasta el primer evento cardiovascular

Variable	OR	IC95%	p-value
Sexo	0,85	0,59-1,21	0,36
Edad	0,98	0,97-1,01	0,12
IMC	1,01	0,93-1,08	0,98
Tto previo	0,85	0,60-1,21	0,37
DM	0,86	0,57-1,29	0,46
Profundidad PA	0,97	0,95-0,98	0,0007
PAS nocturna	1,01	0,99-1,02	0,71
PAD nocturna	0,99	0,97-1,01	0,58
IMVI (SC)	1,02	1,01-1,03	<0,0001
IMVI (altura)	1,03	1,02-1,04	<0,0001
FGE (ml/min/1,73m ²)	1,01	0,99-1,01	0,88
EUA (mg/24h)	1,01	0,59-1,21	0,81

Tabla XXIII. Análisis Multivariante de Cox para la mortalidad cardiovascular

Variable	OR	IC95%	p-value
Sexo	0,18	0,03-1,10	0,06
Edad	0,91	0,83-0,98	0,03
IMC	0,76	0,51-1,16	0,20
Tto previo	1,46	0,35-6,06	0,61
DM	7,28	0,94-55,94	0,06
Profundidad PA	0,93	0,87-0,99	0,04
PAS nocturna	0,65	0,30-1,40	0,27
PAD nocturna	1,39	0,61-3,13	0,42
IMVI (SC)	0,98	0,91-1,07	0,71
IMVI (altura)	1,02	0,85-1,21	0,83
FGE (ml/min/1,73m ²)	0,92	0,88-0,96	0,0006
EUA (mg/24h)	1,01	0,98-1,03	0,67

4. Discusión

El presente estudio es el primero que analiza, en una cohorte de pacientes con HTA esencial, el valor pronóstico de la HVI (comparando dos métodos de valoración ecocardiográfica), en función de la variabilidad de la PA ambulatoria y de la presencia de otras lesiones subclínicas a nivel renal. Los resultados demuestran que la existencia de HVI se asocia con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, sin que se observaran diferencias pronósticas entre ambos métodos de valoración de la HVI, independientemente del perfil circadiano de la PA y de las lesiones subclínicas renales

Desde los primeros resultados del estudio Framingham ya se conoce la influencia pronóstica de la HVI en los pacientes con HTA^(50; 69), sin embargo, son escasos los estudios que valoran la influencia que tienen, la PA ambulatoria y la lesión en diferentes órganos diana (cardíaca y renal) en el pronóstico cardiovascular. Además, en la mayoría de los estudios se ha utilizado el ECG como técnica diagnóstica para identificar la HVI y, en muchos casos, se han realizado en población hospitalaria de alto RCV^(70; 90). Tampoco hay que olvidar que, algunos estudios recientes, han generado una cierta controversia al observar que la HVI sólo genera incremento de la mortalidad en población joven, aunque analiza la mortalidad globalmente, sin analizar aisladamente la mortalidad cardiovascular⁽¹⁵²⁾. El presente estudio ha permitido identificar la HVI, medida por ecocardiografía, como variable independiente en el pronóstico de los pacientes hipertensos y además nos ha permitido identificar la interacción que ejercen el perfil nocturno de la PA y la lesión subclínica renal en ese pronóstico.

La prevalencia de HVI observada fue mayor (61,23%) cuando se empleó la altura como método de normalización, que cuando se utilizó la SC (48,15%), con diferencias de género y mayor prevalencia en las mujeres (*Tabla IV*). En el estudio Framingham la prevalencia de HVI con ecocardiografía alcanzó el 16% en varones y 19% en mujeres⁽⁵⁰⁾. Estudios más recientes, que emplean la altura como método de normalización, muestran prevalencias que alcanzan el 53% en hipertensos sin tratamiento y hasta el 65% en hipertensos diagnosticados con mal control de las cifras de PA⁽¹⁵³⁾, cifras más próximas a

las encontradas en nuestro estudio. Este incremento de la prevalencia puede estar relacionado con una mayor atención y mejor calidad de los estudios ecocardiográficos realizados en pacientes con HTA, aunque todavía hay que mejorar notablemente en este campo⁽¹⁵⁴⁾. La HVI es una LOD que se asocia frecuentemente a la DM, como podemos comprobar en las Tabla V y Tabla VI, y que ya ha sido descrito anteriormente por otros autores^(132; 155); incluso en pacientes que no presentan nefropatía diabética⁽¹⁵⁶⁾.

Esta estrecha relación entre HTA e HVI ha sido explicada por numerosos factores etiopatogénicos, que probablemente confluyan e interaccionen entre sí y condicionen las alteraciones estructurales que caracterizan la HVI. Entre ellos, destacan los factores mecánicos (tamaño de aurícula izquierda), los hemodinámicos (estrés y tensión en la pared ventricular izquierda, así como la PA diastólica), los genéticos (historia familiar) y los sociales (consumo de alcohol)⁽¹⁵⁷⁾.

Ya se ha comentado previamente los numerosos estudios que demuestran que la existencia de HVI identificada por ECG^(85; 86; 87; 88) o por ecocardiografía^(89; 90), se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. En nuestro estudio, donde hemos empleado dos métodos de normalización del IMVI^(143; 144; 145), observamos que las tasas de Incidencia (TI) son similares con cualquiera de ambos, sin diferencias estadísticamente significativas (3,06 [IC95%: 1,42-2,72], para la normalización por SC, vs 2,13 [IC95%: 2,08-4,45], para la normalización por altura). La similitud encontrada entre las curvas de Kaplan-Meier, Figura 19 y Figura 20 y el análisis de Cox que demuestra que ambos métodos predicen de forma similar la incidencia de eventos cardiovasculares, Tabla XXII y Tabla XXIII, nos permite afirmar que la presencia de HVI en pacientes hipertensos, condiciona una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y un peor pronóstico de estos pacientes, con independencia del método de normalización empleado.

El patrón geométrico^(147; 148) más prevalente en nuestra muestra fue la HVI excéntrica, ver Figura 7, resultado que difiere de otros estudios que identifican

la HVI concéntrica como la forma más prevalente de HVI en pacientes hipertensos⁽¹⁵⁸⁾. Sin embargo, en nuestra cohorte, el peor pronóstico sí se corresponde con la HVI concéntrica, que presenta una mayor TI (10,15, en la normalización por SC, y 9,11 en la normalización por altura) y una mayor RTI (3,99 [IC95%: 2,69-5,91]; para la normalización por SC, y 4,17 [IC95%: 2,69-6,45]; para la normalización por altura), ver Tabla XVII, que es la misma conclusión que se alcanza en el estudio realizado por Verdecchia et al⁽¹⁵⁹⁾. Sin embargo, en nuestra muestra, observamos además que el IMVI (en ambos casos de normalización) mantiene el valor pronóstico, después de ajustar por otras covariables que también pueden influir en el pronóstico cardiovascular de los pacientes, Tabla XXII y Tabla XXIII.

El presente estudio, nos ha permitido evaluar el valor pronóstico de la PA ambulatoria, un tema controvertido que ha sido analizado por diferentes trabajos a lo largo de los últimos años^(17; 27). Aunque existe una aceptación general acerca de que la PA obtenida por MAPA tiene mayor valor pronóstico cardiovascular que la PA medidas en la clínica, no existe un consenso unánime acerca de cuál es la PA ambulatoria que mejor correlaciona con el daño en diferentes órganos diana y con la morbimortalidad cardiovascular, en la población hipertensa. Mientras que, en el estudio Syst-Eur^(25; 26) realizado en sujetos ancianos con HTA sistólica aislada, la media de PA nocturna es el mejor predictor de eventos cardiovasculares, en comparación con la media de PA diurna, en el estudio Ohasama^(22; 23; 24), realizado en población general en Japón, se observa lo contrario: la media de PA diurna es mejor predictor de la mortalidad cardiovascular que la media de PA nocturna, aunque en este último estudio se objetivó otro dato quizás más relevante, como fue el hecho de que la disminución de la profundidad de la PA nocturna, fue el mejor predictor de mortalidad cardiovascular, superior a la media de PA durante el periodo de actividad diurna.

En nuestra muestra, de todos los parámetros analizados en la MAPA,, la HTA matutina (RTI [IC95%]: 1,72 [1,22-2,42]), el mal control de la PA nocturna (RTI [IC95%]: 2,32 [1,53-3,52]) y los perfiles circadianos de PA ambulatoria⁽⁴¹⁾ riser (RTI [IC95%]: 7,09 [4,64-10,86]) y no dipper (RTI [IC95%]: 3,56 [2,39-5,27]), ver

Tabla XVI, fueron los que inciden más negativamente en el pronóstico cardiovascular de los pacientes hipertensos.

Aunque muchos autores han hecho referencia al posible efecto de la HTA matutina en la incidencia de eventos cardiovasculares, especialmente en aquellos que ocurren en las primeras horas de la mañana⁽¹⁴⁰⁾, no es menos cierto el peso específico que tienen las alteraciones de la variación circadiana de la PA en relación con el riesgo CV, las cuales han demostrado, en diferentes estudios, que son un importante predictor de lesión en órganos diana y de morbilidad cardiovascular^(160; 161). En nuestro estudio, hemos observado una mayor tasa de incidencia y un menor tiempo libre de eventos CV, en los pacientes con perfiles circadianos no dipper y riser (Figura 18).

La PA ambulatoria también ha demostrado una relación consistente con la HVI, tanto las cifras de PAS y PAD de 24h⁽¹⁶²⁾, como con la disminución o pérdida de la profundidad de la PA, que condiciona el perfil circadiano no dipper^(76; 77; 79; 163). En la mayoría de los estudios que analizan la correlación existente entre perfil circadiano y morbilidad, sólo clasifican a los pacientes en los que tienen una profundidad normal (perfil dipper) o disminuida (perfil no dipper), sin entrar a analizar los sujetos que tienen una pérdida de dicha profundidad (es decir, los pacientes con “profundidad negativa” o, lo que es lo mismo, los que tienen una media de PA nocturna superior a la media de PA diurna, que constituyen los denominados pacientes riser). En nuestra muestra, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos según el perfil circadiano nocturno de PA y se observó que los perfiles no dipper y riser eran los más frecuentes en los pacientes que presentaban HVI (Tabla VII y Tabla VIII) y que la HVI era más frecuente en pacientes con ambos perfiles circadianos (Figura 5 y Figura 6). Además, la pérdida de profundidad en la PA demostró correlación con el IMVI (Figura 3 y Figura 4). Estos resultados son importantes porque señalan que el descenso o pérdida de la profundidad de la PA ambulatoria nocturna es un factor predictor pronóstico de lesión en órganos diana y de morbilidad CV más importante que los propios valores de PA ambulatoria nocturna; de hecho, en algunos estudios, la media de PA nocturna se asocia pobremente a

HVI⁽⁷⁸⁾, que coincide con los resultados de nuestro estudio, donde la correlación entre HVI y los valores nocturnos de PAS y PAD, no es estadísticamente significativa, Tabla VII y Tabla VIII.

La asociación entre los diferentes parámetros de la MAPA y los patrones geométricos de HVI, demostró que la media de PA nocturna es significativamente más elevada en los sujetos con HVI concéntrica, al igual que la disminución y pérdida de la profundidad de la PA, lo que condiciona que los perfiles circadianos no dipper y riser también sean más frecuentes en este patrón geométrico, ver Tabla X.

Cuando contemplamos la asociación entre los perfiles circadianos de PA ambulatoria y la HVI hay variables que pueden actuar como confusoras, la más importante es el sobrepeso, ya que condiciona un aumento en la incidencia del perfil no dipper y es, además, un factor de riesgo para el desarrollo de HVI⁽⁸⁰⁾, lo cual es importante, dada la frecuente asociación entre obesidad e HTA⁽¹⁶⁴⁾. Si bien es cierto que la relación entre profundidad de la PA e HVI se mantiene en ambas formas de normalización, tras realizar un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple en el que se introdujo el IMC, el impacto de la obesidad en la HVI es menor o casi nulo, cuando el IMVI se normaliza por altura, siendo su efecto menor de lo esperado^(145; 146), como se puede comprobar en los resultados del modelo multivariante aquí presentado.

Por otro lado, la edad también parece asociarse con la HVI^(50; 69), incluso en sujetos normotensos⁽¹⁶⁵⁾, por lo que parece razonable, al menos tener en cuenta la edad de los pacientes y ajustar por la misma, en aquellos estudios epidemiológicos de HVI⁽⁸⁴⁾. En nuestro estudio, no se observaron diferencias en la edad entre los pacientes que presentaban HVI y los que no la tenían, Tabla V y Tabla VI, pero además se incluyó la edad en el análisis multivariante (regresión lineal múltiple), sin que se observara ningún efecto estadísticamente significativo sobre la HVI.

Cuando hablamos de HVI y pronóstico cardiovascular se debe analizar siempre la enfermedad renal subclínica (ERO y MAL) ya que es conocido el papel que juega en ambos fenómenos.

Finalmente, hay que hacer mención a la relación existente entre la enfermedad renal subclínica (ERO y MAL) y la HVI, en el pronóstico del paciente hipertenso. En nuestra muestra, la prevalencia de ERO (deterioro del FGE) fue del 25,68%, por la fórmula MDRD simplificada^(149; 150) y el 36,54% de los pacientes presentaron MAL^(151; 152). La prevalencia de enfermedad renal descrita en distintos estudios poblacionales alcanza el 11% en Estados Unidos y el 6% en Europa⁽¹⁶⁶⁾ aunque la tendencia actual es hacia un aumento progresivo de la enfermedad renal oculta⁽¹⁵⁰⁾. En nuestro entorno, un estudio reciente realizado en pacientes hipertensos de nuevo diagnóstico, identificó una prevalencia del 17,88%⁽¹⁶⁷⁾, ligeramente inferior a la aportada por nuestro estudio. En Medicina de AP se han realizado múltiples estudios y, entre los de mayor tamaño muestral, la prevalencia es similar a la de nuestra cohorte, como es el caso del estudio ERIC-HTA⁽¹⁶⁸⁾ con un 28,3%, del 32,4% en el estudio FRESHA⁽¹⁶⁹⁾ o en el estudio DISEHTAE⁽¹⁷⁰⁾ donde se observó una prevalencia del 25,7%. Por otro lado, la prevalencia de MAL observada en nuestra cohorte es superior a la mostrada por otros autores que publican una prevalencia del 7,5%⁽¹⁷¹⁾, midiendo el cociente albúmina/creatinina y del 6% en el HARVEST Study⁽¹⁷²⁾ cuando cuantifican la eliminación urinaria de albúmina en 24h, tal como hemos hecho en nuestros pacientes. También es cierto que, en un estudio reciente, realizado en España, con población hipertensa recién diagnosticada, se observó una prevalencia del 24%⁽¹⁷³⁾, más parecida a la nuestra. Sin embargo, en los estudios citados se desconoce la prevalencia de HVI, lo que dificulta comprender la diferencia de prevalencias con nuestro estudio. Por otro lado, si bien es cierto que la prevalencia de lesión renal subclínica obtenida en nuestro estudio es superior a en otros estudios, no es menos cierto, que las medias de la EUA y de FGE, en ambos sexos, son muy próximas a los valores límite para considerarlos patológicos (*Tabla II*).

Múltiples estudios han descrito que existe una estrecha relación entre el ERO^(116; 117; 119) y la MAL^(98; 123) con la HVI, posiblemente por la existencia de un mecanismo fisiopatológico común, como es el desarrollo del proceso aterosclerótico, donde la afectación renal (nefropatía) desempeña un papel fundamental adyuvante en la evolución y “continuum” de la enfermedad cardiovascular^(128; 129). En nuestro estudio, el análisis bivariante permitió observar que tanto el FGE como la MAL estaban relacionadas con la HVI (Figura 13, Figura 14, Figura 15 y Figura 16), y el análisis multivariante ha permitido comprobar que este efecto es independiente de otras covariables como la edad o la presencia de DM.

A la vista de nuestros resultados, parece que la enfermedad renal juega un papel importante en el pronóstico cardiovascular del paciente hipertenso, ya que, la presencia de cualquiera de las lesiones renales (DFGE o MAL), solas o combinadas con la HVI (Tabla XIX y Tabla XX) condiciona un incremento de la RTI. Se ha descrito que la enfermedad renal, especialmente la MAL podría tener un efecto multiplicativo con la HVI sobre el riesgo CV (Tabla XXI).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la realización de la MAPA no se pudo disponer de todos los diarios de los pacientes, para una correcta individualización de los periodos de actividad diurna y de descanso nocturno, lo cual supone una limitación en la adecuada clasificación o definición de los diferentes perfiles circadianos de PA ambulatoria. Esta limitación, que podría originar un sesgo de información, ha sido subsanada al evaluar la calidad de los registros, y comprobar que el número de medidas validas en cada MAPA era superior al 80%, lo que nos ha permitido obtener conclusiones concordantes con el conocimiento actual. Además, esta misma metodología ha sido empleada por otros estudios multicéntricos y metaanálisis, en los que tampoco se disponía del diario de los pacientes y en los cuales, se obtuvieron conclusiones coherentes⁽¹³⁶⁾.

La segunda limitación del estudio viene dada por el propio diseño del mismo, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo de cohortes, los datos debían de estar registrados en el historial clínico de los pacientes. Tras revisar los registros de MAPA y las historias clínicas, sólo se eliminaron 13 pacientes por falta de información suficiente, por lo que consideramos un tamaño muestral adecuado que no afecta a las conclusiones del estudio.

Otro problema al analizar el pronóstico de los pacientes hipertensos en relación con el perfil circadiano de la PA, es la baja reproducibilidad en el tiempo^(174; 175; 176), con la metodología habitualmente utilizada^(6; 177).

Estudios recientes han identificado que se produce un “intercambio” entre los perfiles no dipper y dipper en el 24% de los pacientes⁽¹⁷⁸⁾, e incluso que, el tratamiento farmacológico matutino se asocia a cambios en el perfil circadiano nocturno⁽¹⁷⁹⁾. Por estas razones, varios estudios han fracasado a la hora de demostrar la relación existente entre “cambios en el perfil circadiano y pronóstico cardiovascular”^(180; 181; 182) y sus conclusiones reafirman que el control de la PA es un mejor predictor de riesgo CV que el propio perfil circadiano⁽¹⁸³⁾. Por las razones apuntadas, muchos autores defienden que es posible que un solo registro de PA ambulatoria no sea suficiente para “definir correctamente” el perfil circadiano y se precise la realización de registros de MAPA repetidos en el tiempo⁽¹⁸⁴⁾, lo cual ha sido imposible en nuestro estudio por el propio diseño del mismo.

En cualquier caso, la MAPA se caracteriza por una menor varianza y una mayor reproductibilidad que las medidas casuales⁽¹⁸⁵⁾ tanto en estudios a corto⁽¹⁸⁶⁾ como a largo plazo⁽¹⁸⁷⁾. La determinación de perfil ND en nuestro estudio, al igual que en la mayoría de los publicados en la literatura, viene determinado por un solo MAPA de 24h. Si bien es cierto que muchos estudios emplean solamente una MAPA de 24h⁽¹⁸⁸⁾ y han demostrado las mismas relaciones, otros estudios en cambio emplearon 2 MAPAS de 24h para confirmar esa misma relación⁽¹⁸⁹⁾.

Otro problema que plantea el empleo de la MAPA es la existencia de trastornos del sueño, que a su vez también influyen en el RCV⁽¹⁹⁰⁾; sin embargo, en nuestro estudio se eliminaron los sujetos que trabajaban a turnos o con trastornos del sueño y, en la revisión de los diarios existente, no se objetivaron alteraciones importantes ni en la cantidad ni en la calidad del sueño⁽¹³⁴⁾.

Respecto a la medición de IMVI con ecocardiografía, queremos exponer algunas limitaciones que pudieran existir respecto a esta técnica, haciendo hincapié en que, en el momento en que se llevó a cabo el estudio, era posiblemente la mejor técnica y metodología disponibles.

La ecografía, que es la técnica empleada para diagnosticar la HVI, también nos ofrece limitaciones, ya que no está exenta de errores y para el cálculo de la MVI se emplean fórmulas que suponen simples aproximaciones a la realidad. La MVI está influenciada por diversos factores, los más importantes IMC y sexo y por este motivo han surgido múltiples índices y formas de estandarizar el IMVI. La mejor forma de normalización es aún un tema controvertido y fuente de confusión, ya que los diferentes ajustes y sus puntos de corte originan diferentes prevalencias de HVI^(50; 191). La corrección por la superficie corporal usando la fórmula de Dubois⁽¹⁴⁴⁾ reduce la variabilidad asociada a la talla corporal y al sexo⁽¹⁹²⁾ pero subestima la MVI en pacientes con elevada superficie corporal (rango alto de SC), es decir en pacientes obesos⁽¹⁴⁵⁾. Una corrección basada en la altura solamente⁽¹⁴⁵⁾, podría evaluar el efecto de la obesidad en la MVI, como propuso Levy en la cohorte Framingham⁽¹⁹¹⁾. El ajuste por altura permitiría hacer una estimación más precisa de la MVI y, por lo tanto, del RCV en pacientes obesos, ya que evita el efecto confusor de esta variable por estar frecuentemente asociados obesidad, HVI e HTA⁽¹⁹³⁾. En estudios que compararon ambos métodos de normalización se observó que el método en el que se empleó la altura elevada de la potencia 2,7 era mejor predictor de eventos cardiovasculares⁽¹⁹⁴⁾, especialmente en poblaciones de alto riesgo cardiovascular⁽¹⁹⁵⁾. Por lo tanto, parece prudente emplear índices que ajusten la MVI evitando el efecto de la obesidad, por lo que el ajuste en función de la altura parece más correcto⁽⁸⁴⁾. Finalmente, el engrosamiento parietal relativo nosotros lo calculamos con la fórmula referida en la

metodología, sin embargo, existe otra fórmula ($2 \times \text{tabique posterior} / \text{diámetro diastólico}$) y aunque ambas medidas han sido usadas indistintamente por diferentes autores, ésta última subestima el engrosamiento parietal en los casos en los que el paciente presenta asimetría del tabique interventricular⁽¹⁴⁷⁾.

Frente a la ecocardiografía, existen otras técnicas como el ECG, método de cribado recomendado para evaluar la presencia de HVI en HTA por ser la herramienta más coste-eficaz, lo que la hace muy accesible en cualquier ámbito sanitario^(1; 2; 3; 4), pero la ecografía es una técnica con mayor validez diagnóstica, con una sensibilidad próxima al 100% y una especificidad del 90%^(143; 196), en la identificación de HVI⁽¹⁹⁷⁾, lo que le permite identificar una prevalencia muy superior⁽¹⁹⁸⁾. Por otro lado, también se dispone de técnicas radiológicas como la Tomografía Computarizada (TC) que ofrece la ventaja de presentar menos variabilidad en la detección de HVI e identificar más precozmente la HVI en pacientes HTA, aunque todavía es una técnica muy novedosa en este campo⁽¹⁹⁹⁾. Finalmente, la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es una técnica también reciente en el estudio del miocardio⁽²⁰⁰⁾ y que supera las limitaciones de la variabilidad interobservador, así como la necesidad de adoptar modelos geométricos teóricos para estudiar el verdadero volumen del miocardio⁽²⁰¹⁾, lo que la convierte en una técnica más reproducible⁽²⁰²⁾ y que progresivamente encontrará su lugar con indicaciones precisas⁽²⁰³⁾. Sin embargo, a pesar de todo esto, la ecocardiografía mantiene un buen rendimiento en el estudio miocárdico⁽²⁰⁴⁾. Por lo tanto, ante el abanico de pruebas de imagen que permiten el estudio del miocardio, la ecocardiografía es la técnica de elección para la identificación de HVI en todas las guías clínicas, en aquellos pacientes en que por datos clínicos, evolución de la HTA o por el ECG se sospeche la posible existencia de la HVI^(1; 2; 3; 4).

La última consideración es acerca de la valoración del deterioro de la función renal, para cuantificar la ERO. Para dicha evaluación hemos empleado la fórmula MDRD⁽¹⁴⁹⁾, que junto con la de Cockcroft-Gault⁽²⁰⁵⁾ son las que están avaladas por mayor número de estudios⁽²⁰⁶⁾. En muchas ocasiones se emplean de forma genérica ambas fórmulas para referirnos al FGE, pero el índice de Cockcroft-Gault estima el aclaramiento de creatinina y la ecuación de MDRD

estima el FG con la corrección por superficie corporal. Las dos fórmulas tienen una concordancia aceptable, especialmente en población mayor de 60 años, en la catalogación de ERC^(207; 208). Sin embargo, la fórmula MDRD se ha mostrado más sensible en el estudio pronóstico de los pacientes con ERO⁽²⁰⁹⁾, por lo que es la fórmula que empleamos en nuestro estudio. Recientemente se ha descrito otra ecuación: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁽²¹⁰⁾, pero que es excesivamente reciente y carente de estudios suficientes que avalen su uso en la clínica, aunque podría permitir reducir los falsos positivos de la ecuación MDRD⁽²¹¹⁾.

5. Conclusiones

Ante los resultados presentados, podemos concluir que:

- La presencia de HVI se asocia a un peor pronóstico cardiovascular, independientemente de los valores promedio de PA clínica y ambulatoria y de la existencia o no de lesión renal subclínica.
- La asociación de HVI con una disminución de la profundidad de la PA ambulatoria y/o con una función renal alterada (deterioro del filtrado glomerular y/o microalbuminuria), empeoran el pronóstico cardiovascular de los pacientes.

6. Bibliografía

- (1) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL. 2007 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007; 28 (12): 1462-1536.
- (2) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HAJ., van Zwieten PA, Viigimaa M and Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Journal of Hypertension* 2009; 27: 2121–2158.
- (3) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Heart; Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42 (6): 1206-1252.

- (4) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-183.
- (5) Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white-coat hypertension?. *JAMA*. 1988; 259 (2): 225-228.
- (6) Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W, and the Participants of the 1999 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force IV. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit*. 1999; 4 (6): 319-331.
- (7) Sica DA, Wilson DK. Sodium, potassium, the sympathetic nervous system, and the renin-angiotensin system: Impact on the circadian variability in blood pressure. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 171-190.
- (8) Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet*. 1978; 1 (8068): 795-797.
- (9) Portaluppi F, Smolensky MH. Circadian rhythm and environmental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000: 79-118.
- (10) Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M, Tamaki Y, Kikuya M, Obara T, Nakagawa M, Hara A, Asayama K, Metoki H, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens* 2008; 26 (4): 685–690.
- (11) Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Biló G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26 (8): 1505–26.

- (12) Warren RE, Marshall T, Padfield PL, Chrubasik S. Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements. *Br J Gen Pract* 2010; 60 (578): 675-80
- (13) Hermida RC. Time-qualified reference values for 24h ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 1999; 4 (3-4): 137-147.
- (14) Parati G, Mutti E, Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mancia G. Advantages and disadvantages of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 1990; 8 (6): S33-S38.
- (15) Parati G, Redón J. Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens.* 2000; 18 (4): 379-382.
- (16) Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Sarría A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension.* 2007; 49 (1): 62-8.
- (17) Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation.* 1966; 34 (2): 279-298.
- (18) Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA.* 1983; 249 (20): 2792-2798.
- (19) Perloff D, Sokolow M, Cowan R, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens* 1989; 7 (3): S3-S10.
- (20) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24 (6): 793-801.
- (21) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. White-coat hypertension. *Lancet.* 1996; 348 (9039): 1444-1445.
- (22) Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji I, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality:

a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit.* 1996; 1 (3): 251-254.

(23) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S, Abe K. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *J Hypertens.* 1997; 15 (4): 357-364.

(24) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference value for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criteria. The Ohasama Study. *Hypertension.* 1998; 32 (2): 255-259.

(25) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet.* 1997; 350 (9080): 757-764.

(26) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999; 282 (6): 539-546.

(27) Segà R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111 (14): 1777-1783.

(28) Banegas JR, Messerli FH, Waeber B, Rodríguez-Artalejo F, de la Sierra A, Segura J, Roca-Cusachs A, Aranda P, Ruilope LM. Discrepancies between office and ambulatory BPs: implications for recent randomized trials. *Am J Med* 2009; 122 (12): 1136-41.

(29) Rodríguez-Roca GC, Alonso-Moreno FJ, García-Jiménez A, Hidalgo-Vega A, Llisterri-Caro JL, Barrios-Alonso V, Segura-Fragoso A, Clemente-Lirola E, Estepa-Jorge S, Delgado-Cejudo Y, López-Abuin JM. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure monitoring in the follow-up of hypertension. *Blood Press* 2006; 15 (1): 27-36.

- (30) Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure. A reanalysis. *Hypertension* 2006; 47 (1): 29–34.
- (31) Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, García-Robles R, Tamargo J, Rey-Calero J. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002; 20 (11): 2157-64.
- (32) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365 (9455): 217–23.
- (33) Banegas JR, Jovell A, Abarca B, Aguilar Diosdado M, Aguilera L, Aranda P, Bertoméu V, Capilla P, Conthe P, De Alvaro F, Fernández-Pro A, Formiguera X, Frías J, Guerrero L, Llisterri JL, Lobos JM, Macías JF, Martín De Francisco AL, Millán J, Morales JC, Palomo V, Roca-Cusachs A, Román J, Sanchis C, Sarriá A, Segura J, De La Sierra A, Verde L, Zarco J, Ruilope LM. Hypertension and health policy in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132 (6): 222-9.
- (34) Graciano A, Zuluaga MC, Banegas JR, León LM, De la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (4): 125–9.
- (35) González-Juanatey JR, Alegría E, Bertoméu V, Conthe P, DeSantiago A, Zsolt I. Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (6): 611–9.
- (36) Banegas JR, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, Rodríguez-Artalejo F. Relationship between obesity, hypertension, and diabetes, and health-related quality of life among the elderly. *Eur J Card Prev Reh*. 2007; 14 (3): 456–462.
- (37) Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Llopart-López JR, González-Rojas N, Clemente-Igeño C, Navarro-Artieda R. Asociación entre el grado de control de la hipertensión arterial, la comorbilidad y los costes en personas de más de 30 años durante el año 2006. *Rev Esp Salud Publica*. 2008; 82 (3): 315–22.
- (38) Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 199; 121 (4): 1244-1263.

- (39) MacMahon S, Alderman MH, Lindholm LH, Liu L, Sánchez RA, Seedat YK. Blood-pressure-related disease is a global health priority. *Lancet*. 2008; 371 (9623): 1480–1482.
- (121) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24 (6): 793-801.
- (41) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988; 13 (8607): 397.
- (42) Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51 (1): 55– 61.
- (43) Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation Between Abnormalities in Circadian Blood Pressure Rhythm and Target Organ Damage in Normotensives. *Circ J* 2009; 73 (5): 899–904
- (44) Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, Bellizzi V, Chiodini P, Cianciaruso B, Nappi F, Zamboli P, Conte G, De Nicola L. Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (8): 2217-2223.
- (45) Leitão CB, Canani LH, Kramer CK, Boza JC, Pinotti AF, Gross JL. Masked hypertension, urinary albumin excretion rate, and echocardiographic parameters in putatively normotensive type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30 (5): 1255-60.
- (46) Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97 (7): 959–63.
- (47) Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stefanadi E, Mihos C, Katsi V, Papademetriou V, Stefanadis C. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 744–752.

- (48) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114 (5): 345–352.
- (49) Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T, Nakao K. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. *J Hypertens* 2009; 27 (8): 1705–1712.
- (50) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implication of echocardiographically-determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322 (22): 1561-1566.
- (51) O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 14–22.
- (52) Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Baurecht H, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120 (12): 1084–1090
- (53) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier HAJ. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2588–05.
- (54) Fowkes GF, and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (2): 197–200.
- (55) De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008; 50 (4): 238–263.
- (56) Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 218–225.

(57) de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164 (22): 2459–2464.

(58) Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35 (4): 898–903.

(59) Shirafkan A, Motahari M, Mojerlou M, Rezaghi Z, Behnampour N, Gholamrezanezhad A. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patients with essential hypertension. *Singapore Med J*. 2009; 50 (12): 1177-1183.

(60) Kronmal RA, Smith VE, O'Leary DH, Polak JF, Gardin JM, Manolio TA. Carotid artery measures are strongly associated with left ventricular mass in older adults (a report from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1996; 77 (8): 628-633.

(61) Meijis MFJ, Doevendans PA, Cramer MJ, Voncken EA, Velthuis BK, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WP and Bots ML. Relation of Common Carotid Intima-Media Thickness with Left Ventricular Mass Caused by Shared Risk Factors for Hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22 (5): 499-504

(62) Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (4): 324-331.

(63) Psaty BM, Arnold AM, Olson J, Saad MF, Shea S, Post W, Burke GL. Association Between Levels of Blood Pressure and Measures of Subclinical Disease. *Am J Hypertens* 2006; 19 (11): 1110–1117

(64) Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Shimizu M, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Association between the morning-evening difference in home blood pressure and cardiac damage in untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009; 27 (4): 712-720.

(65) Lou LM, Gimeno JA, Gómez Sánchez R, Labrador T, Beguer P, Lou MT, Boned B, Aguilar E. Comparación de presión arterial clínica, automedida domiciliar de presión arterial y monitorización ambulatoria de presión arterial

en pacientes con diabetes tipo II y nefropatía diabética. *Nefrología*. 2002; 22 (2): 179-189.

(66) Lozano Olóriz E, Tomás Rubio L, Díaz Dorronsoro A, Ruiz Martínez M, Buil Cosiales P, Estremera Urabayen V, Gasco García P, Barba Cosials J, Díez Martínez J. y Serrano Martínez M. La presión arterial domiciliar se asocia con la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. *Hipertensión*. 2005; 22 (7): 284-90

(67) Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Treviso F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54 (2): 226–232.

(68) Torun D, Sezer S, Arat Z, Pelit A, Yigit F, Ozdemir FN. The frequency of combined target organ damage and the beneficial effect of ambulatory blood pressure monitoring in never treated mild-to-moderate hypertensive patients. *Int Heart J*. 2005; 46 (6): 1073-82.

(69) Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994; 90 (4): 1786-93.

(70) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Porcellati C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (2): 383-390.

(71) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Fusi V, Salerno M, Severgnini B, Corti C, Magrini F, Zanchetti A: Influence of different echocardiographic criteria for detection of left ventricular hypertrophy on cardiovascular risk stratification in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hum Hypertens* 2004; 15 (9): 1561– 625.

(72) Bertomeu V, Fácila L, González-Juanatey JR, Cea-Calvo L, Aznar J, Mazón P y Bertomeu González V, en representación de los investigadores del estudio VIIDA. Control de las cifras de presión arterial en los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular: estudio VIIDA. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (12): 1257-63

(73) Lozano JV, Redón J, Cea-Calvo L, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, González-Esteban J. Hipertrofia ventricular izquierda en población hipertensa. Estudio ERIC-HTA. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59 (2): 136-142

- (74) Marabotti C, Genovesi-Ebert A, Palombo C, Giaconi S, Ghione S. Casual, ambulatory and stress blood pressure: relationship with left ventricular mass and filling. *Int J Cardiol.* 1991; 31 (1): 89-96.
- (75) Mancía G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure in superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group (Study of Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril evaluation). *Circulation.* 1997; 95 (6): 1464-1470.
- (76) Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, Toumanidis S, Dolianitis K, Vemmos K, Vassilopoulos D, Mouloupoulos SD. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens.* 2006; 24 (10): 2071-7.
- (77) Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(6):781-792.
- (78) Morgan TO, Brunner HR, Aubert JF, Wang Q, Griffiths C, Delbridge L. Cardiac hypertrophy depends upon sleep blood pressure: a study in rats. *J Hypertens* 2000; 18 (4): 445–451.
- (79) Kim MW, Kim BS, Shin HS, Kim BJ, Sung KC, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim HM, Kim HD. Lack of correlation between QTc dispersion and morning blood pressure surge in recently diagnosed essential hypertensive patients. *Circ J.* 2007; 71 (8): 1288-1292.
- (80) Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Negri F, Sala C, Maisaidi M, Giudici V, Zanchetti A, Mancía G. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2008; 13 (6): 318-324
- (81) Kuch B, Hense HW, Gneiting B, Doring A, Muscholl M, Brockel U, Schunkert H. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000, 102 (4): 405-410.
- (82) Levy D: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988, 108 (1): 7-13.

- (83) De Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, Galderisi M, Devereux RB. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005, 45 (1): 64-68.
- (84) Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy?. *Cardiovascular Ultrasound*. 2005, 3: 17
- (85) Li Z, Dahlöf B, Okin PM, Kjeldsen SE, Wachtell K, Ibsen H, Nieminen MS, Jern S, Devereux RB. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE Study). *J Hypertens*. 2008; 26 (6): 1244–1249.
- (86) Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, Hanratty R, Krantz MJ, Masoudi FA, Dickinson LM, Steiner JF. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008; 121 (10): 870–875.
- (87) Antikainen RL, Grodzicki T, Beevers DG, Webster J, Jokelainen JJ, Bulpitt CJ. Left ventricular hypertrophy by Sokolow-Lyon voltage criterion predicts mortality in overweight hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2009; 23 (1): 20-26.
- (88) Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, Borgioni C, Gentile G, Reboldi G. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27 (8): 1697–1704.
- (89) Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97 (7): 959–963.
- (90) Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F, Capra A, Giannattasio C, Dell'Oro R, Grassi G, Sega R, Mancia G. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009; 27 (12): 2458-2464.
- (91) Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Antihypertensive

Therapy and Reduction in Sudden Cardiac Death. The LIFE Study. *Circulation*. 2007; 116 (7): 700-705.

(92) Gerds E, Okin PM, Omvik P, Wachtell K, Dahlöf B, Hildebrandt P, Nieminen MS, Devereux RB. Impact of diabetes on treatment-induced changes in left ventricular structure and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19 (5): 306-312.

(93) Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292 (19): 2350–2356

(94) Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, de Simone G, Mandarino E. Prognostic Significance of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Essential Hipertensión. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39 (12): 2005-2011

(95) Teniente-Valente R, Solorio S, Vargas-Salado E, Aguirre-Vázquez C, Hernández-González MA, Olvera-Lopez JA, Rodríguez-Mariscal L, Luna-Ruiz MA, Guillén Contreras JM, Murillo Ortiz BO. Improvement of diastolic function after regression of left ventricular hypertrophy. *Arch Cardiol Mex*. 2008; 78 (4): 392-399.

(96) de Simone G, Schillaci G, Palmieri V, Devereux RB. Should all patients with hypertension have echocardiography? *J Hum Hypertens* 2000; 14 (7): 417-421.

(97) Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, Prevost AT, Neil HA, Acerini CL, Barrett T, Cooper JD, Edge J, Shield J, Widmer B, Todd JA, Dunger DB. Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52 (6): 1173–1181.

(98) Leoncini G, Viazzi F, Conti N, Baratto E, Tomolillo C, Bezante GP, Deferrari G, Pontremoli R. Renal and cardiac abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27 (5): 1064-1073

(99) Yamamoto K, Takeda Y, Yamashita S, Sugiura T, Wakamatsu Y, Fukuda M, Ohte N, Dohi Y, Kimura G. Renal dysfunction impairs circadian variation of

endothelial function in patients with essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2010; 4 (6): 265-271.

(100) Torun D, Sezer S, Arat Z, Pelit A, Yigit F, Ozdemir FN. The frequency of combined target organ damage and the beneficial effect of ambulatory blood pressure monitoring in never treated mild-to moderate hypertensive patients. *Int Heart J* 2005; 46: 1073-1082.

(101) Palmas W, Moran A, Pickering T, Eimicke JP, Teresi J, Schwartz JE, Field L, Weinstock RS, Shea S. Ambulatory pulse pressure and progression of urinary albumin excretion in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension.* 2006; 48 (2): 301-308.

(102) Knudsen ST, Laugesen E, Hansen KW, Bek T, Mogensen CE, Poulsen PL. Ambulatory pulse pressure, decreased nocturnal blood pressure reduction and progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2009; 52 (4): 698–704.

(103) Turfaner N, Karter Y, Curgunlu A, Ayan F, Mihmanli I, Sipahioglu F. Blunted nocturnal fall of blood pressure in isolated clinical hypertension. *Swiss Med Wkly* 2009; 139 (17-18): 251-255.

(104) Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (9): 2796 –2803.

(105) Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Cataliotti A, Malatino LS. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002; 40 (1): 41– 46.

(106) Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8 (11): 1764–1770.

(107) Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Conti N, Falqui V, Parodi A, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens* 2008; 26 (3): 427–432.

(108) Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: Association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46 (1): 33-7.

(109) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001, 286 (4):421-426.

(110) Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Bramlage P, Paar WD, Böhm M. Subclinical albuminuria, microalbuminuria and proteinuria-accepted cardiovascular risk markers? *Dtsch Med Wochenschr.* 2006; 131 (47): 2665–2671.

(111) Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of Ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 629–636.

(112) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004, 351 (13): 1285-1295.

(113) Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (5): 1069–1077.

(114) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (8): 1813–1821.

(115) Nieburg I, Kahan T. Cardiovascular risk factors are not treated to target in hypertensive patients in primary care. *Blood Press.* 2010; 19 (3):176-181.

(116) Cerasola G, Nardi E, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Guarneri M, Arsena R, Giammarresi G, Carola Foraci A, Cottone S. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15 (2): 203-210.

(117) McQuarrie EP, Patel RK, Mark PB, Delles C, Connell J, Dargie HJ, Steedman T, Jardine AG. Association between proteinuria and left ventricular

mass index: a cardiac MRI study in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 201; 26 (3): 933-938.

(118) Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27 (3): 633–641

(119) Guerin AP, Adda H, London GM, Marchais SJ. Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56 (3): 279-288.

(120) Cerasola G, Nardi E, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Guarneri M, Arsena R, Giammarresi G, Carola Foraci A, Cottone S. Left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate reduction of renal function. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15 (2): 203-210.

(121) Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, Gerds E, Wright JT Jr, Papademetriou V, Mogensen CE, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Devereux RB. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction*. *Am Heart J* 2002; 143 (2): 319–326

(122) Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB; Strong Heart Study. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2764–2769

(123) Lieb W, Mayer B, Stritzke J, Doering A, Hense HW, Loewel H, Erdmann J, Schunkert H. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: the MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (10): 2780-2787.

(124) Peterson GE, Backer T, Gabriel A, Ilic V, Vagaonescu T, Appel LJ, Contreras G, Cindy Kendrick, Rostand S, Philli RA. Prevalence and Correlates of Left Ventricular Hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension*. 2007; 50 (6): 1033-1039

(125) Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, Gonzalez-Elena LJ, Recio-Rodriguez JI, Castano-Sanchez Y, Grandes G, Martinez-Salgado C. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular,

cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* 2009, 14 (4):145-151.

(126) Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension* 2005, 45 (2): 240-245.

(127) Cerasola G, Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cottone S. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol.* 2011; 24 (1): 1-10.

(128) Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Impact of subclinical carotid atherosclerosis on incident chronic kidney disease in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (8): 2593–2598.

(129) Wu CK, Yang CY, Tsai CT, Chiu FC, Huang YT, Lee JK, Cheng CL, Lin LY, Lin JW, Hwang JJ, Chiang FT. Association of low glomerular filtration rate and albuminuria with peripheral arterial disease: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Atherosclerosis* 2010; 209 (1): 230–234.

(130) Mostaza JM, Manzano L, Suárez C, Cairols M, Ferreira EM, Rovira E, Sánchez A, Suárez-Tembra MA, Estirado E, Estrella Jde D, Vega F, Sánchez-Zamorano MA; MERITO II study. Prevalencia de enfermedad arterial periférica asintomática, estimada mediante el índice tobillo-brazo, en pacientes con enfermedad vascular. *Med Clin (Barc).* 2008; 131 (15): 561–565.

(131) Cabrerizo García JL, Zalba Etayo B, Pérez Calvo JI. Prognostic value of glomerular filtrate in acute coronary syndrome: Cockcroft's index or MDRD equation?. *Med Clin (Barc).* 2010; 134 (14): 624-629.

(132) Cea-Calvo L, Conthe P, Gómez-Fernández P, de Alvaro F, Fernández-Pérez C. and RICARHD investigators. Target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes in Spain: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5: 23

(133) Cicconetti P, Donadio C, Pazzaglia MC, D'Ambrosio F, Marigliano V. Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk. *Recenti Prog Med.* 2007; 98 (7-8): 401-406.

- (134) Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102 (21): 2607–2610.
- (135) Anwar YA, Giacco S, McCabe EJ, Tendler BE, White WB. Evaluation of the efficacy of the Omron HEM-737 Intellisense device for use on adults according to the recommendations of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit.* 1998; 3 (4): 261-265.
- (136) Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Diagnostic Thresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-Year Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2007; 115 (16): 2145-2152
- (137) Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers: ANSI/AAMI SP10-1992. Arlington, Va: AAMI; 1993: 40.
- (138) O'Brien E, Petrie J, Littler WA, De Swiet M, Padfield PL, Altman D, Bland M, Coats A, Atkins N. An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens.* 1993; 11 (6): 677-679.
- (139) O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the SpaceLabs 90207 determined by the British Hypertension Society protocol. *J Hypertens.* 1991; 9 (6): 573-574.
- (140) Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. *Blood Press Monit.* 2002; 7 (2): 111–16.
- (141) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107 (10): 1401–1405.

- (142) Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55 (4): 613–618.
- (143) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment on left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57 (6): 450–458.
- (144) DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.
- (145) de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and of the impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (5): 1251–1260.
- (146) de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25 (5): 1056-1062
- (147) Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J III, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987, 75 (1-2): 126-133.
- (148) Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PG. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992, 19 (7): 1550-1558
- (149) Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (11): 1909-13.
- (150) K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-S266
- (151) Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: Data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008; 26 (1): 18–25.

- (152) Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR, Ackerman MJ, Tajik AJ, Gersh BJ. Use of Echocardiography in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Implications of Massive Hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19 (6): 788-795
- (153) Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Capra A, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, de Simone G, De Luca N, Tocci G, Morganti A. Echocardiography in clinical practice: the burden of arterial hypertension. A multicenter Italian survey. *J Hum Hypertens*. 2010; 24 (6): 395-402.
- (154) Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Muiesan ML, Grandi AM, Palumbo G, Pini C, Leonetti G, Zanchetti A, Mancia G. The Hyper-Pract Study: a multicentre survey on the accuracy of the echocardiographic assessment of hypertensive left ventricular hypertrophy in clinical practice. *Blood Press*. 2008; 17 (2):124-128.
- (155) Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000, 101 (19): 2271-2276.
- (156) Sato A, Tarnow L, Nielsen FS, Knudsen E, Parving HH: Left ventricular hypertrophy in normoalbuminuric type 2 diabetic patients not taking antihypertensive treatment. *QJM* 2005, 98 (12): 879-884.
- (157) Warren RE, Marshall T, Padfield PL, Chrubasik S. Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements. *Br J Gen Pract*. 2010; 60 (578): 675-680.
- (158) Koh YS, Jung HO, Park MW, Baek JY, Yoon SG, Kim PJ, Ihm SH, Chang K, Oh YS, Youn HJ, Baek SH, Chung WS, Seung KB, Kim JH. Comparison of Left Ventricular Hypertrophy, Fibrosis and Dysfunction According to Various Disease Mechanisms such as Hypertension, Diabetes Mellitus and Chronic Renal Failure. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 17 (4): 127-34.
- (159) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C: Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25 (4): 871-878.

- (160) Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51 (1): 55– 61.
- (161) Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007; 370 (9594): 1219–1229.
- (162) Tsioufis C, Stefanadis C, Goumas G, Pitsavos C, Toutouzas P. Relation of ambulatory blood pressure load with left ventricular geometry in untreated patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1999; 13 (10): 677-82.
- (163) Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation Between Abnormalities in Circadian Blood Pressure Rhythm and Target Organ Damage in Normotensives. *Circ J* 2009; 73 (5): 899 – 904
- (164) De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002, 20 (2): 323-331.
- (165) De Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, Galderisi M, Devereux RB: Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005, 45 (1):64-68.
- (166) Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8: 117–130.
- (167) Gómez-Marcos MA, Martínez-Salgado C, Grandes G, Recio-Rodríguez JI, Castaño Sánchez Y, Rodríguez Sánchez E, García-Ortiz L. Subclinical and established kidney disease in recently diagnosed hypertensive patients. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (6): 246-253.

- (168) Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, González-Esteban J; ERIC-HTA 2003 Study Investigators. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study. *J Hypertens*. 2006; 24 (4): 663-669.
- (169) Herrero P, Marín R, Fernández Vega F, Gorostidi M, Riesgo A, Vázquez J, Díez Ojeda B; Investigadores del Estudio FRESHA. Función renal y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial. Estudio FRESHA. *Nefrología*. 2006; 26 (3): 330-338.
- (170) Vara-González L, Martín Rioboó E, Ureña Fernández T, Dalfó Baquéd A, Flor Becerrae I, López Fernández V. Prevalencia de enfermedad renal crónica en los hipertensos seguidos en los centros de salud de España y grado de control de su presión arterial (estudio DISEHTAE). *Aten Primaria*. 2008; 40 (5): 241-5
- (171) Gómez-Marcos MA, Martínez-Salgado C, Grandes G, Recio-Rodríguez JI, Castaño Sánchez Y, Rodríguez Sánchez E, García-Ortiz L. Subclinical and established kidney disease in recently diagnosed hypertensive patients. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (6): 246-253.
- (172) Palatini P, Graniero GR, Mormino P, Mattarei M, Sanzuol F, Cignacco GB, Gregori S, Garavelli G, Pegoraro F, Maraglino G, Bortolazzi A, Accurso V, Dorigatti F, Graniero F, Gelisio R, Businaro R, Vriz O, Dal Follo M, Camarotto A, Pessina AC. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST Study). *Am J Hypertens*. 1996; 9 (4): 334–341.
- (173) De la Sierra A, Egocheaga MI, Aguilera MT. Prevalencia y características clínicas de la microalbuminuria en la población española con hipertensión arterial. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130: 201–205.
- (174) Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, Mochizuki S, Umetani K, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *Am J Hypertens* 1998; 11 (4): 403–409.
- (175) Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping Cardiovascular damage in nondippers status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000; 13 (9): 1035–1038.

- (176) Delaney A, Pellizzari M, Speiser PW, Frank GR. Pitfalls in the measurement of the nocturnal blood pressure dip in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32 (1):165–168
- (177) Parati G, Staessen JA. Day-night blood pressure variations: mechanisms, reproducibility and clinical relevance. *J Hypertens*. 2007; 25: 2377–2380.
- (178) Hernández-del Rey R, Martín-Baranera M, Sobrino J, Gorostidi M, Vinyoles E, Sierra C, Segura J, Coca A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Reproducibility of the circadian blood pressure pattern in 24-h versus 48-h recordings: The Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry. *J Hypertens*. 2007; 25 (12): 2406–2412.
- (179) de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Parati G, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Sobrino J, Llisterri JL, Alonso J, Vinyoles E, Pallarés V, Sarría A, Aranda P, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009; 53 (3): 466-472.
- (180) Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F, Zanchetti A. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003, 14; 1:1
- (181) Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, Bertolini A, Guasti L, Venco A. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (10): 1193-1196
- (182) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23 (4): 697-701.
- (183) Sokmen G, Sokmen A, Aksu E, Koroglu S, Suner A, Tuncer C. The influence of ambulatory blood pressure profile on global and regional functions

of the left and the right ventricles in orderly treated hypertensive patients. *Echocardiography*. 2008; 25 (5): 465-472.

(184) Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study (Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation). *J Hypertens* 1998; 16 (6): 733-738.

(185) White WB. The evaluation of antihypertensive therapy using 24-h ambulatory monitoring technology. *Blood Press Monit*. 2000; 5 (suppl 2): S13-S17.

(186) James GD, Pickering TG, Yee LS, Harshfield GA, Riva S, Laragh JH. The reproducibility of average, ambulatory, home, and clinical pressures. *Hypertension*. 1988; 11 (6): 545-549.

(187) Mansoor GA, McCabe EJ, White WB. Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *J Hypertens*. 1994; 12 (6): 703-708.

(188) Soyulu A, Yazici M, Duzenli MA, Tokac M, Ozdemir K, Gok H. Relation Between Abnormalities in Circadian Blood Pressure Rhythm and Target Organ Damage in Normotensives. *Circ J* 2009; 73 (5): 899 – 904

(189) Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, Chae IH, Choi DJ, Park KU, Kim CH. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J* 2008; 72 (2): 293–298.

(190) Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342 (19): 1378-1384.

(191) Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987, 59 (9): 956-960

(192) Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Reis G, Alderman MH, Laragh JH. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984, 4: 1222-1230.

(193) Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F: Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002, 10 (8): 767-773

- (194) Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12 (12): 2768-2774.
- (195) de Simone G, Palmieri V. Echocardiographic evaluation of ventricular hypertrophy. *Recenti Prog Med.* 2002; 93 (1): 58-62.
- (196) Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Zanchetti A. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. *J Hypertens.* 2006; 24 (8): 1671-1677.
- (197) Ang D, Lang C. The prognostic value of the ECG in hypertension: where are we now? *J Hum Hypertens.* 2008; 22 (7): 460-467.
- (198) Martínez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Antón JL, Torre A, Palau J, Seguido P, Gallo J, Saenz I, Polo E, Torres R, Oliver J, Puig JG; Vascular Risk Working Group Grupo Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Madrid. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens.* 2003; 16 (7): 556-563.
- (199) Budoff MJ, Ahmadi N, Sarraf G, Gao Y, Chow D, Flores F, Mao SS. Determination of left ventricular mass on cardiac computed tomographic angiography. *Acad Radiol.* 2009; 16 (6): 726-732.
- (200) Pons Lladó G, Carreras F, Gumá JR, Borrás X, Subirana MT, Llauger J, Palmer J, Cáceres J. Aplicaciones de la resonancia magnética en cardiología: experiencia inicial en 100 casos. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (supl 4): 156-165.
- (201) Bellenger NG, Grothues F, Smith GC, Pennell DJ: Quantification of right and left ventricular function by cardiovascular magnetic resonance. *Herz* 2000, 25(4):392-399.
- (202) Moon JC, Lorenz CH, Francis JM, Smith GC, Pennell DJ: Breath-hold FLASH and FISP cardiovascular MR imaging: left ventricular volume differences and reproducibility. *Radiology* 2002, 223(3):789-797.
- (203) Pons Lladó G, Carreras Costa F, Castro Beiras A, Ferreirós Domínguez J, Iñiguez Romo A, Jiménez Borreguero LJ, Piñero Gálvez C, Soler Fernández

R. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en resonancia magnética. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53 (4): 542-559.

(204) Giakoumis A, Berdoukas V, Gotsis E and Aessopos A. Comparison of echocardiographic (US) volumetry with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in transfusion dependent thalassemia major (TM). *Cardiovascular Ultrasound* 2007, 5: 24

(205) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31-41.

(206) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003, 139 (2): 137-47.

(207) Pozuelos Estrada G, Molina Martínez L, Romero Perera JJ, Díaz Herrera N, Cañón Barroso L, Buitrago Ramírez F. Prevalencia de insuficiencia renal oculta estimada mediante fórmulas de cálculo del grado de función renal en hipertensos mayores de 60 años, remitidos para medición ambulatoria de la presión arterial. *Aten Primaria*. 2007; 39 (5): 247-253

(208) Gómez-Pavón J, Gálvez Barrón C, Baztán Cortés JJ, Ruipérez Cantera I. Comparison of equations to estimate the glomerular filtration in people aged 75 or older without known renal disease. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (8): 346-349.

(209) Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, Hua TA, Weber MA, Jamerson K, VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25 (7):1473–1479.

(210) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150 (9): 604–612.

(211) López-Suárez A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, Fernández-Palacín F, Bascuñana-Quirell A, Benítez-Del-Castillo J, Gómez-Fernández P. Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in the general population. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134 (14): 617-23.