

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO ^{4/8}

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

UTILIDAD DEL MONITOREO AMBULATORIO DE
LA PRESION ARTERIAL EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA

~~INCMN
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
Mexico, D.F.~~

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

EMMA MARGARITA MIRANDA MALPICA

TUTOR DE TESIS:

DR. ARTURO OREA TEJEDA



COMISION DE ESPECIALIZACION
INCMN ESTUDIOS DE POSGRADO
PROCESOS DE MEDICINA
MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signatures]

[Handwritten signatures]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A tí, amor por tu ayuda y comprensión
A mi madre . por sus sabias enseñanzas
Y a mi maestro, el Dr Orea... por su
infinita paciencia y dedicación

MONITOREO AMBULATORIO DE LA PRESION ARTERIAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA.

INTRODUCCION.

El uso del monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) ha hecho evidente la discrepancia observada entre las cifras de presión arterial (PA) obtenida por MAPA y la registrada en el consultorio. Estos datos se basan en estudios donde, en pacientes hipertensos con y sin tratamiento, la correlación de los coeficientes entre la PA del consultorio (PAC) o PA diastólica (PAD) y el promedio de cifras tomadas las 24 horas, rara vez es mayor a 0.50. (1-4).

De acuerdo a ello, la pregunta obligada fue: ¿cuál de estas cifras de PA tiene valor clínico, y por lo tanto, cuál es mejor predictor del riesgo del paciente?. Para contestar esta interrogante se han realizado múltiples estudios transversales y longitudinales que intentan buscar la utilidad del MAPA (5-10).

En estudios transversales se ha demostrado una mejor relación entre el daño a órgano blanco y el promedio de las cifras de PA en 24 horas, independientemente del tipo de alteraciones cardiacas (hipertrofia ventricular o disfunción), renales (proteinuria), cerebrales (EVC) o vasculares (pequeñas o grandes arterias) (5-7). Uno de los más importantes es el estudio europeo de Lacidipine en aterosclerosis llamado ELISA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis). Este estudio validó el efecto a largo plazo del tratamiento antihipertensivo (con un calcio antagonista o con un beta bloqueador), en la progresión de la aterosclerosis de la arteria carótida evaluada por ultrasonido. Se incluyeron 2200 pacientes sin dislipidemia o diabetes. Se observó que tanto el promedio de la PA medida en 24 hrs como la presión de pulso guardaban una mayor correlación que la PAC con el número y tamaño de placas ateroscleróticas (8).

Existen estudios en los que se ha observado que las cifras de PA ambulatorias (PAA) tomadas durante el día, específicamente durante las horas de trabajo, tienen más correlación con daño a órgano blanco que las cifras de PAC (5). Sin embargo, en el estudio de MAPA y administración de lisinopril (SAMPLE, Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Administration), se observaron evidencias de que el daño a órgano blanco por hipertensión arterial (HA) se relaciona igualmente con mediciones tomadas por el día, por la noche y con el promedio de 24 horas. Esto apoya la teoría de que probablemente el MAPA, en periodos menores a 24 horas, sea suficiente para evaluar pacientes con hipertensión arterial sistémica (9), ya que durante las 24 horas del día, la PA sufre cambios

abruptos, rápidos y cortos durante el día y en menor proporción durante la noche. Se ha notado que esta variabilidad aumenta cuando la PA es mayor, aunque también se ha observado en normotensos y en pacientes con hipertensión leve, moderada y severa (11, 12).

Diversas experiencias han mostrado que la PAA es un mejor predictor de evolución clínica que la PAC. Una de las más significativas es la realizada por Perloff et al (13) en la que se siguió a 1076 pacientes con hipertensión esencial por 10 años. Se comparó la PAA con la PAC como predictores de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Igualmente, los pacientes con hipertensión persistente en la PAA con una disminución nocturna (dippers), tuvieron una frecuencia de eventos de 1.79 por 100 pacientes mientras que los pacientes sin disminución nocturna (no dippers) tuvieron una frecuencia de 4.99. En comparación con los pacientes normotensos, los pacientes dippers tuvieron una frecuencia de eventos cardiovasculares (0.47 por 100) similar a los catalogados como aquellos con hipertensión de "bata blanca" o hipertensión clínica aislada (0.49 por 100).

Se ha observado también que la hipertensión clínica aislada (HCA) tiene una mayor incidencia en mujeres (14,15,16), en pacientes mayores (14) y en pacientes con hipertensión sistólica (16).

Los estudios en los que pareciera que la HCA es un fenómeno de poco significado y riesgo clínico se basan en la observación que en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, las diferencias entre la PAC y PA ambulatoria (PAA) disminuyen de manera variable con tratamiento a largo plazo. Esta disminución sólo se relaciona con una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes en los que se observó una disminución en la PAA con el tratamiento (17). A su vez se ha observado que sujetos normotensos y pacientes con HCA tienen el mismo grado de daño a órgano blanco y comparten otras características clínicas (18). En los estudios en los que se ha reportado un índice de masa ventricular izquierda mayor en pacientes con HCA que en normotensos, se ha observado también que, el promedio de PAA en los pacientes con HCA es mayor que en normotensos (19). Por otra parte, si bien se demostró que existe variabilidad estadísticamente significativa entre la PAC y el promedio de PA tomadas por MAPA, no se ha podido establecer aún si el hecho de que los pacientes con PAC altas presentan mejor o peor pronóstico, por lo que la utilidad del tratamiento en estos casos tampoco se ha establecido.

En pacientes bajo tratamiento antihipertensivo crónico también se han demostrado diferencias entre la PAC y la PAA (20,21). La magnitud de éstas parece depender de varios factores tales como el sexo (mayor en mujeres) y la presencia de hipertensión arterial sistólica elevada tomada en el consultorio. En algunas ocasiones, estas diferencias son grandes y podrían tener importancia en el manejo de los pacientes (22,23). Actualmente no existe una definición del aumento en la cifra de PA tomada en el consultorio en pacientes bajo tratamiento. En general, se acepta que una diferencia de +

20mm Hg en la presión sistólica y de +10 en la presión diastólica representa 2 desviaciones estándar y constituye una diferencia clínicamente importante, con implicaciones considerables para el mejor cuidado del paciente (15, 20).

Por otra parte, la medición de la masa ventricular izquierda (MVI) por ecocardiografía, provee también información pronóstica esencial, además de los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos. Uno de los estudios que demuestra esto con evidencia más sólida, es el estudio longitudinal Framingham (Framingham Heart Study 21,22), en el que se demostró que el aumento en la MVI predice una alta incidencia de complicaciones clínicas cardiovasculares, incluyendo la muerte. Se observó que por cada 50 g/m de incremento en la MVI, existía un incremento significativo en el riesgo relativo de eventos coronarios de 1.67 en hombres y 1.60 en mujeres. A su vez, Verdecchia et al (23), han demostrado que una disminución en la MVI durante el tratamiento predice una disminución en el riesgo para eventos cardiovasculares subsecuentes. Por lo tanto, la MVI medida por ecocardiografía se acepta como indicador de daño a órgano blanco secundario a hipertensión.

A su vez, de manera consistente en diferentes estudios (24,25,26), se ha observado una correlación significativamente mayor entre la PAA con la MVI que con la PAC y un mayor coeficiente de correlación entre la presión sistólica y la MVI que con la presión diastólica.

Fagard et al (24) realizaron un meta análisis de 19 estudios en los que se incluían pacientes adultos normotensos o hipertensos con medición de MVI, el análisis de la PAC y un MAPA durante 24 horas o durante el día, y coeficientes de correlación entre la MVI y varias determinaciones de PA. En éste se observó que los coeficientes de correlación entre la PA sistólica y el índice de MVI eran significativamente mayores (P menor a 0.001) con el MAPA de 24 horas que con la PAC (0.32). Por lo que se concluye que el índice de masa ventricular tiene una mejor correlación con la PAA que con la PAC (25,24). Igualmente, el estudio SAMPLE (9) planeado para determinar la regresión de la hipertrofia secundaria a tratamiento por 12 meses con IECA y diurético en 206 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda preexistente tratados por un año con lisinopril sólo o con hidroclorotiazida agregada, demostró que el coeficiente de correlación era significativamente mayor (P menor a 0.01) cuando los cambios en el índice de MVI se correlacionan con la PAA que con la PAC. Se concluyó que existe una correlación mucho mas estrecha de la PA de 24 horas con el grado de regresión de hipertrofia del ventrículo izquierdo que con la PAC y se postuló que el daño a órgano blanco, en este caso el crecimiento del corazón pudiera mejorar al disminuir la PA si se controla las 24 hrs. También en el estudio SIST.-EUR (European Study on Isolated Systolic Hipertensión in the Elderly) la incidencia de los eventos cardiovasculares y

mortalidad se predijo mas exactamente a través de un seguimiento de cifras de PA ambulatoria (PAA) que por mediciones de PAC.(10)

La Insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico en el que se activan múltiples mecanismos de adaptación. Cuando es leve, los mecanismos neurohumorales compensatorios logran reestablecer la PA normal, la perfusión tisular, y el gasto cardiaco, en reposo y durante ejercicio moderado. Por lo que el paciente se encuentra asintomático, sin evidencia clínica de disfunción orgánica. Sin embargo, eventualmente, muchos de los síntomas, signos y disfunción orgánica que ocurren en los pacientes con insuficiencia cardiaca resultan de estos mismos mecanismos adaptativos. (27). La vasoconstricción arterial generalizada y un aumento en el tono venoso se producen por una mayor actividad simpática, en combinación con elevaciones en las concentraciones plasmáticas de (norepinefrina, NE) (28-30), angiotensina I, vasopresina,(31-33) endotelina (34-41), neuropeptido Y (42-45), y citocinas (factor de necrosis tumoral , FNT) (46-49).

En aquellos pacientes con formas crónicas de IC se ha observado una disminución en la concentración miocárdica de NE, y en aquellos con IC moderada a severa, los niveles séricos de NE y dopamina se encuentran elevadas en reposo y aún más durante el ejercicio, por lo que estos niveles extras de NE y de angiotensina II podrían potenciar la respuesta hipertrófica de los miocitos restantes (50). Es de importancia mencionar que se ha documentado que un aumento en los niveles séricos de NE produce mayor daño miocelular y puede acelerar la progresión de la IC.

En condiciones normales, a mayor estimulación adrenérgica del corazón, ocurre una inhibición de la actividad parasimpática (51). Un aumento agudo en los impulsos simpáticos del corazón estimula la liberación local de NE y ésta a su vez, produce estimulación beta adrenérgica, causando aumento en la frecuencia cardiaca y en la contractilidad miocárdica. Sin embargo, en la IC se observa una sensibilidad disminuida a las catecolaminas y una disminución en la densidad de receptores beta adrenérgicos, a pesar de lo cual, aún en formas severas , el corazón insuficiente puede responder y ser incluso dependiente de NE extracardiaca. (40, 52-56).

La estimulación adrenérgica aumentada en las arterias periféricas y las mayores concentraciones de NE circulante, angiotensina II, endotelina I y vasopresina, contribuyen a la vasoconstricción arteriolar, el mantenimiento de la PA y un tono venoso mayor, que en conjunto, ayudan a mantener la función ventricular (57).

La vasoconstricción arterial y arteriolar es uno de los mecanismos compensatorios del sistema cardiovascular para tratar de conservar las necesidades de perfusión tisular, sin embargo, en los pacientes con IC crónica, este aumento crónico en la resistencia arteriolar compromete aún más la dificultad a la expulsión, por lo que uno de los aspectos más

importantes del tratamiento de la IC, es la disminución de la resistencia vascular periférica [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)] u otros fármacos vasodilatadores (27)

En etapas iniciales, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares se mantienen normales, a pesar de la disminución en la fracción de eyección. No obstante, en etapas mas avanzadas, el gasto cardiaco disminuye en reposo, mientras que las resistencias periféricas aumentan, aún cuando, durante el ejercicio, el gasto cardiaco puede aumentar 3-4 veces mientras que las resistencias periféricas disminuyen. Posteriormente, durante la evolución natural de la enfermedad, en pacientes muy sintomaticos, con IC moderada a severa, el gasto cardiaco disminuye en reposo, con un incremento en las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, durante el ejercicio existe una alteración en la vasodilatacion dependiente del óxido nítrico, de manera que en los órganos ejercitados no aumentan el flujo sanguíneo, hay un aumento muy discreto en el gasto cardiaco y la capacidad fisica al ejercicio se ve limitada (58-62). Esta anormalidad en la vasodilatación se explica por una disminución en la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular, alteración que puede ser reversible al incrementar el entrenamiento fisico (62-65) o con tratamiento a largo plazo. (66)

Las metas del tratamiento de la insuficiencia cardiaca son diversas, tradicionalmente se ha dado énfasis a mejorar los síntomas a través de estimular la diuresis, la vasodilatación y los efectos inotrópicos del corazón insuficiente. Sin embargo, el exceso de diurético puede disminuir la precarga hasta niveles que afecten el gasto cardiaco, la vasodilatación puede causar disminución excesiva de la PA hasta niveles perniciosos, y los inotrópicos puede producir arritmias cardiacas, muerte celular miocárdica e impactar desfavorablemente en el pronóstico, observandose mayor mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

El MAPA es un método no invasivo que refleja el comportamiento hemodinámico parcial del paciente a lo largo del día y de la noche, a través del seguimiento de la cifras de PA y su impacto sobre el daño orgánico. Permite el registro de ésta durante el sueño, determinar las diferencias de la PA diurna y nocturna, la medición de la PA al despertar, etc. También permite observar de una manera mas objetiva y completa, los efectos que tienen los fármacos antihipertensivos a lo largo del día y la noche en las cifras tensionales. En pacientes con IC permite un monitoreo mas estrecho de la PA, ya que estos pacientes están expuestos a polifarmacia con vasodilatadores, diuréticos y antihipertensivos que pueden condicionar hipotensión, produciendo un efecto deletéreo en el funcionamiento cardiaco y renal. Por ello se propone el MAPA como alternativa para optimizar el seguimiento hemodinámico de cada paciente, evitando el producir

importantes del tratamiento de la IC, es la disminución de la resistencia vascular periférica [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS)] u otros fármacos vasodilatadores (27)

En etapas iniciales, el gasto cardiaco y las resistencias vasculares se mantienen normales, a pesar de la disminución en la fracción de eyección. No obstante, en etapas mas avanzadas, el gasto cardiaco disminuye en reposo, mientras que las resistencias periféricas aumentan, aún cuando, durante el ejercicio, el gasto cardiaco puede aumentar 3-4 veces mientras que las resistencias periféricas disminuyen. Posteriormente, durante la evolución natural de la enfermedad, en pacientes muy sintomaticos, con IC moderada a severa, el gasto cardiaco disminuye en reposo, con un incremento en las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo, durante el ejercicio existe una alteración en la vasodilatacion dependiente del óxido nítrico, de manera que en los órganos ejercitados no aumentan el flujo sanguíneo, hay un aumento muy discreto en el gasto cardiaco y la capacidad fisica al ejercicio se ve limitada (58-62). Esta anormalidad en la vasodilatación se explica por una disminución en la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular, alteración que puede ser reversible al incrementar el entrenamiento fisico (62-65) o con tratamiento a largo plazo. (66)

Las metas del tratamiento de la insuficiencia cardiaca son diversas, tradicionalmente se ha dado énfasis a mejorar los síntomas a través de estimular la diuresis, la vasodilatación y los efectos inotrópicos del corazón insuficiente. Sin embargo, el exceso de diurético puede disminuir la precarga hasta niveles que afecten el gasto cardiaco, la vasodilatación puede causar disminución excesiva de la PA hasta niveles perniciosos, y los inotrópicos puede producir arritmias cardiacas, muerte celular miocárdica e impactar desfavorablemente en el pronóstico, observandose mayor mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

El MAPA es un método no invasivo que refleja el comportamiento hemodinámico parcial del paciente a lo largo del día y de la noche, a través del seguimiento de la cifras de PA y su impacto sobre el daño orgánico. Permite el registro de ésta durante el sueño, determinar las diferencias de la PA diurna y nocturna, la medición de la PA al despertar, etc. También permite observar de una manera mas objetiva y completa, los efectos que tienen los fármacos antihipertensivos a lo largo del día y la noche en las cifras tensionales. En pacientes con IC permite un monitoreo mas estrecho de la PA, ya que estos pacientes están expuestos a polifarmacia con vasodilatadores, diuréticos y antihipertensivos que pueden condicionar hipotensión, produciendo un efecto deletéreo en el funcionamiento cardiaco y renal. Por ello se propone el MAPA como alternativa para optimizar el seguimiento hemodinámico de cada paciente, evitando el producir

hipotensión y los efectos deletéreos secundarios a ésta. así como adecuar los horarios de administración, y dosis de los medicamentos, para modificar las alteraciones estructurales producidas en el corazón, como cambios en el índice de MVI, el grosor de la pared ventricular, daño renal, aterosclerosis y de esta manera impactar favorablemente en el pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS

Con el propósito de comparar el comportamiento de la PA en la insuficiencia cardiaca, de acuerdo a la severidad de la misma, y dado que existen datos que relacionan el promedio de la PA en 24 horas y el daño a órgano blanco a través de las diferencias en la T/A durante el día y la noche, se diseñó el presente estudio transversal en el que se hizo énfasis en la medición de picos diurnos y nocturnos, diferencias entre estos y diferencias entre promedios de T/A diurna y nocturna, así como el porcentaje de caída de la PA por la noche, en cada uno de los grupos funcionales de acuerdo a la Asociación Neoyorquina del corazón (NYHA), y las diferencias entre sí.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 96 pacientes de la clínica de Insuficiencia cardiaca del INCMNSZ, de ambos sexos, que contaron con historia clínica completa, análisis de laboratorio de rutina, electrocardiograma de 12 derivaciones habituales, ecocardiograma bidimensional, estudio de perfusion con TI-201 y/o Tc 99m Sestamibi y/o coronarioventriculografía izquierda. Todos los pacientes continuaron su tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digital, diuréticos, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, calcio antagonistas y/o bloqueadores de receptores de angiotensina II. Todos los pacientes se encontraron estables, independientemente de su clasificación funcional, al menos durante los 15 días previos, sin recurrir al empleo endovenoso de inotrópicos y/o vasodilatadores en ese lapso. Fueron excluidos aquellos con síndromes coronarios agudos recientes (angina inestable, infarto miocárdico y aquellos con procedimientos de revascularización (angioplastia coronaria transluminal percutanea y/o cirugía de revascularización - en los 3 meses previos). Formas secundarias de hipertensión arterial, o cualquier forma de insuficiencia cardiaca aguda (procesos inflamatorios) también fueron excluidas.

A todos ellos se realizó MAPA con un equipo oscilometric Spacelabs modelo 90202 o 90207. El brazalete se colocó en el brazo no dominante y se obtuvieron lecturas automáticas cada 15 minutos durante el período de las 8 - 23 hrs y cada 30 m de las 23 a las - 8 horas. Se solicitó al paciente anotar las actividades mas importantes, los síntomas que hubiera percibido durante

hipotensión y los efectos deletéreos secundarios a ésta. así como adecuar los horarios de administración, y dosis de los medicamentos, para modificar las alteraciones estructurales producidas en el corazón, como cambios en el índice de MVI, el grosor de la pared ventricular, daño renal, aterosclerosis y de esta manera impactar favorablemente en el pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS

Con el propósito de comparar el comportamiento de la PA en la insuficiencia cardiaca, de acuerdo a la severidad de la misma, y dado que existen datos que relacionan el promedio de la PA en 24 horas y el daño a órgano blanco a través de las diferencias en la T/A durante el día y la noche, se diseñó el presente estudio transversal en el que se hizo énfasis en la medición de picos diurnos y nocturnos, diferencias entre estos y diferencias entre promedios de T/A diurna y nocturna, así como el porcentaje de caída de la PA por la noche, en cada uno de los grupos funcionales de acuerdo a la Asociación Neoyorquina del corazón (NYHA), y las diferencias entre sí.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 96 pacientes de la clínica de Insuficiencia cardiaca del INCMNSZ, de ambos sexos, que contaron con historia clínica completa, análisis de laboratorio de rutina, electrocardiograma de 12 derivaciones habituales, ecocardiograma bidimensional, estudio de perfusion con TI-201 y/o Tc 99m Sestamibi y/o coronarioventriculografía izquierda. Todos los pacientes continuaron su tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digital, diuréticos, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, calcio antagonistas y/o bloqueadores de receptores de angiotensina II. Todos los pacientes se encontraron estables, independientemente de su clasificación funcional, al menos durante los 15 días previos, sin recurrir al empleo endovenoso de inotrópicos y/o vasodilatadores en ese lapso. Fueron excluidos aquellos con síndromes coronarios agudos recientes (angina inestable, infarto miocárdico y aquellos con procedimientos de revascularización (angioplastia coronaria transluminal percutanea y/o cirugía de revascularización - en los 3 meses previos). Formas secundarias de hipertensión arterial, o cualquier forma de insuficiencia cardiaca aguda (procesos inflamatorios) también fueron excluidas.

A todos ellos se realizó MAPA con un equipo oscilometric Spacelabs modelo 90202 o 90207. El brazalete se colocó en el brazo no dominante y se obtuvieron lecturas automáticas cada 15 minutos durante el período de las 8 - 23 hrs y cada 30 m de las 23 a las - 8 horas. Se solicitó al paciente anotar las actividades mas importantes, los síntomas que hubiera percibido durante

hipotensión y los efectos deletéreos secundarios a ésta. así como adecuar los horarios de administración, y dosis de los medicamentos, para modificar las alteraciones estructurales producidas en el corazón, como cambios en el índice de MVI, el grosor de la pared ventricular, daño renal, aterosclerosis y de esta manera impactar favorablemente en el pronóstico a largo plazo.

OBJETIVOS

Con el propósito de comparar el comportamiento de la PA en la insuficiencia cardiaca, de acuerdo a la severidad de la misma, y dado que existen datos que relacionan el promedio de la PA en 24 horas y el daño a órgano blanco a través de las diferencias en la T/A durante el día y la noche, se diseñó el presente estudio transversal en el que se hizo énfasis en la medición de picos diurnos y nocturnos, diferencias entre estos y diferencias entre promedios de T/A diurna y nocturna, así como el porcentaje de caída de la PA por la noche, en cada uno de los grupos funcionales de acuerdo a la Asociación Neoyorquina del corazón (NYHA), y las diferencias entre sí.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 96 pacientes de la clínica de Insuficiencia cardiaca del INCMNSZ, de ambos sexos, que contaron con historia clínica completa, análisis de laboratorio de rutina, electrocardiograma de 12 derivaciones habituales, ecocardiograma bidimensional, estudio de perfusión con TI-201 y/o Tc 99m Sestamibi y/o coronarioventriculografía izquierda. Todos los pacientes continuaron su tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digital, diuréticos, bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos, calcio antagonistas y/o bloqueadores de receptores de angiotensina II. Todos los pacientes se encontraron estables, independientemente de su clasificación funcional, al menos durante los 15 días previos, sin recurrir al empleo endovenoso de inotrópicos y/o vasodilatadores en ese lapso. Fueron excluidos aquellos con síndromes coronarios agudos recientes (angina inestable, infarto miocárdico y aquellos con procedimientos de revascularización (angioplastia coronaria transluminal percutánea y/o cirugía de revascularización - en los 3 meses previos). Formas secundarias de hipertensión arterial, o cualquier forma de insuficiencia cardiaca aguda (procesos inflamatorios) también fueron excluidas.

A todos ellos se realizó MAPA con un equipo oscilometric Spacelabs modelo 90202 o 90207. El brazalete se colocó en el brazo no dominante y se obtuvieron lecturas automáticas cada 15 minutos durante el período de las 8 - 23 hrs y cada 30 m de las 23 a las - 8 horas. Se solicitó al paciente anotar las actividades mas importantes, los síntomas que hubiera percibido durante

éstas, así como el horario de la toma de cada una de los fármacos utilizados. El registro se realizó en un día habitual de trabajo (Lunes a Viernes). Antes de iniciar las lecturas, se tomó la presión con un baumanómetro de mercurio para corroborar que no existiera variabilidad, las dos mediciones nunca tuvieron una diferencia de más de 5 mm Hg.

Los datos fueron analizados por el programa PSS versión 9. Para el análisis estadístico se empleó la prueba de t de student para variables continuas y X² para las categóricas. Valores de p menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Aquellos pacientes con menos de 80% de lecturas útiles fueron excluidos.

Se analizó el comportamiento promedio de la presión arterial de 24 hrs, sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y presión de pulso (PP). La Presión arterial de Día, sistólica (PSD), diastólica (PDD), media (PMD) y presión de pulso (PPD). La presión arterial nocturna, sistólica (PSN), diastólica (PDN), media (PMN) y presión de pulso (PPN). Porcentaje (%) de caída día/noche sistólico (Sd/n) diastólico (Dd/n). Porcentaje (%) de picos de hipertensión en 24 hrs, sistólicos (PS), diastólicos (PD), porcentaje de picos durante el día, sistólicos (PSd), diastólicos (PDd). Porcentaje de picos nocturnos, sistólicos (PnS) y diastólicos (PnD) en cada uno de los pacientes agrupados de acuerdo a la clase funcional (NYHA) en los siguientes grupos: Clase funcional I , Grupo A (GA, n=27), Clase funcional II, Grupo B (GB, n = 44) y Clases III-IV (Grupo C, n=17)

RESULTADOS

En 8 casos no se completó el porcentaje de lecturas satisfactorias, por lo que fueron excluidos. Pertenecieron al sexo femenino 34 y al masculino 54, con un promedio de edad de 57.9 ± 19 años. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1, donde se observa un predominio del sexo masculino, a la vez se observan las causas etiológicas en el grupo total, en la que no existió diferencia estadísticamente significativa entre éstas en los tres grupos. Tampoco los hubo entre estas y los parámetros ecocardiográficos que se muestran en la tabla 3. No se encontraron formas hipertroficadas (asimétricas) en ningún caso. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, especialmente en la PDN, que fue mayor en el grupo mas severamente comprometido (C). No obstante que PD, PDd PnD fueron mas bajos en este grupo. En oposición a lo ocurrido en el Dd/n. No se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de las variables analizadas respecto a la edad, sexo, etiología, tiempo de evolución de la IC o del tratamiento farmacológico utilizado (tabla 4).

éstas, así como el horario de la toma de cada una de los fármacos utilizados. El registro se realizó en un día habitual de trabajo (Lunes a Viernes). Antes de iniciar las lecturas, se tomó la presión con un baumanómetro de mercurio para corroborar que no existiera variabilidad, las dos mediciones nunca tuvieron una diferencia de más de 5 mm Hg.

Los datos fueron analizados por el programa PSS versión 9. Para el análisis estadístico se empleó la prueba de t de student para variables continuas y X² para las categóricas. Valores de p menores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Aquellos pacientes con menos de 80% de lecturas útiles fueron excluidos.

Se analizó el comportamiento promedio de la presión arterial de 24 hrs, sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM) y presión de pulso (PP). La Presión arterial de Día, sistólica (PSD), diastólica (PDD), media (PMD) y presión de pulso (PPD). La presión arterial nocturna, sistólica (PSN), diastólica (PDN), media (PMN) y presión de pulso (PPN). Porcentaje (%) de caída día/noche sistólico (Sd/n) diastólico (Dd/n). Porcentaje (%) de picos de hipertensión en 24 hrs, sistólicos (PS), diastólicos (PD), porcentaje de picos durante el día, sistólicos (PSd), diastólicos (PDd). Porcentaje de picos nocturnos, sistólicos (PnS) y diastólicos (PnD) en cada uno de los pacientes agrupados de acuerdo a la clase funcional (NYHA) en los siguientes grupos: Clase funcional I , Grupo A (GA, n=27), Clase funcional II, Grupo B (GB, n = 44) y Clases III-IV (Grupo C, n=17)

RESULTADOS

En 8 casos no se completó el porcentaje de lecturas satisfactorias, por lo que fueron excluidos. Pertenecieron al sexo femenino 34 y al masculino 54, con un promedio de edad de 57.9 ± 19 años. Las características generales de la población se muestran en la tabla 1, donde se observa un predominio del sexo masculino, a la vez se observan las causas etiológicas en el grupo total, en la que no existió diferencia estadísticamente significativa entre éstas en los tres grupos. Tampoco los hubo entre estas y los parámetros ecocardiográficos que se muestran en la tabla 3. No se encontraron formas hipertroficadas (asimétricas) en ningún caso. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, especialmente en la PDN, que fue mayor en el grupo mas severamente comprometido (C). No obstante que PD, PDd PnD fueron mas bajos en este grupo. En oposición a lo ocurrido en el Dd/n. No se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de las variables analizadas respecto a la edad, sexo, etiología, tiempo de evolución de la IC o del tratamiento farmacológico utilizado (tabla 4).

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

SEXO	#	%	
-Mujeres	34	38.63%	
-Hombres	54	61.37%	
EDAD	57.9+- 119		
ETIOLOGIA	#	%	DURACIÓN (años)
-Alcoholismo	23	26%	18.47+-9.5
-Diabetes mellitus	37	42%	13.9+-9.6
-HAS	33	37.5%	9.63+-6.6
-IRC*	13	14.77%	3.44+-13.1
-Quimioterapia**	2	2.27%	
-CI	40	45%	
-IM previo	12	30%	
TABAQUISMO	13	14.7%	IT*** 15.3

*Insuficiencia renal crónica.

**Quimioterapia con antracíclicos

***Índice tabáquico.

Tabla 2. Clase funcional

Clase funcional	#	%
I	27	30.68%
II	44	50%
III	16	18.8%
IV	17	11.13%

Tabla 3. Datos ecocardiográficos

VENTRICULO IZQUIERDO	Media
Ddf	58.6+- 26
Dsf	36.5+-15
FAc	14.5+- 9.9
FE (fracción de expulsión)	35+-9.4
ATRIO IZQUIERDO	35.9+-2

Tabla 4. Resultados

	T/A diastolica nocturna	Picos diasto- licos 24 hrs %	Picos diastóli- cos Dia %	Picos diastoli- cos Noche %	Disminuci- ón% diastolica d/n
GA	65 ± 20*	30±25**	26± 24 <i>f</i>	42±41 <i>f</i>	5.8± 6 <i>f</i> - <i>ff</i>
GB	67± 10*	27±6**	12±16	20±31 <i>f</i>	6.6± 2 <i>f</i>
GC	69±11*	12±0.1**	9±0.01 <i>f</i>	16±18	12± 6 <i>f</i> - <i>ff</i>

*p= 0.04, ** p= 0.05, *f* p=0.03, *ff* p= 0.02

En los pacientes con clase funcional I (GA), el promedio de la presión arterial diastólica por la noche demostró una gran diferencia entre los grupos, donde las cifras mas altas se registran en el GC, a la vez que todos, se encontraron por debajo de lo que se concidera la cifra normal, (menor a 85). En aquellos del GB, el promedio de la presión arterial diastólica por la noche fue significativamente diferente de el grupo A y C.

Respecto al porcentaje de picos de PA diastólica durante las 24 horas se encontró una amplia diferencia entre los grupos, observando en los casos mas severos una notable disminución de estos, a pesar de tener la PA distólica (absoluta) mas alta.

Algo semejante ocurrió con el porcentaje de picos de PA durante el día y durante la noche, en todos los casos con diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje de reducción diastolica Dd/n fue estadísticamente diferente entre los grupos, pero a diferencia del resto de la variables estudiadas, en esta, a medida que progresa el deterioro funcional, mostró una mayor caída de PA durante la noche, respecto al horario diurno. (Tabla 4). Llama la atención que a pesar de que las cifras diastólicas nocturnas fueron mayores en el grupo C, el porcentaje de picos en las 24 horas, en el horario diurno o de la noche, se normalizaron, al igual, el porcentaje de caída nocturna de PA, lo que no ocurrió en el resto de los casos.

DISCUSION

A diferencia de lo que suele observarse en otras series, la presencia de HTA como etiología de la IC en nuestra serie es relativamente baja, mientras que la causa mas común fue la cardiopatía isquémica. Llama la atención que a pesar de ser una población relativamente joven (57.9+/- 19 años), el tiempo de evolución de la DM y el consumo de alcohol (si bien no intenso), son porcentualmente elevados respecto a los años de vida.

Evidencia de daño a órgano blanco (riñón) se encontró en un porcentaje considerable 14.77%.

A pesar de los datos objetivos de compromiso en la función sistólica en el grupo total, la diferencia entre los grupos no fue significativa. Entre estos prevalece una importante dilatación del VI, aún cuando el atrio izquierdo no se encontró importantemente crecido (tabla 3). A pesar de ello casi una tercera parte de los casos estudiados, se encontraban practicamente asintomáticos (grupo A) o ligera-moderadamente sintomáticos (grupo B).

Es interesante que, a pesar de mantenerse cifras de normalidad de PA reportada para MAPA por la Sociedad Americana de Hipertensión (14,67-69) (tabla 5), las cifras más altas de PA diastólica nocturna fueron progresivamente mayores a medida que se comprometía más la clase funcional (p menor a 0.04 entre los 3 grupos). En oposición a ello, se observa que tanto el porcentaje de pico diastólico en 24 horas, como durante

En los pacientes con clase funcional I (GA), el promedio de la presión arterial diastólica por la noche demostró una gran diferencia entre los grupos, donde las cifras mas altas se registran en el GC, a la vez que todos, se encontraron por debajo de lo que se concidera la cifra normal, (menor a 85). En aquellos del GB, el promedio de la presión arterial diastólica por la noche fue significativamente diferente de el grupo A y C.

Respecto al porcentaje de picos de PA diastólica durante las 24 horas se encontró una amplia diferencia entre los grupos, observando en los casos mas severos una notable disminución de estos, a pesar de tener la PA distólica (absoluta) mas alta.

Algo semejante ocurrió con el porcentaje de picos de PA durante el día y durante la noche, en todos los casos con diferencias estadísticamente significativas.

El porcentaje de reducción diastolica Dd/n fue estadísticamente diferente entre los grupos, pero a diferencia del resto de la variables estudiadas, en esta, a medida que progresa el deterioro funcional, mostró una mayor caída de PA durante la noche, respecto al horario diurno. (Tabla 4). Llama la atención que a pesar de que las cifras diastólicas nocturnas fueron mayores en el grupo C, el porcentaje de picos en las 24 horas, en el horario diurno o de la noche, se normalizaron, al igual, el porcentaje de caída nocturna de PA, lo que no ocurrió en el resto de los casos.

DISCUSION

A diferencia de lo que suele observarse en otras series, la presencia de HTA como etiología de la IC en nuestra serie es relativamente baja, mientras que la causa mas común fue la cardiopatía isquémica. Llama la atención que a pesar de ser una población relativamente joven (57.9+/- 19 años), el tiempo de evolución de la DM y el consumo de alcohol (si bien no intenso), son porcentualmente elevados respecto a los años de vida.

Evidencia de daño a órgano blanco (riñón) se encontró en un porcentaje considerable 14.77%.

A pesar de los datos objetivos de compromiso en la función sistólica en el grupo total, la diferencia entre los grupos no fue significativa. Entre estos prevalece una importante dilatación del VI, aún cuando el atrio izquierdo no se encontró importantemente crecido (tabla 3). A pesar de ello casi una tercera parte de los casos estudiados, se encontraban practicamente asintomáticos (grupo A) o ligera-moderadamente sintomáticos (grupo B).

Es interesante que, a pesar de mantenerse cifras de normalidad de PA reportada para MAPA por la Sociedad Americana de Hipertensión (14,67-69) (tabla 5), las cifras más altas de PA diastólica nocturna fueron progresivamente mayores a medida que se comprometía más la clase funcional (p menor a 0.04 entre los 3 grupos). En oposición a ello, se observa que tanto el porcentaje de pico diastólico en 24 horas, como durante

el día y la noche, a medida que progresaba el deterioro funcional (NYHA), el porcentaje de picos fue menor, es decir, parece desarrollarse un cierto aplanamiento de la respuesta presora a mayor severidad de la IC. Es igualmente interesante que el porcentaje de caída nocturna de PA diastólica día/noche; de ser anormal en estadios leves a moderados se “normaliza” en el grupo C (Tabla 4).

TABLA 5. LIMITES SUPERIORES DEL PROMEDIO DE PAA NORMAL RECOMENDADOS POR LA SOCIEDAD AMERICANA DE HIPERTENSIÓN BASADOS EN DATOS OBSERVACIONALES (14)

TOMA DE PA	PB NORMAL	EN EL LIMITE	PB ANORMAL
Promedio sistólico Al despertar	Menor a 135	135-140	Mayor a 140
Durante el sueño	Menor a 120	120-125	Mayor a 125
Durante 24 hrs.	Menor a 130	130-135	Mayor a 135
Promedio diastólico Al despertar	Menor a 85	85-90	Mayor a 90
Durante el sueño	Menor a 75	75-80	Mayor a 80
Durante 24 hrs.	Mayor a 80	80-85	Mayor a 85

La PA es el resultado del producto del gasto cardiaco por las resistencias periféricas, y éstas aumentan al acentuarse el tono vascular en respuesta a una mayor secreción de agentes humorales (catecolaminas, angiotensina II, serotonina, vasopresina), peptidos locales vasoactivos (angiotensina II, polipeptido intestinal vasoactivo, endotelina) o iones (calcio) o por una reducción en la cantidad de agentes vasodilatadores (acetilcolina, histamina, oxido nitrico, adenosina, prostaglandinas), peptidos locales vasoactivos (insulina, calcitonina) o iones (potasio, magnesio) (70-73). Este equilibrio se altera por una respuesta anormal del endotelio, en donde existe también la posibilidad de una respuesta paradójica al ON (74).

En la IC uno de los mecanismos compensatorios más importantes para mantener la PA en presencia de un GC disminuido, es el aumento en la estimulación autonómica simpática del corazón, arterias y venas (29,51,54,57,75-79). Por este aumento en la actividad simpática y en las concentraciones de NE (28,29,30) angiotensina II, vasopresina (31-33) endothelina-1 (34-41), neuropeptido Y (42-45), citocinas y una

disminución en sustancias vasodilatadoras endoteliales (46-49), se observa una vasoconstricción arterial generalizada y un mayor tono venoso. En pacientes con IC crónica, en presencia de este estímulo simpático sostenido, se observa una respuesta atenuada a las catecolaminas endógenas y exógenas (80,81) al parecer relacionada a una deficiencia intracelular de AMP cíclico (81). Sobre esta deficiencia de AMP cíclico en el corazón insuficiente, se considera que el miocardio se depleta de catecolaminas posiblemente por defectos en la recaptura de norepinefrina (82), además la densidad en los receptores beta-adrenérgicos se encuentra disminuida en relación a una disminución proporcional en la actividad de la adenilato ciclasa y en la capacidad de contracción muscular. Experimentalmente, en perros con insuficiencia cardíaca, la resistencia a las catecolaminas parece estar relacionada a un defecto en las proteínas de unión del nucleótido guanina a los receptores beta de la adenilato cilasa (83). En linfocitos de pacientes con IC se ha observado una disminución en la proteína estimuladora G que promueve la activación de la ciclasa. En miocardio ventricular de perros con IC se encontró una disminución de la proteína G estimuladora, y concentraciones preservadas de la proteína G inhibidora 11, por lo que se cree que existe una disminución en la relación de la proteína G estimuladora/proteína G inhibidora en los pacientes con IC (84).

La respuesta atenuada a las catecolaminas en IC crónica parece ser consecuencia directa de una sobreestimulación simpática, por disminución en la densidad de los receptores beta y una alteración en el acoplamiento de estos receptores a la adenilato ciclasa debida a la exposición prolongada a catecolaminas (85). Se ha observado que la regulación en los receptores beta se relaciona directamente con las concentraciones de norepinefrina medidas en el seno coronario (86) y una disminución proporcional de los adrenoreceptores beta asociada a la severidad de la IC.

En pacientes con una clase funcional avanzada, se espera una disminución en la respuesta a las catecolaminas también a nivel periférico, probablemente secundaria a una disminución en el número de receptores beta o a una alteración en su función, que podría asociarse a la disminución en el porcentaje de picos diastólicos en pacientes con IC en clase funcional mas deteriorada (grupo C), en comparación con pacientes con clase funcional I y II observada en este estudio. Esto explicaría también que los pacientes con IC no tengan una caída nocturna de la PA diastólica mayor al 10%, en etapas iniciales (grupos A y B) y que al tener una respuesta mayor a las catecolaminas ésto permita un mayor aumento de la PA diastólica nocturna, si bien con cada vez menores picos diastólicos a medida que progresa la IC y explica también la menor caída del % día/noche en los casos moderados. Sin embargo, en aquellos con deterioro mayor, esa caída se normaliza (mayor al 10%), lo que haría pensar que existe, en esos casos una pérdida aún mayor de sensibilidad a catecolaminas y/o a otros estímulos vasoconstrictores o bien, a un mayor grado de denervación, como se ha

demostrado con el empleo de metaiodobenzyl guanidina, cuyo papel pronóstico también ha sido ampliamente estudiado (98).

El seguimiento de pacientes hipertensos con MAPA ha demostrado una mayor relación entre el índice de MVI y PAA que con PAC (23,24), por lo que, en pacientes con IC, la respuesta al tratamiento, con modificaciones o no de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda podría relacionarse también con el pronóstico a largo plazo.

Las consecuencias del mayor porcentaje de picos diastólicos en 24 horas y la falta de caída nocturna en pacientes con IC clase funcional I y II observadas en este estudio, al igual que ocurre en pacientes hipertensos, puede asociarse a un mayor daño a órgano blanco y a un peor pronóstico (5,6,12,87-97), a pesar de que en estadios más severos se invierte este comportamiento, por lo que se requiere del seguimiento de un mayor número de pacientes para evaluar las implicaciones pronósticas de este hallazgo a largo plazo.

CONCLUSIONES

El MAPA es un procedimiento seguro, reproducible y relativamente accesible para la vigilancia del estado hemodinámico del paciente con insuficiencia cardiaca, en diferentes grados de compromiso funcional. Además permite conocer de manera indirecta el comportamiento del esfuerzo hemodinámico cardiovascular, que se traduce en daño a órgano blanco (aumento MVI) así como el impacto que sobre esta evidencia de compromiso tisular pueden ejercer los diversos esquemas de tratamiento.

Adicionalmente, el MAPA facilita el conseguir un control más homogéneo de la PA durante el día y / o la noche y adecuar los ajustes necesarios al tratamiento que eventualmente permitan la regresión de cambios estructurales que ejercen un efecto pronóstico negativo.

Finalmente, el diseñar estudios prospectivos con un mayor número de casos, quizá permita conocer la utilidad del procedimiento y establecer marcadores pronósticos en el seguimiento a largo plazo.

demostrado con el empleo de metaiodobenzyl guanidina, cuyo papel pronóstico también ha sido ampliamente estudiado (98).

El seguimiento de pacientes hipertensos con MAPA ha demostrado una mayor relación entre el índice de MVI y PAA que con PAC (23,24), por lo que, en pacientes con IC, la respuesta al tratamiento, con modificaciones o no de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda podría relacionarse también con el pronóstico a largo plazo.

Las consecuencias del mayor porcentaje de picos diastólicos en 24 horas y la falta de caída nocturna en pacientes con IC clase funcional I y II observadas en este estudio, al igual que ocurre en pacientes hipertensos, puede asociarse a un mayor daño a órgano blanco y a un peor pronóstico (5,6,12,87-97), a pesar de que en estadios más severos se invierte este comportamiento, por lo que se requiere del seguimiento de un mayor número de pacientes para evaluar las implicaciones pronósticas de este hallazgo a largo plazo.

CONCLUSIONES

El MAPA es un procedimiento seguro, reproducible y relativamente accesible para la vigilancia del estado hemodinámico del paciente con insuficiencia cardíaca, en diferentes grados de compromiso funcional. Además permite conocer de manera indirecta el comportamiento del esfuerzo hemodinámico cardiovascular, que se traduce en daño a órgano blanco (aumento MVI) así como el impacto que sobre esta evidencia de compromiso tisular pueden ejercer los diversos esquemas de tratamiento.

Adicionalmente, el MAPA facilita el conseguir un control más homogéneo de la PA durante el día y / o la noche y adecuar los ajustes necesarios al tratamiento que eventualmente permitan la regresión de cambios estructurales que ejercen un efecto pronóstico negativo.

Finalmente, el diseñar estudios prospectivos con un mayor número de casos, quizá permita conocer la utilidad del procedimiento y establecer marcadores pronósticos en el seguimiento a largo plazo.

Bibliografia

- 1.- Mancia G, Sega R, Bravi C, De vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens.* 1995,13:1377-1390.
- 2.- Mancia G, Omoboni S, Ravogh A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Pressure* 1995,4:148-156.
- 3.- Imai Y Nagai K, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, Miniami N, Munakata M, Hashimoto J, Yamagishi T, Watanabe N, Yabe T, Nishiyama A, Abe K. Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama,, Japan, *Hypertension.* 1993,22:900-912.
- 4.- Staessen JA, Fagard R, Lijnen P, Thijs L, Van Hoff R, Amery A. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensives from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol.* 1991,67:723-727.
- 5.- Mancia G, Parati G. Ambulatory Blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension.* 2000;36:894-900.
- 6.- Parati G, Pomidossi G, Albini f, Malaspina D, Mncacia G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage. *J Hypertens.* 1987,5:93-98.
- 7.- Liu JE, Roman Mj, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB, Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med.* 1999, 131:564-572.
- 8.- Zachetti A, Bomd MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal palú C, Hansson K, Magnani B, Rahn KH, Reid J, Rodicio J, Safar M, Eckes K, Ravinnetto R. Risk factor associated with alterations in carotid intima- media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipime Study on Atherosclerosis. *J Hypertens.* 1998, 16:949-961.
- 9.- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Resei E Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Pocellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure si superior to clinic blood pressure in predictinf treatment-

induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997,95: 1464-1470.

10.- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien E, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J for the Hypertension in Europe Trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with hypertension. *JAMA*, 1999,28:282:539-546.

11.- Mancia G, Ferrari A, Gregorini K, Parati G, Pomidossi G, Bertunieri G, Grassi G, Di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*. 1983,53:96-104.

12.- Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability, IN: Zanchetti A, Mancia G eds *Pathophysiology of Hypertension (Handbook of Hypertension Vol 17, Elsevier Science: 1997:117-169.*

13.- Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983;249:2792-2798.

14.- Pickering T, for an American Society of Hypertension (self) and ambulatory blood pressure monitoring: *Am J Hypertens* 1996; 9:1-11

15.- Myers MG, Reeves RA: White coat effect in treated hypertensive patients: Sex differences. *Hum Hypertens* 1995;9:729-733.

16.- Myers MG; Systolic hypertension and the white coat phenomenon. *Am J Hypertens* 1996;9:938-940.

17.- G. Parati L, Ulian L, Sampieri P, Palatini A, Villani A, Vanasia G, Mancia, on behalf of the SAMPLE Study Group. Attenuation of the white-coat effect by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension*. 2000;35:614-620

18.- Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Antidormi T, Schiavone C, Cuccurullo F, Mezzetti A: Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995;26:801-807.

- 19.- Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastase M, De Venuto G, Zanata G, Pessina AC, Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST trial. *Hypertension* 1994;23:211-216.
- 20.- Myers MG, OhPI, Reeyes RA, Joyner CD: Prevalence of white coat effect in treated hypertensive patients in the community. *Am J Hypertens* 1995;8:591-597.
- 21.- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern Med* 1989;110:101-107.
- 22.- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
- 23.- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A Gattobiogio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C: Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
- 24.- Fagard R Staessen J, Thijs L, Amery A: Multiple standardized clinic blood pressures may predict left ventricular mass as well as ambulatory monitoring, *Am J Hypertens* 1995;8:533-540.
- 25.- Mancia G, Gamba PL, Omboni S, Palean f, Parati G, Sega R, Zanchetti A: Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1996; 14 (suppl 2): S61-S68.
- 26.- Gosse P, Ansoborlo P, Jullicn V, Lemetayer P, Clememty J: Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy. *Blood Press Monit* 1997, 2: 70-74.
- 27.- Waune A, Schland R, Fuster V. Hurst THE HEART , ninth edition, international edition, New York, Mac Graw-Hill, pag: 699, 706
- 28.- Frincis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Internal Med* 1984; 101:370-377.

- 29.- Francis GS. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55(suppl A): A15-A21.
- 30.- Ferrari R, Anand SI, Ceconi C, De Giuli F, Poole-Wilson PA, Harris P. Neuroendocrine response to standing and mild exercise in patients with untreated severe congestive heart failure and chronic constrictive pericarditis. *Heart* 1996; 76:50-55.
- 31.- Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:1385-1390.
- 32.- Creager MA, Faxon DP, Cutler SS, Kohlman O, Ryan TJ, Gavras H. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: Comparison with renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:758-765.
- 33.- Manthey J, Kietz R, Opherk D, Osterziel KJ, Leinberger H, Kübler W. Baroreceptor-mediated release of vasopressin in patients with chronic congestive heart failure and defective sympathetic responsiveness. *Am J Cardiol* 1992; 70:224-228.
- 34.- Margulies KB, Hildebrand FL, Lerman A, Perrella MP, Burnett JC Jr. Endothelin in experimental congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82:2226-2230.
- 35.- Cavero PG, Miller WL, Heublein DM, Burnett JC Jr. Endothelin in experimental congestive heart failure in the anesthetized dog. *Am J Physiol* 1990; 259:F312-F317.
- 36.- Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Caper Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85:504-509.
- 37.- Rodeheffer RJ, Lerman A, Heublein DM, Burnett JC Jr. Increased plasma concentrations of endothelin in congestive heart failure in humans. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:719-724.

- 38.- Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK, Burnett JC Jr. Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:849-853.
- 39.- Cody RJ. The potential role of endothelin as a vasoconstrictor substance in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13:1573-1578.
- 40.- Stewart DJ, Cernacek P, Costello KB, Rouleau JL. Elevated endothelin-1 in heart failure and loss of normal response to postural change. *Circulation* 1992; 85:510-517.
- 41.- McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374-1379.
- 42.- Maisel AS, Scott NA, Motulsky HJ, Michel MC, Boublik JH, Rivier JE, et al. Elevation of plasma neuropeptide Y levels in congestive heart failure. *Am J Med* 1989;43-48.
- 43.- Hulting J, Sollevia A, Ullman B, Fanco-Cereceda A, Lundberg JM. Plasma neuropeptide Y on admission to a coronary care unit: Raised levels in patients with left heart failure. *Cardiovasc Res* 1990; 24:102-108.
- 44.- Edvinsson K, Ekman R, Hedner P, Valdemarsson S. Congestive heart failure: Involvement of perivascular peptides reflecting activity in sympathetic, parasympathetic and afferent fibres. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:85-90.
- 45.- Valdemarsson S, Edvinsson L, Edman R, Hedner P, Sjöholm A. Increased plasma level of substance P in patients with severe congestive heart failure treated with ACE inhibitors. *J Inter Med* 1991; 230: 325-331.
- 46.- Levine B, Kalman J, Myer L, Fillet HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
- 47.- Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1201-1206.

- 48.- Kelly RA, Smith TW, Cytokines and cardiac contractile function (editorial). *Circulation* 1997; 95:778-781.
- 49.- Shah K, Kurrelmeyer K, Seta Y, Wang F, Zibbs Z, Deswal A, et al. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12:218-223.
- 50.- Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche S, Cohn JN. Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49:1152-1156.
- 51.- Higgins CB, Vatner SF, Braunwald E. Parasympathetic control of the heart. *Pharmacol Rev* 1973; 25:119-155.
- 52.- Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307:205-211.
- 53.- Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 850-851.
- 54.- Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. *Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart*, 2d ed. Boston: Little, Brown; 1976:1-417.
- 55.- Rutenberg HL, Spann JF Jr. Alterations of cardiac sympathetic neurotransmitter activity in congestive heart failure. In: Mason DT, ed. *Congestive Heart Failure: Mechanisms, Evaluation and Treatment*. New York: Yorke Medical; 1976:85-95.
- 56.- Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG, Mason DT. Myocardial norepinephrine concentration in man. *N Engl J Med* 1963; 269:653-658.
- 57.- Forfar JC. Neuroendocrine activation in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67(suppl C):3C-15C.
- 58.- Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988; 78:320-326.

- 59.- Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85:1751-1759.
- 60.- Supinski G, Di Marco A, Dibner-Dunlap M. Alterations in diaphragm strength and fatiguability in congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1994; 76:2707-2713.
- 61.- Walsh JJ, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJM. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure *Heart* 1996; 76:332-336.
- 62.- Tikunov B, Levine S, Mancini D. Chronic congestive heart failure elicits adaptations of endurance exercise in diaphragmatic muscle. *Circulation* 1997; 95:910-916.
- 63.- Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93:210-214.
- 64.- Kiviluori K, Sovijärvi, Näveri H, Ikonen T, Leinonen H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest* 1996; 985-991.
- 65.- Gordon A, Tyni-Lenné R, Jansson e, Kaijser L, Theodorsson-Norheim E, Sylvén C. Improved ventilation and decreased sympathetic stress in chronic heart failure patients following local endurance training with leg muscles. *J Cardiac Failure* 1997; 3:3-12.
- 66.- Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Münzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76:13E-18E.
67. Staessen J, Eaggerd RH, Lijnen PL, Lutgarde T, Van Hoof R, Amery AK: Mean and range of the ambulatory blood pressure in normotensive subjects from a meta analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991;67:723-727
- 68.- O'Brien E, Murphy L, Tyndall A, Alkins N, Mee E, Mc Carthy G, Staessen J, Cox J, O'Malley K. Twentyfour hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years; the Allied Irish Bank Study *J Hypertens* 1991;9:355-360.

- 69.-Baumgard P, Walger P, Lurgens H, Rahn KH: Reference data for ambulatory blood pressure monitoring what results are equivalent to the established limits of office blood pressure? *Klin Wochenschrift* 1990, 68:723-727.
- 70.- Frohlich ED. Hemodinamics of hypertension. In: Genest J, Koiv E, Kuchel O, eds. *Hypertension: Physiopathology and treatment*. New York: Mc Graw-Hill; 1977: 15-49.
- 71.- Frohlich ED. Hemodinamic factors in the pathogenesis and maintenance of hypertension. *Fed Proc* 1982; 41:2400-2408.
- 72.- Frohlich ED, Messerli FH, Re RN, Dunn FG. Mechanisms controlling arterial pressure. In: Frohlich ED, ed *Pathophysiology: Altered Regulatory Mechanisms in Disease*, ed ed. Philadelphia: Lippincott; 1984: 45-81.
- 73.- Frohlich ED. Mechanisms contributing to high blood pressure. *Ann Intern Med* 1983; 98:709-714.
- 74.- Dedkova EN, Blatter LA. Nitric Oxide inhibits capacitative Ca(2+) entry and enhances endoplasmic reticulum Ca(2+) uptake in bovine vascular endothelial cells. *J physiol* 2002;feb15:539(pt1)
- 75.- Hwang KC, Gray CD, Sweet WE, Moravec CS, Im M-J. Alfa1-adrenergic receptor coupling with Gh in the failing human heart. *Circulation* 1996; 94: 718-726.
- 76.- Cody RJ. Neurohormonal influences in the pathogenesis of congestive heart failure. In: Weber K, ed. *Heart Failure Cardiology Clinics*. Philadelphia: Saunders, 1989, 7:73-86.
- 77.-Zucker IH. Baro and cardiac reflex abnormalities in chronic heart failure. In: Zucker IH, Gilmore JP, eds. *Reflex Control of the Circulation*. Boca Raton FL: CRC Press, 1991:849-873.
- 78.- Katz AM. Heart failure. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and cardiovascular system*. Scientific foundations, 2d ed New York: Raven 333

- 79.- Alton M, Cody RJ. Neurohumoral mechanism in congestive heart failure. *Curr opin Cardiol* 1992; 7:374-380.
- 80.- Covell JW, Chidsey CA, Braunwald E: Reduction in the cardiac response to postganglionic sympathetic nerve stimulation in experimental heart failure. *Circ Res* 19: 51, 1966
- 81.- Feldman MD, Copelas L, Gwathmey JK, Philips P, Warren SE, Schoen FJ, Grossman W, Morgan JP: Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation* 75: 331, 1987
- 82.- Spann JF, Chidsey CA, Pool PE, Braunwald E: Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the guinea pig. *Circ Res* 17: 312, 1965
- 83.- Vartner DE, Vartner SF, Fuji AM, Homcy CI: Loss of high affinity cardiac beta adrenergic receptors in dogs with heart failure. *J Clin Invest* 76: 2259, 1985.
- 84.- Longabaugh JP, Vatner DE, Fuji AM, Vatner SF, Homey CJ: Reduced stimulator-GTP binding protein in dogs with heart failure. *Circulation* 76 (suppl II), II-198, 1986 (abst)
- 85.- Su Y-F, Harden TK, Perkins JP: Catecholamine specific desensitization of adenylate cyclase. *J Biol Chem* 255: 7410, 1980.
- 86.- Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR: Assessment of the beta-adrenergic receptor pathway in the intact failing human heart: progressive receptor down-regulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 74: 1290. 1986
- 87.- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrin F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990,81: 528-536.
- 88.- Verdecchia P, Schillaci G, Zampi I, Gatteschi C, Battistelli M, Bartoccini C, Porcellati C. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation*. 1993,88:986-992.

- 89.- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Botgioni C, Ciucci A, Battistelli M, guerrieri M, Catteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
- 90.- Ohkubo T, Imai Y, Tsujii, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi s, Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens* 1997;10:120-127.
- 91.- Rocco MB, Nadel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1987;59:13C-17C.
- 92.- Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992-996.
- 93.- Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacletio M, et al. Clinical relevance of night time blood pressure and daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med.* 1992;152: 1855-1860.
- 94.- White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J.* 1989;118:782-795.
- 95.- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993;11:1133-1137.
- 96.- Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, Uchida A, Takenaka K, Takesako T, Itoh H, Hakata T, Takeda K, Nakagawa M. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol-fed rats. *Am J Hypertens.* 1994;7:453-459.
- 97.- Verdecchia, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit.* 1996 Feb;1:3-11.
- 98.- De Milliano Paul A.R., Van Eck - Smit Berthe L.F., Van Zwieten Pieter A., De Groot Andre C, Tijssen Jan G.P., Lie Kong I. Relationship between cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and hemodynamic, functional and

neurohormonal parameters in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2001; 3: 693-697.