

1- INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una de las entidades clínicas más importante en el mundo occidental, ya que contribuye en gran medida a la morbimortalidad en las sociedades desarrolladas. En el último siglo las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte en los países económicamente desarrollados, y también en los países en vías de desarrollo. La HTA es el factor de riesgo más importante, de tal forma que el ictus, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la arteriopatía periférica, se presentan con una frecuencia de 2 a 4 veces mayor en pacientes hipertensos que en normotensos ^{1,2,3,4}.

La relación entre la enfermedad cardiovascular y la presión arterial (PA) se puso de manifiesto tras importantes estudios epidemiológicos como el estudio de Framingham ^{5,6}, iniciado en 1948 y con un seguimiento de 50 años de hasta dos tercios de la población de la ciudad americana que le da nombre, en el que los límites para HTA se definieron a partir de una presión arterial sistólica (PAS) de 160 mm Hg, y de una presión arterial diastólica (PAD) de 95 mm Hg.

La PA aumenta con la edad aunque el comportamiento de los componentes sistólico y diastólico es diferente. Mientras que la primera se eleva de forma continua e indefinida, la diastólica presenta un incremento progresivo hasta los 50-60 años para disminuir ligeramente después de esta edad, con el consiguiente aumento de la presión de pulso. El envejecimiento de la sociedad, con una creciente población con edades por encima de los 65 años, ha incrementado el número de personas que padecen HTA.

1.1. – ANTECEDENTES.

Los valores de PA guardan una relación positiva y continua con la morbimortalidad cardiovascular, de tal forma que no existe un valor fijo de PA por encima del cual se inicie el riesgo, o por debajo del cual se reduzca. Por otra parte interesa conocer como actúa la PA y como influyen sus componentes en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. En 1990 MacMahon et al.⁷, publicaron un metanálisis de 9 estudios prospectivos centrados en la influencia de la PAD en la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Los resultados mostraron que un aumento de la PAD de 5 mm Hg por encima de la normal (140/90) se asociaba a un aumento del riesgo de ictus del 34%, y de enfermedad coronaria del 21%. En el estudio Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)⁸, que incluyó 350.000 individuos, tanto el aumento de la PAS como de la PAD, incrementaban el riesgo de mortalidad por ictus y enfermedad coronaria, alcanzándose mayores riesgos para niveles más altos de PAS que para los más altos de PAD. En el Hypertension Optimal Treatment (HOT)⁹, con pequeños descensos tanto en la PAS como en la PAD, se conseguía reducir el riesgo de infarto de miocardio en un 28%. En otros estudios sobre ancianos con hipertensión sistólica aislada, (Syst-Eur) la reducción de la media sistólica se acompañó de una disminución del riesgo para enfermedad cardiaca del 17-40%, y para enfermedad cerebrovascular (ECV) del 25-47%^{10,11}. Los resultados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)³, llevado a cabo sobre pacientes diabéticos, mostró que el mayor

control de las cifras de presión arterial se acompañaba de una reducción del 56,5 % del riesgo de fallo cardiaco, 44% del riesgo de ictus, y 32% del riesgo de muerte asociado a diabetes .

En el terreno de la ECV, las alteraciones de la PA, y su repercusión sobre la primera, han sido motivo de continuas investigaciones. El porcentaje de pacientes con patología vascular cerebral y HTA es variable según las diferentes series, pero se manejan cifras entre el 35 y el 70% ^{7,12,13}. Se busca establecer que responsabilidad tiene cada componente de la PA en la ECV . Aunque inicialmente la PAD se consideraba el mejor indicador o predictor de riesgo, actualmente la PAS y la presión diferencial o presión de pulso (PP) se han revelado igualmente como parámetros de importancia. La PAS se ha relacionado más estrechamente con el riesgo de ictus hemorrágico que la PAD. Ambas parecen tener similar responsabilidad en su asociación con ictus isquémico, aunque son las alteraciones en la PAS y su variabilidad las que parecen tener una relación más estrecha con la incidencia de infarto lacunar o enfermedad de pequeño vaso, mayor que la de la PAD como se creía inicialmente ^{14,15,16,17} .

Atendiendo a resultados del estudio de Framingham, donde se han relacionado los tres componentes de la PA con la edad, se ha observado que la PAD es mejor indicador de riesgo de ictus en los sujetos menores de 50 años; entre los 50-59 años los tres componentes ejercen la misma influencia, mientras que la PP superaría a la PAS en los mayores de 60 años, presentando la PAD, en este grupo de edad, una correlación negativa con el

riesgo. Por encima de los 50 años, los niveles crecientes de PAS y el descenso de PAD, conducen a un aumento de la PP, aumentando el riesgo de ECV ^{5,18,19,20}.

Algunos investigadores han encontrado en sus trabajos, que una PAD elevada tras un primer episodio de ictus se asociaba a un incremento del riesgo de un segundo episodio ictal ²¹. El análisis previamente mencionado de MacMahon et al.⁷, que incluía a 420.000 sujetos, concluyó que el valor de la PAD estaba fuerte y positivamente asociado al riesgo de ictus, sin diferenciar entre primer evento o recurrencia. Otros autores, sin embargo, han encontrado un aumento del riesgo de ictus en relación a un descenso de PAD. Este es el caso del trabajo de Irie et al.²², en el que la disminución de la PAD por debajo de 80 mm Hg se asoció a un aumento del riesgo de la recurrencia de ictus. Al contrario, los resultados hallados por Friday et al. ²³, en un estudio posterior no apuntaban a tal asociación, sino que cuanto menor era la PAD menor el riesgo de presentar un segundo episodio isquémico. En el meta-análisis conducido por Staessen et al. ^{24,25}, en sujetos mayores con HTA sistólica aislada, el descenso de la PAS en 10 mm Hg y de la PAD en 4 mm Hg redujo el riesgo de ictus en un 30% y de infarto de miocardio en un 23%.

La PP o presión diferencial, que se genera durante cada ciclo cardiaco, viene determinada por el volumen sistólico (PAS), y la distensibilidad de la pared arterial (PAD). Como marcador de riesgo del daño a órganos diana, se ha establecido sobre todo en sujetos mayores de 60 años donde supera tanto a la PAS como a la PAD. La explicación a este fenómeno radica en que, una PP

elevada provoca alargamiento de la pared arterial favoreciendo la fractura de los elementos elásticos de la misma, la lesión de la íntima, los fenómenos trombóticos, y el desarrollo del proceso aterosclerótico. Así mismo se ha relacionado la PP con la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) siendo ambos marcadores de riesgo cardiovascular ^{19,26,27}.

A pesar de estas evidencias, la influencia de la PA sobre los eventos de perfil isquémico no está del todo establecida, lo que hace preciso documentar la responsabilidad de cada parámetro de PA, y de sus alteraciones, en el desarrollo de los procesos vasculares cerebrales. Los resultados no han sido pues homogéneos, y aunque la necesidad de control de la PA en el ictus está clara, no ocurre lo mismo con el grado de control que hay que marcar como objetivo ²⁸.

1.2.- PATOGENIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

1.2.1.- FISIOLÓGIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

La *presión sanguínea* se define como la fuerza ejercida por la sangre contra cualquier área de la pared vascular. Los vasos sanguíneos son excitados, incluso en condiciones de reposo, por estímulos simpáticos, que aumentan el tono del músculo liso vascular, disminuyendo la intensidad del flujo sanguíneo, o cantidad de sangre que pasa a un órgano, para un mismo nivel de presión. Los vasos sanguíneos tienen la capacidad de aumentar su diámetro al elevarse la presión de la sangre en su interior, propiedad denominada *distensibilidad*. El aumento de presión, condiciona un

incremento del volumen de sangre que puede acumularse en una parte concreta de la circulación o *capacitancia*. Esta relación entre volumen y presión se expresa mediante la *curva de volumen – presión*. La estimulación simpática aumenta la presión para cada volumen mientras que la inhibición simpática la disminuye. El control del sistema nervioso simpático es fundamental para regular el gasto cardiaco adaptándolo a las necesidades del organismo.

La sangre entra en la aorta ascendente de forma intermitente con cada latido cardiaco condicionando un ascenso muy rápido inicial o presión sistólica y un descenso paulatino de su valor hasta un mínimo o presión diastólica, siendo la diferencia entre ambas la *presión diferencial*. Ésta depende de dos factores que son: el volumen sistólico del corazón y la adaptabilidad o distensibilidad de árbol arterial. Cuanto mayor es el volumen de sangre por sístole que tiene que acomodarse en el árbol arterial, mayor la elevación de la presión sistólica y mayor la caída durante la diástole, originando mayor presión diferencial.

Los cambios patológicos que afectan la distensión de las paredes arteriales modifican la adaptabilidad arterial. Estos cambios ocurren principalmente en la edad avanzada cuando los vasos pierden tejido elástico y muscular que es sustituido por tejido fibroso, a veces calcificado, que posee menor capacidad de distensión, proceso denominado *arterioesclerosis*. El remodelado estructural condiciona un aumento de la rigidez arterial y una disminución de la luz arterial, responsables de la elevación de la PA.

1.2.2.-HTA Y ATEROESCLEROSIS.

Desde un punto de vista clínicopatológico la elevación de la PA sobre la pared arterial condiciona el desarrollo de una serie de procesos en la misma, favorecedores de la aterosclerosis:

1. Aumento de la formación y progresión de la placa de ateroma, tanto en la circulación carotídea extracraneal como en arterias cerebrales y vasos penetrantes.

2. Dilataciones y elongaciones ectásicas de grandes arterias, relacionados con ictus de mecanismo trombótico, y en algunos casos de mecanismo hemorrágico por rotura de las mismas.

3. Lesión de arterias perforantes cerebrales, en forma de microateroma, lipohialinosis y microaneurismas, responsables de infartos de semiología lacunar.

4. Formación de microaneurismas de Charcot- Bouchard que pueden sufrir rotura provocando hemorragias intraparenquimatosas, u ocluirse por material trombótico.

5. Constituye un factor facilitador de la rotura de aneurismas congénitos y malformaciones vasculares, responsables de hemorragia subaracnoidea.

1.2.3.-RELACIONES DE LA PA CON LA CIRCULACIÓN CEREBRAL

La PA es una medición de rutina que informa clínicamente del estado del sistema vascular. En su relación con la circulación cerebral se distinguen dos aspectos. En primer lugar la PA es una variable hemodinámica determinante del flujo sanguíneo cerebral (FSC), que se mantiene constante en diversas circunstancias fisiológicas como el sueño, el ejercicio, y en general las actividades diarias. El valor normal del flujo que irriga al cerebro oscila entre 50-100 ml por 100 gr. de tejido cerebral / minuto. La disminución del flujo por cualquier causa, sea isquémica o hemorrágica, se intenta compensar por la circulación colateral. Estos mecanismos son efectivos si consiguen compensarlo antes del fallo de la membrana celular que conduce irremediablemente a la muerte celular y la necrosis del tejido cerebral.

El FSC es el cociente entre la presión de perfusión cerebral (PPC) y la resistencia vascular cerebral. La PPC es la diferencia entre la PA sistémica media y la presión venosa cerebral. Ésta última depende de la presión intracraneal, mientras que la resistencia vascular cerebral presenta una relación directa con la viscosidad sanguínea, y una relación inversa con el calibre de los vasos cerebrales. Por tanto, en condiciones fisiológicas, la PPC es equiparable a la presión en las arterias de mediano calibre. Para aumentar la presión de perfusión hay que disminuir la presión intracraneal o

desobstruir el vaso, y para disminuir las resistencias vasculares hay que dilatar el lecho vascular y reducir la viscosidad de la sangre.

La circulación cerebral está sometida a un sistema de autorregulación que en condiciones normales permite modificar el calibre de los vasos cerebrales a fin de adaptarlos a las necesidades hemodinámicas de cada momento. Esta autorregulación depende de múltiples factores humorales como el oxígeno, pH, CO₂, factores hormonales (vasopresina, adenosina, angiotensina), y factores neurogénicos²⁹. Este sistema se mantiene operativo entre valores de PPC de entre 60 a 160 mm Hg, manteniendo así un FSC constante.

El aumento persistente y crónico de la PA condiciona una pérdida del mecanismo autorregulador, desplazando la curva de FSC-PPC a la derecha, de tal forma que pequeños descensos en la presión de perfusión al cerebro suponen caídas en el FSC y consecuentemente se produce isquemia cerebral.

Por otra parte, los incrementos de la PA por encima de los límites de autorregulación, aumentan el FSC y secundariamente un aumento de la permeabilidad vascular, lo que favorece la rotura de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de edema cerebral.

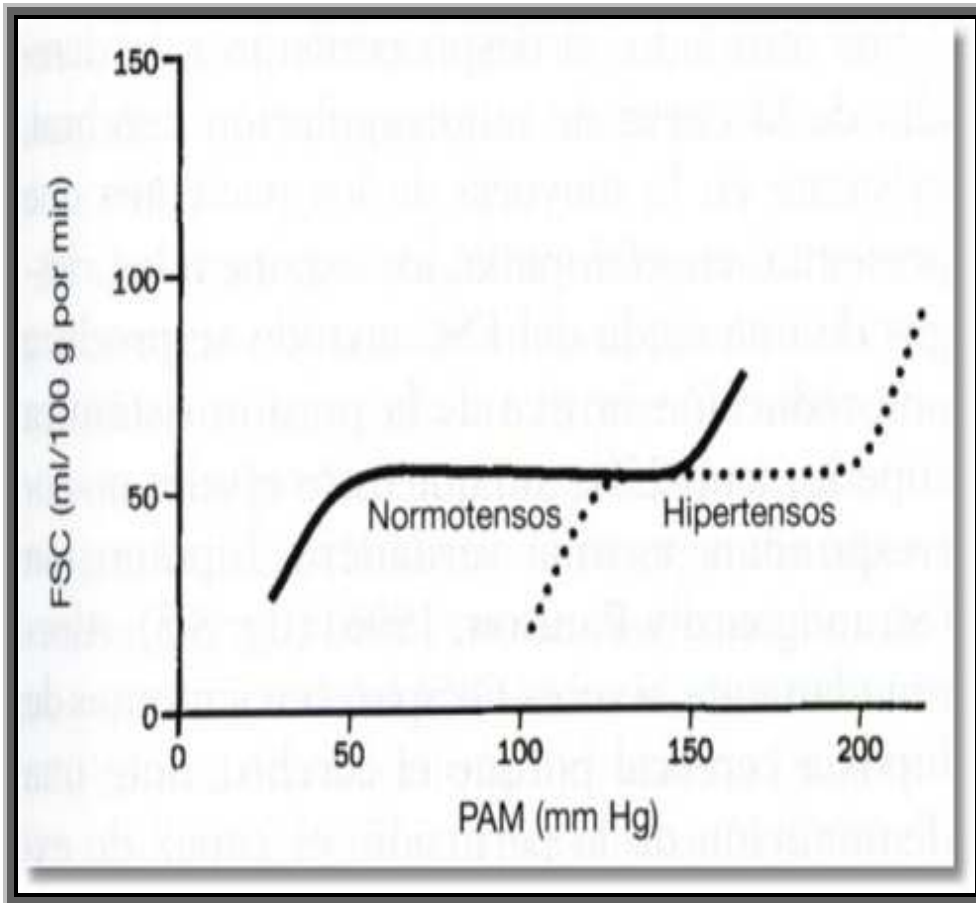


Figura 1. Curvas idealizadas de autorregulación de FSC en normotensos e hipertensos. El desplazamiento a la derecha en el caso de los hipertensos determina que, en esta franja de presión, el flujo cerebral que corresponde a cada valor de presión sea menor que el de los normotensos. Adaptado de Strandgaard S, et al. Autorregulation of brain circulation in severe arterial hipertensión. BMJ 1973;1:507-510.

1.2.4.- HTA Y LESIONES CEREBRALES.

Las alteraciones en los mecanismos de regulación del FSC intervienen en distintos tipos de lesiones isquémicas cerebrales:

1. Infartos subcorticales de mecanismo hemodinámico, en áreas cerebrales que dependen de arterias perforantes (sustancia blanca periventricular, centros semiovais), debidos a déficit de presión de perfusión, distal a una oclusión carotídea ^{30,31,32}.

2. Infartos localizados en zonas frontera (territorios límite entre dos arterias cerebrales principales – cerebral media / cerebral anterior, cerebral media / cerebral posterior) ^{33,34}.

3. Lesiones isquémicas de pequeño tamaño y localización subcortical situadas en zonas dependientes de arterias perforantes, relacionadas con una disminución del calibre vascular por fibrohiyalinosis de la pared ^{35,36}.

4. Infartos silentes, tipo lacunar (< 15 mm en TAC; y > 3mm< 10 mm en RMN), relacionados con factores que alteran los mecanismos de regulación de la perfusión cerebral como son diabetes, edad, hematocrito, aterosclerosis, HTA y sus variaciones circadianas ^{37,38,39,40}.

1.2.5.-VARIABILIDAD DE LA PA Y SU CONTROL POR EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

La PA sufre variaciones a lo largo de 24 horas en respuesta a múltiples estímulos. La “*variabilidad*” es el término que define las modificaciones que sufre la PA y que le permiten adaptarse a las necesidades hemodinámicas de cada momento. Esta variabilidad obedece a diferentes causas. Unas causas provocan variaciones a “corto plazo” (frecuencia

cardiaca y respiración). Por otro lado, la variabilidad “diaria” que depende del grado de actividad física y mental. Finalmente la variabilidad “diurna”, o descenso fisiológico de PA nocturna respecto a la diurna, en torno a 10-15 mm Hg, para volver a ascender de forma abrupta en las primeras horas de la madrugada.

El aumento brusco habitual de la PA relacionado con la hiperactividad simpática, en las primeras horas de la madrugada, se ha implicado como responsable de la mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en esas horas. La muerte súbita, el infarto de miocardio y el ictus son más frecuentes en las primeras horas de la mañana, coincidiendo con ese incremento fisiológico de la actividad simpática ^{41,42,43}.

La variabilidad es controlada por el sistema nervioso autónomo (SNA). En condiciones de normalidad, existe un predominio de la actividad del simpático durante el periodo diurno, a diferencia del periodo de sueño en el que se eleva la actividad del parasimpático ^{44,45}.

1.2.5.1- RITMOS CIRCADIANOS DE LA PA.

Las variaciones fisiológicas que experimenta la PA a lo largo del día se han dado en llamar “patrón circadiano” o “ritmo circadiano”. Este comportamiento no es exclusivo de la presión arterial sino que la comparten otros parámetros cardiovasculares como la frecuencia cardiaca (FC), o la agregabilidad plaquetaria. La variabilidad aumenta con la edad y con los

niveles de PA, en sujetos con hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI), y en los que presentan enfermedad cerebrovascular. Esto se traduce en la pérdida de la caída fisiológica nocturna de la PA^{46,47,48,49,50,51}.

Se han definido distintos patrones atendiendo a los cambios observados en el comportamiento de la PA a lo largo de las 24 horas. La *clasificación dipper* fue introducida inicialmente por O'Brien, quién observó mayor incidencia de ictus entre los sujetos nodipper que entre los dipper, hallazgos concordantes con estudios posteriores^{52,53,54,55}.

Así, se han definido dos patrones fundamentales:

- “dipper”: se produce un descenso fisiológico de la PA durante el periodo nocturno en torno a un 10% respecto a la PA media diurna. Esta es la condición normal y refleja la disminución fisiológica del tono simpático durante las horas de sueño.
- “nodipper”: no se observa caída nocturna de la PA, o ésta es menor del 10%.

Posteriormente se definieron otros dos tipos de comportamiento circadiano extremo:

- “dipper-extremo”: definido por un descenso nocturno de PA >15-20 mmHg.
- “dipper-inverso”: que se caracteriza por la elevación de PA nocturna respecto a la diurna.

Estos diferentes patrones circadianos de comportamiento de la PA, se han correlacionado con diferentes grados de riesgo de daño a órgano diana^{21,46,52,56,57}.

En la esfera de la ECV, la condición “nodipper”, se ha puesto en relación no solo con el riesgo de primer ictus clínico, ya sea trombótico o hemorrágico, sino con la recurrencia del mismo, el desarrollo de lesiones silentes en forma de infartos lacunares e hiperintensidades periventriculares, y la progresión del deterioro cognitivo. Esto se ha observado tanto en pacientes hipertensos como en normotensos^{38,58,59,60,61,62}.

No obstante, las investigaciones sobre las modificaciones de los ritmos circadianos de la PA, y sus relaciones con la ECV no han dado resultados homogéneos. Así, algunos encuentran un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular con patrones de ausencia de descenso nocturno de PA^{46,63,64,65}. En otras líneas, se ha encontrado asociación entre la caída excesiva de la PA (asociaciones tipo U y J) y una mayor progresión de enfermedad cerebrovascular silente. De esta forma, los sujetos con mayor riesgo de lesión cerebral, serían aquellos que presentan patrones circadianos más anómalos, que conducirían a situaciones de disminución del flujo sanguíneo cerebral y secundariamente isquemia^{22,66,67,68,69,70}.

1.2.5.2.- ACTIVACIÓN DEL SNA.

La activación del sistema nervioso autónomo (SNA) se produce por estímulos de presión sobre mecanorreceptores localizados en el cayado aórtico y seno carotídeo. A través del núcleo centroencefálico, el aumento de

PA sobre la pared vascular provoca una inhibición simpática refleja que disminuye la FC y la resistencia vascular, anulando el aumento de la PA. La HTA mantenida reajusta la actividad de los receptores, debido a la rigidez de las arterias en las que asientan, como consecuencia de la aterosclerosis. Como consecuencia de valores incrementados de PA de forma mantenida, se pierde la sensibilidad de dichos receptores, y se alteran los mecanismos de regulación, lo que contribuye al mantenimiento de la PA por encima de límites aceptables.

El SNA realiza sus acciones a través de mediadores químicos que son las catecolaminas, que se elevan en suero en situación de hiperactividad. En los sujetos dipper se observa un descenso nocturno de catecolaminas, mientras que en los nodipper se mantienen elevadas. La estimulación crónica del SNA provoca un estrés hemodinámico en el lecho vascular, que interviene en el desarrollo de la disfunción endotelial, la vasoconstricción, las alteraciones del ritmo cardiaco, y la HVI^{71,72,73,74,75}.

1.2.5.3.-BASES ANATÓMICAS DEL SNA.

Muchos estudios en la HTA han sido enfocados a conocer las bases anatómicas y la respuesta del sistema nervioso autónomo en relación a las características del individuo y de su particular ECV.

La inervación autonómica parasimpática del corazón se origina en el tronco del encéfalo, mientras que los núcleos espinales constituyen el origen de la vía simpática, proyectándose sobre la corteza, la amígdala, hipotálamo y

estructuras límbicas. El córtex insular posee importantes conexiones con el sistema límbico, el hipotálamo y otras áreas de control autonómico.

Se postula que lesiones cerebrales en zonas clave en la regulación del SNA, como el estriado, el diencefalo, el opérculo frontal, el gyrus angular y sus conexiones, son base para la pérdida de la categoría “dipper”, como resultado de la hiperfunción simpática secundaria a la lesión. Diferentes estudios han tenido como punto de partida esta hipótesis. Algunos estudios experimentales apuestan por una lateralización derecha predominante en el control autonómico, tras hallar más alteraciones en la regulación del SNA en pacientes que presentaban afectación del hemisferio derecho, comparado con aquellos en los que el ictus se localizaba en el izquierdo. Otros se han basado en el estudio de los cambios de la PA en casos de infartos lacunares múltiples. Éstos implican regiones cerebrales profundas, y específicas, en la regulación del SNA, como el diencefalo y el opérculo frontal. El incremento de la PA que se produce en la fase aguda del ictus, parece que es más acusado en el subtipo de ictus de las lesiones lacunares ^{76,77,78,79,80,81,82,83,84}.

Un ejemplo de esto es el publicado en 1994 por Kario et al.⁸⁵, sobre el caso de un paciente cuyo patrón circadiano pasó de dipper a nodipper tras un infarto lacunar.

En los estudios sobre la anatomía del SNA se ha observado que, en sujetos normotensos de edad avanzada y en los hipertensos, se produce elongación y ectasia de las arterias, que producen compresión pulsátil de la porción ventrolateral del bulbo, lo que incrementa la PA, la FC, y el nivel de

catecolaminas plasmáticas ^{86,87,88,89}. A partir de estos conocimientos se desarrollaron líneas de investigación basadas en estudios intraoperatorios, en los que se proponía la compresión neurovascular del bulbo ventrolateral como causa, al menos en parte, de la HTA esencial, siendo la descompresión quirúrgica microvascular efectiva en el tratamiento de la HTA, según estos autores ^{90,91}.

A pesar de la controversia sobre la responsabilidad de los eventos isquémicos cerebrales en las alteraciones a corto y largo plazo del comportamiento de la PA. Sin embargo y dada la evidencia de un peor pronóstico en los sujetos con ritmos circadianos anómalos, hay unanimidad en proponer un estudio cuidadoso de la PA en los pacientes con ECV.

1.3.- PA COMO VARIABLE CONTINUA: MONITORIZACIÓN AMBULATORIA.

Las decisiones clínicas en la HTA se han basado clásicamente en las lecturas realizadas en la consulta (PA clínica), sometidas a importantes limitaciones, tanto por el método de medida, como por la propia variabilidad de la PA. La introducción de sistemas de monitorización ambulatoria de PA (MAPA), han permitido evaluar la PA como una variable continua, conocer las modificaciones de la misma según las actividades diarias, así como el ritmo circadiano. También han suministrado mayor información respecto a la estratificación del riesgo de daño a órganos diana, y a la importancia clínica

de establecer un control adecuado y mantenido a lo largo de las 24 horas. El gran número de lecturas obtenidas mediante estos sistemas reduce la variabilidad en la medida de PA, disminuye los errores en las medidas dependientes del observador, y minimiza el efecto de “bata-blanca”.

A partir de los años 60 se inician las técnicas de monitorización ambulatoria, empleándose inicialmente un catéter intrarterial, por lo que solo se podía utilizar en pacientes hospitalizados. Es a partir de los años 80 que se desarrollan dispositivos portátiles, más sencillos y menos cruentos, convirtiendo esta técnica en accesible y reproducible.

Existen discrepancias respecto al uso indiscriminado de estos sistemas y a las limitaciones que pueden existir derivadas de artefactos en la medida, así como de las interpretaciones de los resultados. La necesidad de reposo previo, medidas repetidas, la variabilidad intrínseca al individuo, y el fenómeno de bata blanca, son los principales puntos de limitación que se plantean al uso de estos sistemas, por lo que de momento no se ha recomendado un uso generalizado en el tratamiento y control de la HTA ^{92, 93,94,95,96}.

La MAPA consiste en el registro automático de lecturas de PA, a intervalos programables, mediante un dispositivo portátil, no invasivo, que permite también evaluar la PA durante el periodo de sueño. Aparte de las medidas clásicas de PA útiles en la clínica, la monitorización nos permite conocer los valores medios de 24 horas de PAS, PAD, los valores de PAS y PAD durante los periodos nocturno y diurno, PP, categoría dipper, y variabilidad o

reajustes a los que se ve sometido constantemente el sistema vascular para adaptarse a las necesidades hemodinámicas de cada momento.

En estudios transversales se ha observado que las cifras medias de PA obtenidas por MAPA se correlacionan más estrechamente con el grado de lesión en órganos diana (HVI, microalbuminuria, grosor de la íntima carotídea) que las cifras de PA clínica, a la vez que predicen mejor la aparición de complicaciones y muerte de origen cardiovascular que las lecturas de PA clínica. La PAS y la PP ambulatorias se han implicado, tanto con la ateromatosis del arco aórtico, como con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas carotídeas ^{27,49,,97,98,99}.

La PP se ha asociado no solo al incremento del riesgo cardiovascular, sino a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular ^{100,101}. En un estudio longitudinal sobre la cohorte del estudio Porgetto Ipertensione Umbría Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) ^{27,102} se observó que la elevación de la PP de 24- horas, era factor predictivo independiente de la aparición de eventos cardiacos, mientras que la PA media de 24 horas o componente estable de PA, se correlacionaba más con el desarrollo de eventos cerebrovasculares. El análisis permitió determinar una estratificación del riesgo en cuartiles con estos puntos de división: 96, 103, y 110 mm Hg para la PA media de 24 horas; y 44, 49 y 56 para la PP. Una PP elevada se interpreta como una manifestación de la rigidez arterial y este factor, a través de la repercusión sobre la función contráctil miocárdica y la perfusión coronaria, predispone más a la isquemia cardiaca.

En los mismos trabajos, la PAS de 24 horas se relacionaba de forma lineal con el desarrollo de eventos cerebrovasculares y cardiacos, con reducciones proporcionales en la incidencia para los niveles más bajos. Por el contrario la PAD tenía un comportamiento diferente para el tipo de evento. Mientras que para la isquemia cerebral se comprobaba una relación lineal, para la isquemia coronaria la relación era curvilínea, no observándose reducciones para los niveles más bajos de la PAD. En cuanto a los parámetros relacionados con las diferencias día-noche no suministraron información pronóstica. Con estos resultados los autores del estudio plantean la hipótesis de que aquellos fármacos que actúen con más eficacia sobre la distensibilidad arterial (componente pulsátil de la PA), serán más útiles en la prevención de enfermedad coronaria, mientras que los tratamientos enfocados a la disminución de las resistencias periféricas, serían más aplicables para la prevención primaria de isquemia cerebral en sujetos adultos hipertensos.

1.4.- MAPA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

Las aportaciones del registro continuo de la PA, en el ámbito de la ECV, se dirigen a determinar el valor pronóstico de los parámetros obtenidos a través de la MAPA en el desarrollo del daño vascular cerebral, tanto en la prevención primaria como en la secundaria, y a evaluar su utilidad para el conocimiento de factores de PA relacionados con en el desarrollo de nuevas lesiones tras un primer evento isquémico cerebral ^{103,104,105}.

En estudios sobre la cohorte Ohasama, en la que se incluyeron sujetos ambulatorios de un área rural de Japón, se observó que la mortalidad cardiovascular a los 5 años era superior para el quintil mayor de PA sistólica y diastólica medias de 24- horas, no encontrándose asociación para la PA oficial medida en consulta con esfigomanómetro portátil. Los pacientes nodipper y dipper-inversos tenían también mayor riesgo de mortalidad. También se demostró que las PA ambulatorias se correlacionaban con el riesgo de ictus y predecían mejor el riesgo de evento cerebrovascular que las medidas tomadas de forma manual ^{46,103,105,106}. En el grupo de sujetos con edad avanzada, el grado de severidad de las lesiones subcorticales e hiperintensidades se correlacionaba con las medidas de PA ambulatoria sobre todo la PAS. La PAS media y el patrón nodipper se relacionaron con la aparición de infartos lacunares. Los pacientes con lesiones en el córtex insular presentaban un patrón circadiano de menor caída nocturna ^{14,63}.

En los trabajos realizados con grupos de pacientes hipertensos, el parámetro PAM estaría más relacionado con la afectación de las arterias perforantes cerebrales, como se desprende del estudio PIUMA ²⁷, y de estudios con monitorización intraarterial de la PA ¹⁰⁴. Según los resultados del estudio Syst-Eur, realizado sobre sujetos hipertensos de edad avanzada, la PAS media nocturna fue el parámetro de mayor poder predictivo para eventos cerebrovasculares ^{11,24,107}.

La repercusión de las variaciones circadianas de la PA sobre la ECV han sido también objeto de investigaciones. Se han obtenido asociaciones tipo J, en las que descensos de PA por debajo de cierto punto se acompañan de un

aumento del riesgo de daño y de peor pronóstico^{39,66,69,108}. Sin embargo este tipo de asociaciones no se han observado de forma constante. En estudios epidemiológicos, y en estudios de intervención terapéutica como es el caso del Hypertension Optimal Treatment (HOT), las reducciones progresivas de PA se acompañaban de un descenso de la frecuencia de eventos, independientemente de la cuantía de dicho descenso de PA^{7,9,20}.

La hipotensión posprandial es otro fenómeno observado con relativa frecuencia en pacientes hipertensos ancianos, y que se ha relacionado con episodios de síncope, caídas y lesiones isquémicas transitorias. Los descensos de PA sistólica por encima de 9 mm Hg se asocian a lesiones cerebrovasculares silentes en forma de lagunas y leucoaraiosis, disminución de la perfusión cerebral y deterioro cognitivo. En estos estudios el nivel preprandial de PA era más elevado en el grupo de sujetos con hipotensión posprandial^{67,109,110}.

En resumen, las presiones ambulatorias diurnas y nocturnas poseen mayor poder predictivo del riesgo de evento cerebrovascular que las medidas tomadas de forma manual. El MAPA sería por tanto una técnica útil con aplicabilidad en el control y tratamiento de las variaciones patológicas de la PA en pacientes hipertensos con y sin historia previa de isquemia cerebral, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada por su deterioro de los mecanismos de regulación de la circulación cerebral^{66,106,111,112,113}.

1.4.1.- FASE AGUDA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL.

La prioridad en la fase aguda del ictus (primeros 7 días) es determinar la naturaleza y la extensión de las alteraciones en el comportamiento de la PA, intentando establecer el pronóstico y la relevancia terapéutica de las mismas, identificando grupos de mayor riesgo. En este sentido, la ausencia de descenso nocturno de la presión arterial se ha puesto en relación con la severidad de la HVI, la progresión de la microalbuminuria y la retinopatía hipertensiva, la ECV, y la recurrencia de ictus ^{83,106,114,115,116,117}.

Durante las primeras horas tras el ictus, los valores de PA se elevan, para posteriormente, en los 7-14 días siguientes al inicio de los síntomas, descender a los valores basales. Las alteraciones en la presión arterial durante la fase aguda del ictus no se limitan al incremento de sus cifras, sino también a modificaciones en su comportamiento, habiéndose descrito cambios en los ritmos circadianos con pérdida del descenso nocturno de la PA, y elevación de los niveles de catecolaminas, cambios patentes en el caso de los infartos subcorticales y en la afectación del córtex insular ^{80,82,83}. La restauración de los sistemas de autorregulación cerebral tras la fase inicial, permite el descenso de las cifras de PA ^{118,119, 120,121}.

El valor pronóstico de estos cambios iniciales en la PA no está del todo claro. Si bien para algunos el aumento inicial de los valores incrementan el riesgo de edema cerebral, la transformación hemorrágica del ictus, y se asocian a un peor pronóstico en el ictus, otros han sugerido que podría

corresponder a una respuesta homeostática beneficiosa con el fin de mantener un flujo sanguíneo cerebral suficiente para evitar la progresión de la isquemia en el área de penumbra isquémica. Incluso algunas líneas de estudio han propuesto la hipertensión inducida farmacológicamente como terapia en la fase aguda del ictus isquémico ^{76,122,123}.

Por estas razones, y aunque sí queda claro la importancia del control de la PA en la prevención del ictus, no ocurre lo mismo respecto a la decisión de tratar los incrementos iniciales de la PA en la fase aguda de la isquemia cerebral, el grado de control a conseguir con el tratamiento, o al momento de iniciar el mismo.

La disfunción autonómica es otro hecho estudiado en la fase aguda del ictus. El incremento del tono simpático, a través de la desinhibición de centros reguladores autonómicos, con un predominio del simpático sobre la función parasimpática, se considera responsable de complicaciones cardiovasculares como arritmias, isquemia miocárdica y elevación de la PA que empeoran el pronóstico de estos enfermos, resultando en ocasiones fatales. Los efectos de los cambios autonómicos y de la PA en la fase aguda del ictus, se han puesto en relación con un estado de hipercoagulabilidad, aumento de la activación plaquetaria, incremento de la trombogénesis, y disfunción endotelial, que favorecen las complicaciones cardiovasculares que se manifiestan en fase aguda del ictus. ^{79,124,125,126}.

1.4.2.- ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR CRÓNICA.

En el ámbito de los pacientes con ECV previa o conocida, los estudios se han orientado a identificar diferencias de comportamiento de la PA según el subtipo de ictus, los factores implicados en la recurrencia de eventos, y su significado pronóstico sobre la recuperación funcional. Un ejemplo son los infartos lacunares y las lesiones difusas de sustancia blanca subcortical, que se relacionan con la enfermedad de pequeño vaso, en la que la HTA juega un papel principal.

Los infartos lacunares se caracterizan por una baja mortalidad y recurrencia, excepto cuando se asocian a enfermedad vascular difusa de sustancia blanca, situación en la que el riesgo de recurrencia se incrementa ^{127,128,129}.

Las lesiones lacunares silentes y las alteraciones difusas de la sustancia blanca subcortical presentan diferencias respecto a la hemodinámica de las mismas. Las lesiones lacunares se localizan en territorios dependientes de arterias perforantes profundas, y las alteraciones de sustancia blanca en áreas fronterizas entre perforantes superficiales y profundas, territorio éste último mucho más sensible a variaciones de PA. Las alteraciones de la PA nocturna serían un importante factor aterogénico sobre la red de perforantes, mientras que los trastornos autonómicos propios del estado nodipper inducirían alteraciones en los mecanismos de autorregulación del FSC ^{55,77,130}.

Los parámetros de PA ambulatoria que parecen estar más relacionados con la aparición de nuevas lesiones subcorticales en estudios de imagen, antes y después de un primer infarto lacunar, son las presiones arteriales medias,

sobre todo las nocturnas, y el patrón circadiano de reducido dip nocturno ⁵⁴. Estos hallazgos se observaron también en sujetos que recibían tratamiento antihipertensivo. En otros estudios, sobre sujetos con un primer infarto lacunar, las PAD y PAS diurnas fueron los parámetros más relacionados con el desarrollo de nuevas lesiones lacunares silentes y con las hiperintensidades periventriculares respectivamente. En cuanto a patrones circadianos, las diferencias observadas se centran en una mayor frecuencia de patrones tipo dipper y dipper-invertido en los casos de infartos lacunares múltiples. En estos trabajos no se encontraron diferencias entre los sujetos controles (pacientes sin lesiones lacunares) y los pacientes con infarto lacunar aislado ^{114,129}.

La enfermedad vascular cerebral de localización subcortical sintomática o silente, presenta una relación muy estrecha con las alteraciones de la PA, intentando esclarecer si la pérdida del descenso nocturno de la misma, observada en pacientes con este tipo de lesiones, es causa o consecuencia del ictus lacunar-subcortical ^{37,63,77,131}.

En cohortes de pacientes hipertensos mayores sin historia previa de ECV, se observó un efecto negativo de los patrones de excesivo dip nocturno (fenómeno curva J). La reducción excesiva de la PA nocturna, o los descensos bruscos de PA en general, se han relacionado con la progresión del daño silente. Esta situación es de especial interés, ya que puede ser inducida por un excesivo tratamiento antihipertensivo en aquellos sujetos que ya han sufrido isquemia cerebral, favoreciendo la progresión de la lesión de dicho órgano ^{14,68,108,132,133}.

En pacientes con historia previa de infarto lacunar el patrón más implicado en el desarrollo de nuevas lesiones isquémicas y en la progresión del deterioro cognitivo, era el de reducido dip nocturno, o patrón nodipper^{17,55, 60, 129,130}.

La PAM, y la variabilidad de la PA son dos parámetros que parecen implicados en la situación funcional a los 30 días del evento cerebrovascular. La PAS de 24 horas parece tener también importancia pronóstica, respecto a la recuperación funcional. Otros valores como la PP no parecen conllevar información pronóstica en la situación funcional tras el ictus, a diferencia de lo observado en el caso de la enfermedad coronaria^{27,101}.

Los estudios de las relaciones entre las funciones cognitivas y la HTA no han tenido resultados homogéneos. La variabilidad de la PA sistólica se ha apuntado también como un factor de riesgo importante para la enfermedad de pequeño vaso, para pacientes con y sin deterioro cognitivo. El estado no-dipper podría relacionarse con el desarrollo de deterioro cognitivo, como se desprende de varios estudios realizados^{17,134, 135}.

Por tanto, los patrones circadianos constituyen actualmente uno de los componentes de la PA que parecen estar implicados en la repercusión de la HTA a nivel de órganos diana, por lo que ha cobrado gran interés su estudio, conocimiento y el tratamiento o corrección de los mismos. La monitorización ambulatoria se convierte así en una técnica no invasiva muy útil, para el conocimiento de las variaciones circadianas de la PA.

En una segunda vertiente, las líneas parecen apuntar a que los eventos cerebrovasculares tienen la capacidad de modificar el comportamiento de la PA y de sus componentes, y dentro de estos, modificar los ritmos circadianos. Además, de las observaciones de estos estudios se ha desprendido la idea de que no todas las lesiones cerebrovasculares ejercerían la misma influencia en la PA. Es decir, las características tipológicas del ictus condicionarían comportamientos diferentes en la PA y de sus ritmos circadianos, mediante la afectación de regiones cerebrales concretas relacionadas con el control neurovascular. Las hipótesis elaboradas en base a estas premisas, han fomentado el desarrollo de nuevas investigaciones en un intento de identificar grupos de pacientes con tipos de ECV que condicionen ritmos circadianos específicos.

Si las lesiones isquémicas cerebrales influyen en los ritmos circadianos de PA, y los ritmos circadianos están implicados en la progresión del daño a órgano diana, cobra más interés el estudio de las variaciones circadianas de la PA en la ECV, con el fin de identificar grupos de lesiones cerebrales isquémicas de mayor o menor riesgo.

Esto podría permitir el desarrollo de líneas de tratamiento diferentes en los ictus, individualizando el tratamiento antihipertensivo en función de las alteraciones detectadas en el comportamiento de la PA, tanto en los valores absolutos como en los ritmos circadianos.

En suma, éste sería el objetivo final a perseguir. Identificar grupos de pacientes con ECV que pudieran beneficiarse de recomendaciones terapéuticas específicas a fin de conseguir cifras de PA lo más ajustadas

posibles a los ritmos fisiológicos, en un intento de reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad vascular hipertensiva, y mejorar la calidad del vida del paciente hipertenso.

Nuestro trabajo se plantea precisamente determinar si el comportamiento circadiano de la PA varía según los distintos tipos de ictus, es decir, si se ve condicionado por las características de la lesión isquémica atendiendo a su mecanismo, topografía, extensión y grado de afectación clínica.

2-OBJETIVOS

El objetivo principal que planteamos en este trabajo, es la observación del comportamiento del ritmo circadiano de la PA tras una lesión isquémica cerebral.

Para ello establecemos los siguientes objetivos específicos:

- 1- Observar el comportamiento de la PA en el ictus, y la existencia de diferencias en el mismo según los subtipos de ictus.
- 2- Determinar la prevalencia de los diferentes patrones circadianos de la PA en la fase aguda del ictus, y las implicaciones que sobre los mismos tengan las características del ictus .
- 3- Determinar la prevalencia de los diferentes patrones circadianos de la PA en la fase crónica del ictus, y las influencias de las características del ictus sobre ellos.
- 4- Estudiar las diferencias existentes en los ritmos circadianos entre la fase aguda y la fase crónica del ictus, e intentar correlacionar los cambios detectados con los subtipos de ictus.
- 5- Intentar establecer la existencia de relaciones entre los patrones circadianos y distintos parámetros indicativos de lesión a órganos diana.

3- PACIENTES Y MÉTODOS

3.1.- ÁMBITO DE ESTUDIO.

Este es un estudio que fue realizado en el Área de Salud I, de la provincia de León, que atiende a una población de 371.000 habitantes, según el último censo. El centro de estudio fue el Hospital de León. Si bien existen otros centros hospitalarios de financiación privada, es el sistema público el que asiste a la mayor parte de los pacientes que presentan clínica sospechosa de un proceso cerebrovascular. Desde el Servicio de Urgencias, los pacientes son ingresados en la planta de Neurología.

En el período en el que se realiza la inclusión de pacientes, se notificaron 255 altas hospitalarias con diagnóstico de ictus, desde el Servicio de Neurología.

3.2.- CRITERIOS APLICADOS Y DEFINICIONES.

Los pacientes son recogidos entre aquellos que, dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas neurológicos, son ingresados en la sala de Neurología, e incluidos según los siguientes criterios:

3.2.1.- Criterios de inclusión.

- Hombre / mujer mayor de 18 años.
- Diagnóstico, firme o de sospecha de Ictus de perfil isquémico: Episodio de disfunción neurológica de duración superior a 24 horas.

- Paciente independiente, desde el punto de vista funcional y de autonomía, antes del ictus (Escala Rankin < 3).
- De 24 a 36 horas desde el inicio de los síntomas neurológicos.
- Consentimiento informado.

3.2.2.- Criterios de exclusión.

- Negativa a participar en el estudio.
- Enfermedad crónica que origina alta dependencia funcional.
- Más de 36 horas, desde el inicio de los síntomas neurológicos, o accidente isquémico transitorio (AIT).

3.3.- DEFINICIONES.

- Ictus o infarto cerebral: Episodio de disfunción cerebral que dura más de 24 horas, expresión clínica de una necrosis tisular, y que se corresponde en el estudio TAC con un área de baja densidad, con semiología clínica apropiada ².

- Accidente isquémico transitorio (AIT): Episodio de disfunción neurológica focal y temporal, de duración variable, que se recuperan completamente en menos de 24 horas.

- Leucoaraiosis: Alteraciones o rarefacción de la sustancia blanca cerebral. En TAC como áreas de menor densidad en regiones periventriculares y centros ovals. En resonancia magnética nuclear (RMN) se ven como *hiperintensidades*.

- Ictus o infarto lacunar: Infarto de pequeño tamaño (<15mm diámetro), localizado en territorio de distribución de arterias perforantes, que ocasiona un síndrome lacunar clásico (Motor puro; Sensitivo puro; Sensitivo-motor; Disartria-mano torpe; Hemiparesia-ataxia). El sustrato patológico es la microateromatosis y la lipohialinosis de las arterias perforantes, aunque existen otras causas posibles de muy escasa frecuencia (embolismo arteria-arteria, arteritis infecciosa, estado protrombótico....).

3.4.- ESCALAS FUNCIONALES NEUROLÓGICAS

La severidad de afectación del paciente se mide atendiendo a criterios de las siguientes escalas neurológicas de funcionalidad.

- Escala de Glasgow. Medida del estado del nivel de conciencia, de vigilia a coma (Anexo 1) ¹³⁶.
- Escala de Rankin modificada. Medida de la gravedad del ictus en grado de discapacidad funcional (Anexo 2) ¹³⁷.
- Escala Escandinava. Medida del deterioro clínico secundario al ictus (Anexo 3) ¹³⁸.

3.5.- EXPLORACIONES UTILIZADAS

A todos los pacientes incluidos se les realizó de forma sistemática las siguientes exploraciones:

- Recogida de datos en la anamnesis sobre factores de riesgo cardiovascular.
- Examen clínico el día del ingreso, a las 48 horas, al 7º día, y a la 4ª más-menos 1 semana, coincidiendo con el registro de 24 horas de PA, valorando la afectación neurológica según las escalas de Glasgow y escandinava.
- Valoración de la capacidad funcional previa al ingreso y al alta hospitalaria, según escala de Rankin.
- Determinaciones habituales de laboratorio en sangre.
- Monitorización ambulatoria de presión arterial durante 24 horas (MAPA-Holter).
- Electrocardiograma.
- Radiografía de Tórax.
- TAC cerebral el día del ingreso.
- Valoración ecográfica del sistema carotídeo extracraneal.
- Valoración ecográfica del sistema arterial intracraneal.
- Ecografía cardiaca.

En casos seleccionados se añaden como pruebas exploratorias :

- TAC cerebral a las 72 horas del inicio de los síntomas siempre que la lesión isquémica no sea visible en el estudio TAC de ingreso.
- RMN cerebral cuando sea imprescindible para completar el estudio del paciente y a criterio del Neurólogo responsable.

- Angio-resonancia / Angio-TAC, cuando el caso clínico lo requiera, a criterio del Neurólogo responsable.

3.6.- DESCRIPCIÓN DE EXPLORACIONES Y TÉCNICAS.

- Examen clínico.

La exploración neurológica y evaluación de la afectación neurológica del paciente según las Escalas Neurológicas referidas, se realiza al ingreso en servicio de urgencias, y posteriormente en cuatro ocasiones, coincidiendo con el registro de 24 horas de presión arterial (MAPA):

- En las 24 a 36 horas del inicio de los síntomas.
- 48 horas del inicio de los síntomas.
- 7º día del inicio de los síntomas.
- 4ª semana más-menos una semana del inicio de los síntomas.

La evaluación de la recuperación funcional neurológica, según Escala de Rankin modificada, al alta del estudio, comparando el resultado con el previo al inicio de los síntomas.

- Monitorización ambulatoria de 24 horas de PA.

Mediante monitor oscilométrico modelo SpaceLabs 90207(Ambulatory Blood Pressure Monitor Model 90207, SpaceLabs Inc.,EE.UU) ^{96,139,140,141}.

Este sistema permite registrar presiones arteriales sistólicas (PAS) entre 70 y 285 mm Hg, presiones arteriales diastólicas (PAD) entre 40 y 200 mm Hg y

frecuencias cardíacas (FC) de 40 a 180 latidos por minuto. Sus dimensiones son de 11.4 x 8.5 x 2.8 cm y su peso sin pilas es de 255 g. Los resultados de las mediciones se graban en su memoria y también aparecen en un visor de cristal líquido en cada toma.

Durante el día del registro se suspenderá el tratamiento antihipertensivo en aquellos pacientes que lo estaban recibiendo. El monitor es colocado entre las 8:00 y 10:00 horas de la mañana y se retira al día siguiente a la misma hora. Fue programado para registrar la PA cada 20 minutos durante el período diurno (de 8:00 a 23:00 horas) y cada 30 minutos durante el periodo nocturno (de 23:00 a 8:00 horas). Para evitar al máximo las diferencias en la presión arterial durante el periodo nocturno, dependientes no solo de la calidad del sueño sino también del periodo efectivo del mismo, se tomó como punto de inicio del período nocturno el momento en el que se apagan las luces, instando a los pacientes que éste sea a las 23:00 horas. Se considera registro válido si el porcentaje de mediciones correctas es $\geq 80 \%$

38,94,142,143

- **Estudios de imagen.**

- TAC cerebral.

Se emplearon los aparatos Siemens Somaton Volumen Acces y TC helicoidal Elscint Twin Flash. Los cortes se realizan en el plano axial con 8 mm de colimación.

- Resonancia Magnética Cerebral (RMN) y Angio-Resonancia.

Sistema Magnetom Vision Plus 1.5 Tesla (Siemens AG, Erlangen, RFA). Se obtienen imágenes con cortes sagitales, axiales y coronales de 5 mm de espesor, con secuencias multieco (SE) ponderadas en T-1, Densidad Protónica y T-2. La Angio-resonancia de los ejes carotídeos se realizó mediante adquisición simultánea sagital con técnica 3D (3 dimensiones) y reconstrucción posterior.

- Ecografía cardíaca.

Ecógrafo General Electrics VIVID-5, con transductores de 2,5-3,5 MHz, con 2º armónico.

- ECO-Doppler transcraneal.

Se tiene en cuenta para el análisis el grado de estenosis en el eje carotídeo homolateral al lado de la lesión.

3.7.- VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO.

- Datos antropométricos.

Peso (en kilogramos).

Talla (en metros).

Índice de masa corporal (IMC): según la fórmula peso (kilogramos) / talla (metros) ².

Edad en años.

Sexo: Hombre o mujer.

- Hipertensión arterial (HTA). Se acepta como paciente hipertenso a aquel que cumpla alguno de los siguientes criterios:

- HTA conocida o en tratamiento antihipertensivo previo al ingreso.

- PA mayor de 140/90 mmHg detectada antes de la isquemia cerebral.

- Existencia de cardiopatía hipertensiva por criterio ecocardiográfico y electrocardiográfico.

- Diabetes Mellitus (DM). Diagnóstico previo conocido, consumo de fármacos hipoglucemiantes, o presencia en ayunas de glucemias superiores a 140 mg/dl.

- Cardiopatía isquémica y/o embolígena. La existencia de antecedentes de cardiopatía se ratificará por confirmación a través de historial médico previo que lo confirme, anamnesis positiva para angor y/o infarto de miocardio, hallazgos electrocardiográficos o ecocardiográficos compatibles con cardiopatía isquémica.

- Accidente isquémico transitorio (AIT) o infarto cerebral previo. Antecedentes de sintomatología ictal documentada.

- Deterioro cognitivo previo. Conocido y/o documentado por personal médico.

- Consumo de tabaco. Para el hábito tabáquico se incluyen 3 categorías:

- No fumadores.

- Fumadores activos.

- Ex - fumadores a los sujetos con abandono del hábito de ≥ 5 años, por ser este punto a partir del cual desaparece el riesgo de ictus asociado al tabaco ^{144,145}.
- Consumo de alcohol. Se considera hábito alcohólico cuando, en la anamnesis, el consumo sea igual o superior a 40 gr etanol/ día.
- Presión arterial sistólica y diastólica al ingreso.
Aceptando la cifra obtenida en sala de Urgencias tras medición con esfingomanómetro portátil.
- Glucemia al ingreso (mg/dl).
- Perfil lipídico.
Colesterol total y triglicéridos mediante método P-enzimático; Colesterol-LDL y colesterol-HDL mediante método colorímetro enzimático.
- Hematocrito. Mediante Coulter.
- Coagulación. Tiempo de protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina (TTPa) y fibrinógeno.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).
1)- Según criterios electrocardiográficos ^{146,147}:
 - La suma de la profundidad de la onda S en V1 y la altura de la R en V5 sea > 35 mm.
 - Presencia de signos de sobrecarga de ventrículo izquierdo:
Onda T difásica y aplanamiento del segmento ST.

2)- Según criterios ecocardiográficos^{148,149}:

Mediante ecocardiografía modo-M, y según el método de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, midiendo tanto grosor de la pared ventricular incluyendo pared posterior y superficie endocárdica del septo, como tamaño de la cavidad ventricular.

3.8.- PARÁMETROS DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIA PA.

- Presión arterial sistólica (PAS) durante el periodo diurno.

Valores de presión arterial sistólica máxima diurna (PAS M d), presión arterial sistólica mínima diurna (PAS m d), y presión arterial sistólica media diurna (PAS x d).

- Presión arterial diastólica (PAD) durante el periodo diurno.

Valores de presión arterial diastólica máxima diurna (PAD M d), presión arterial diastólica mínima diurna (PAD m d), presión arterial diastólica media diurna (PAD x d).

- Presión arterial media durante el periodo diurno.

- Presión arterial sistólica durante el periodo nocturno.

Valores de presión arterial sistólica máxima nocturna (PAS M n), presión arterial sistólica mínima nocturna (PAS m n), presión arterial sistólica media nocturna (PAS x n).

- Presión arterial diastólica durante el periodo nocturno.

Valores de presión arterial diastólica máxima nocturna (PAD M n), presión arterial diastólica mínima nocturna (PAS m n), presión arterial diastólica media nocturna (PAD x n).

- Presión arterial media durante el periodo nocturno.
- Carga de presión arterial sistólica y diastólica durante los periodos diurno y nocturno.
 - Porcentaje de tomas de presión arterial sistólica durante el periodo diurno mayores o iguales a 140 mm Hg (% PAS d \geq 140).
 - Porcentaje de tomas de presión arterial sistólica durante el periodo nocturno mayores o iguales a 120 mm Hg (PAS n \geq 120).
 - Porcentaje de tomas de presión arterial diastólica durante el periodo diurno mayores o iguales a 90 mm Hg (PAD d \geq 90).
 - Porcentaje de tomas de presión arterial diastólica durante el periodo nocturno mayores o iguales a 80 mm Hg (PAD n \geq 80).
- Caída (“ Dip”) de presión arterial sistólica nictameral (DIP s): Definido como la diferencia de presión arterial sistólica media durante el periodo diurno con la presión arterial sistólica media del periodo nocturno, o bien, el resultado expresado en tanto por ciento de la fórmula:

$$\frac{[(\text{PAS media diurna} - \text{PAS media nocturna}) / (\text{PAS media diurna})] \times 100.}{}$$

- Caída (“Dip”) de presión arterial diastólica (DIP d): Diferencia entre la presión arterial diastólica media durante el periodo diurno y la presión arterial diastólica media durante el periodo nocturno, expresado en tanto por ciento con la fórmula:

[(PAD media diurna- PAD media nocturna) / (PAD media diurna)] X 100.

- Presión de Pulso de 24 horas (PP), según la fórmula:

PAS de 24 horas – PAD de 24 horas.

3.9.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

3.9.1-Tipo de estudio. Prospectivo observacional sobre una serie de casos de pacientes diagnosticados de ictus en los que se evalúan parámetros relacionados con la presión arterial.

3.9.2- Selección de pacientes. Los pacientes analizados en este estudio fueron incluidos en el período comprendido del 27 de Octubre de 2001 al 20 de Febrero de 2004, y seleccionados entre los pacientes ingresados en el Servicio de Neurología con diagnóstico de evento cerebrovascular.

La selección de los pacientes se realizó incluyendo a los pacientes con diagnóstico de ictus, dentro de las primeras 24 horas del inicio de los síntomas, ingresados en la habitación 12-cama B, y habitación 13-cama A.

3.9.3- Clasificación de los pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio son clasificados en distintos grupos, atendiendo a características de los ictus.

3.9.3.1- CLASIFICACIÓN NOSOLÓGICA-ETIOLÓGICA.

- Aterotrombótico.

Infarto de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical, en un paciente con presencia de arterioesclerosis clínica, o demostración por técnicas de imagen de estenosis u oclusión de arterias cerebrales. Los estudios excluyen cardiopatía embolígena.

- Cardioembólico.

Imprescindible la demostración de cardiopatía embolígena y/o ausencia de oclusión o estenosis arterial trombótica .

3.9.3.2.- CLASIFICACIÓN CLÍNICA, Oxfordshire Community Stroke Project (OCPS) 1991. Basada en criterios exclusivamente clínicos ¹⁵⁰.

- TACI (infarto total de circulación anterior).

El déficit neurológico cumple los siguientes criterios:

- Disfunción cerebral superior o cortical (afasia, discalculia, alteraciones visoespaciales).
- Afectación motora y/o sensitiva en al menos dos de: cara, extremidad superior, extremidad inferior.
- Hemianopsia homónima.

- PACI (infarto parcial de circulación anterior).

Cuando se cumple alguno de los siguientes:

- Disfunción cerebral superior o cortical.
- Se cumplen 2 de los 3 criterios de TACI.
- Déficit motor y/o sensitivo más restringido que TACI (p.ej. afectación de una sola extremidad).

- LACI (infarto lacunar).

Cuando no existe disfunción cerebral superior ni hemianopsia, y se cumple uno de los siguientes criterios.

- Síndrome motor puro que afecte al menos a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo, pierna).
- Síndrome sensitivo puro que afecte a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo, pierna).
- Síndrome sensitivo-motor puro que afecte a 2 de las 3 partes del cuerpo (cara, brazo, pierna).
- Hemiparesia-ataxia ipsilateral.
- Disartria-mano torpe.

- POCI (infarto de localización posterior). Cuando se cumple alguno de los siguientes criterios.

- Afectación ipsilateral de los pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral.
- Déficit motor y/o sensitivo bilateral.
- Trastorno de los movimientos conjugados oculares..
- Disfunción cerebelosa sin déficit piramidal ipsilateral.
- Hemianopsia homónima aislada.

3.9.3.3.- CLASIFICACIÓN LACUNAR-TERRITORIAL.

- Infarto Lacunar. Infartos de pequeño tamaño, menor de 1,5 cm de diámetro, dependiente de arterias perforante, de localización subcortical, que ocasiona un síndrome lacunar (Motor puro, Sensitivo puro, Sensitivo-motor, Disartria-mano torpe, Hemiparesia-ataxia ¹⁵¹).

- Infarto territorial. Lesión isquémica acompañada de síndrome clínico de disfunción cortical. Se produce por afectación de arterias cerebrales principales o sus ramas. Son de distribución cortical, y de distribución es cortico-subcortical, si son de gran tamaño. Se incluyen también infartos superiores a 1,5 cm que comparten semiología clínica y mecanismo patogénico ¹⁵².

3.9.3.4.- CLASIFICACIÓN POR CIRCULACIÓN AFECTADA.

- Ictus de circulación anterior. Depende de las arterias carótidas internas, que en su porción intracraneal emiten las arterias oftálmicas, arteria comunicante posterior, arteria coroidea anterior, arteria cerebral anterior y cerebral media.

- Ictus de circulación posterior. Depende del sistema vertebrobasilar. Del segmento intracraneal de las vertebrales nacen las arterias espinal anterior y posteriores, y las cerebelosas postero-inferiores, que irrigan cerebelo y porciones dorsal y lateral de bulbo. De la arteria basilar nacen arterias cerebelosas anteroinferiores o medias (irrigan protuberancia), cerebelosas superiores (protuberancia, mesencéfalo, cara lateral de cerebelo), y cerebrales posteriores (corteza temporo-parieto-occipital y calcarina).

3.9.3.5.- LOCALIZACIÓN HEMISFÉRICA.

Se dividen dos grupos según el hemisferio cerebral en el que se presenta el

- ictus:
- Hemisferio derecho.
 - Hemisferio izquierdo.

3.9.3.6.- AFECTACIÓN DEL CÓRTEX INSULAR.

El córtex insular es el área cerebral localizada a nivel de la ínsula, en el lóbulo temporal, y uno de los centros anatómicos del SNA. Su irrigación depende de la arteria cerebral media. Distinguimos 2 grupos de pacientes según la imagen radiológica cerebral: aquellos en los que el área ictal incluye el córtex insular y aquellos en los que esta zona cerebral está respetada.

3.10. CÁLCULO DE INCIDENCIAS.

Análisis de los cambios en los patrones circadianos a lo largo del estudio. A este cambio le denominamos “incidencia”, y según esto establecemos cuatro posibles comportamientos.

- Mantienen la categoría dipper en ambas fases.
- Los que se mantienen nodipper en ambas fases.
- Pacientes con patrón dipper en fase aguda, y patrón nodipper en fase crónica.
- Pacientes con patrón nodipper en fase aguda, y dipper en fase crónica.

3.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos fueron incluidos en una base de datos creada al efecto con el programa informático SPSS[®] Inc. Versión 14 para Windows. El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas SPSS[®] Inc. Versión 14 para Windows y Epiinfo para Windowsⁱ. Para la estadística descriptiva, se ha utilizado la media y la mediana como medidas de centralización y la desviación típica y el rango como medidas de dispersión. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Mantel-Haenszel. En el caso de análisis de la distribución de una variable cuantitativa según las diferentes categorías de una variable cualitativa se utilizó el análisis de la varianza tras comprobar la homogeneidad de las varianzas con el estadístico de Levine. Para los cambios experimentados en la evolución de los patrones circadianos se procedió a un análisis de la varianza para datos apareados tras demostrar la normalidad de las distribuciones mediante el contraste de las varianzas con la prueba F^2 . En este último caso se utilizó el programa informático Epidat 3.1ⁱⁱ.

ⁱ.- Dean A, Arner T, Sangman S, Sunki G, Friedman R, et al. Epi Info 2000, a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT and 2000 computers. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Georgia USA. 2000

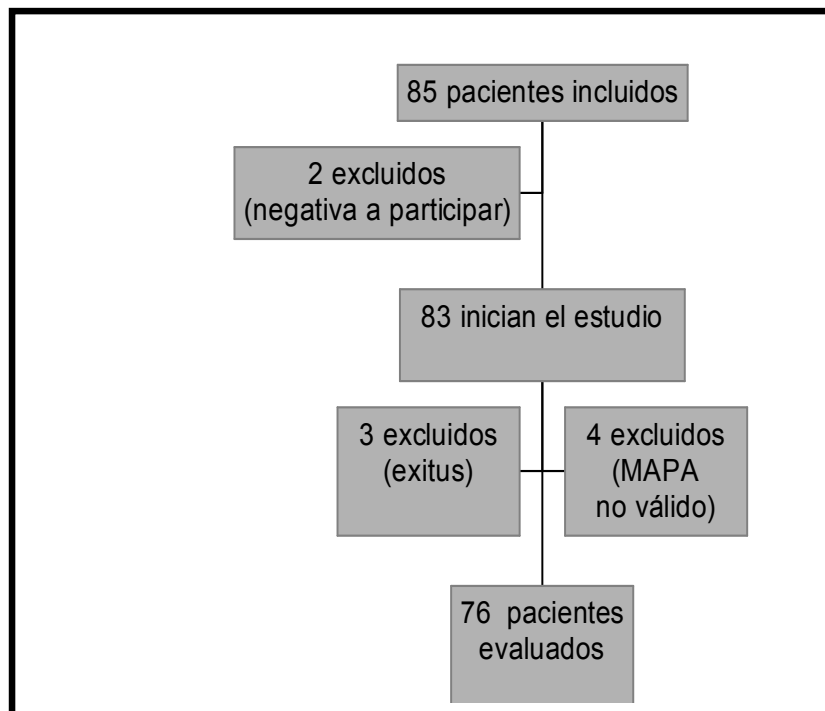
ⁱⁱ.- Xunta de Galicia y Organización Panamericana de Salud. EPIDAT 3.1. Programa para el análisis de datos tabulados. Santiago de Compostela, 2006.

4-RESULTADOS

4.1.- Descripción de la muestra.

En el período de estudio se incluyeron 85 pacientes (Rankin ≤ 3). Fueron excluidos: 2 pacientes (1,7%) tras expresar su negativa a participar en el estudio; 3 pacientes (2,5%) fallecieron antes de completar el estudio; 4 de los pacientes (3,4%) fueron excluidos por presentar registros-MAPA con bajo porcentaje de lecturas satisfactorias. Finalmente fueron 76 pacientes los evaluados, 89% de la muestra seleccionada.

Figura 2.- Relación de pacientes inicialmente incluidos y que fueron finalmente evaluados.



En los 76 pacientes (89% de la muestra seleccionada), que finalmente integraron el grupo de estudio, el grado de capacidad funcional previo al

evento isquémico se corresponde con un: Rankin = 0, en 36 pacientes (42,3%); Rankin = 1, en 33 pacientes (38,8%); Rankin = 2, 6 pacientes (7%); Rankin = 3, 1 paciente afecto de Síndrome de Down (1,1%).

4.1.1.- Características demográficas, antropométricas, y factores de riesgo cardiovascular de la muestra.

Tabla 1.- Distribución de las características demográficas, antropométricas, y factores de riesgos cardiovascular de los pacientes.

SE XO		42 H/ 34 M	55,3 % H / 44,7% M
EDAD	Media	69,18±1,42 años	
	< 65 años	17	22,3%
	65-74 años	27	35,5%
	≥75 años	32	42,1%
PESO	Media	68,9±12,1	
	Mujeres	64,3±11,3	
	Hombres	72,7±11,5*	
IMC	Media	26,02±3,2	
	Mujeres	26±3,9	
	Hombres	26±3,5	
HTA		32 (17 H/15 M)	42,1%
DM		13 (9H /4 M)	17,1%
CARDIOPATIA		21 (9 H/12 M)	27,6%
DISLIPEMIA		26 (16 H/ 10 M)	34,2%
TABACO		18 (14 H/4 M)	23,6%
ALCOHOL		9 (7 H/2 M)	11,8%
AIT / ICTUS PREVIO		14 (7 H/7 M)	18,4%

1Media ± DE; * p<0,05

Sólo un paciente padecía una enfermedad hematológica (Linfoma de Hodgkin en fase de remisión). Dos pacientes estaban diagnosticados de insuficiencia renal crónica de grado leve. Ningún paciente era portador de hepatopatía crónica. Dos pacientes estaban diagnosticados de deterioro cognitivo, calificado como de grado leve.

4.1.2.- Análisis de parámetros hemodinámicos y analíticos.

Para el grupo de edad ≥ 75 años, las concentraciones de fibrinógeno fueron mayores que para el resto de los grupos.

El hematocrito fue mayor para los hombres, y para los sujetos fumadores y exfumadores.

Por otro lado, las concentraciones de HDL-colesterol resultaron mayores para las mujeres.

Las concentraciones de glucemia fueron, sin embargo, menores en los pacientes de mayor edad.

No se detectaron diferencias significativas para el resto de parámetros analizados en cuanto a sexo y/o edad, incluidos valores de PA al ingreso.

Los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros hemodinámicos y analíticos de los pacientes de nuestra muestra, se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 2.- Distribución de los parámetros hemodinámicos y analíticos en los pacientes.

PA al ingreso	PAS	145,13 ± 26,6 mm Hg ¹
	PAD	81,11 ± 15,4 mm Hg
GLUCEMIA	Media	133,9 ± 61 mg /dl
	Por edad	
	<65 años	143 ± 63 mg/dl
	65-74 años	149,2 ± 79 mg/dl
	≥75 años	113 ± 25 mg/dl*
HEMATOCRITO	Media	42,74% ± 0,51
	Por Sexo	44,25% ± 4, 25 H */40,8 %± 4,16 M
	Por Tabaco	
	-No fumadores	41,9% ± 4*
	-Fumadores	45,4% ± 4
	-Ex fumadores	45,4% ± 3
HDL-Colesterol	Por sexo:	50,4 ± 13 mg/dl H/58,1 ± 16,2* mg/dl
	Por Tabaco:	
	- No fumadores	55,12 ± 15,2 mg/dl
	- Fumadores	46,73 ± 10,3 mg/dl*
	-Ex fumadores	65,66 ± 19 mg/dl
LDL-Colesterol		113,1 ± 32,27 mg/dl
COLESTEROL		200,6 ± 46,6 mg/dl
TRIGLICÉRIDOS		120,6 ± 52,2 mg/dl
FIBRINÓGENO	Media	446 ± 147,8 mg/dl
	<65 años	404 ± 126,9 mg/dl
	65-74 años	408 ± 114,2 mg/dl
	≥75 años	500 ± 168,6 mg/dl *

¹ Media ± DE; p < 0,05;

H = Hombre / M = Mujeres

4.1.3.- Electrocardiograma (ECG)- Ecocardiograma.

El 43,2% (33/76) de los pacientes presentaban alteraciones en el registro electrocardiográfico.

El 51,5% (17/33) de ellos presentaban datos electrocardiográficos de HVI.

El 36,3% (12/33) presentaban arritmia embolígena, que en todos los casos se trataba de fibrilación auricular.

En un 21,2% (7/33) existían imágenes de infarto de miocardio, siendo el 85,7% (6/7) infartos de miocardio antiguos, y el 14,2% (1/7) infarto agudo de miocardio.

4.2.- Clasificación de los pacientes.

La distribución de los pacientes según las características de los ictus se establece según las clasificaciones utilizadas en este trabajo, y quedan reflejadas en la tabla 3.

No se detectaron diferencias significativas en cuanto a edad o sexo entre los distintos grupos.

Tabla 3.- Distribución de los pacientes según las diversas clasificaciones de Ictus.

		N	%	M / H
MECANISMO				
	Aterotrombótico	54	71,1	20 / 34
	Cardioembólico	22	28,9	14 / 8
HEMISFERIO				
	Derecho	39	51,3	21 / 18
	Izquierdo	37	48,7	13 / 24
CIRCULACIÓN				
	Anterior	52	68,4	26 / 26
	Posterior	24	31,6	8 / 16
OSCP				
	PACI	16	21,1	9 / 7
	TACI	16	21,1	8 / 8
	POCI	17	22,4	7 / 10
	LACI	27	35,5	10 / 17
CÓRTEX				
INSULAR	No	52	68,4	21 / 31
	Si	24	31,6	13 / 11
LACUNAR/ TERRITORIAL				
	Lacunar	38	50	15 / 23
	Territorial	38	50	19 / 19
ICTUS				
LACUNARES	Cerebro	20	51,4	9 / 11
	Tronco	18	48,6	6 / 12

M- mujer / H- Hombre

4.3.- Resultados de la monitorización ambulatoria de PA.

4.3.1.- Valores diurnos de PA.

Tabla 4.- Evolución de los valores medios de las presiones arteriales, sistólica y diastólica, ambulatorias diurnas según el momento de registro.

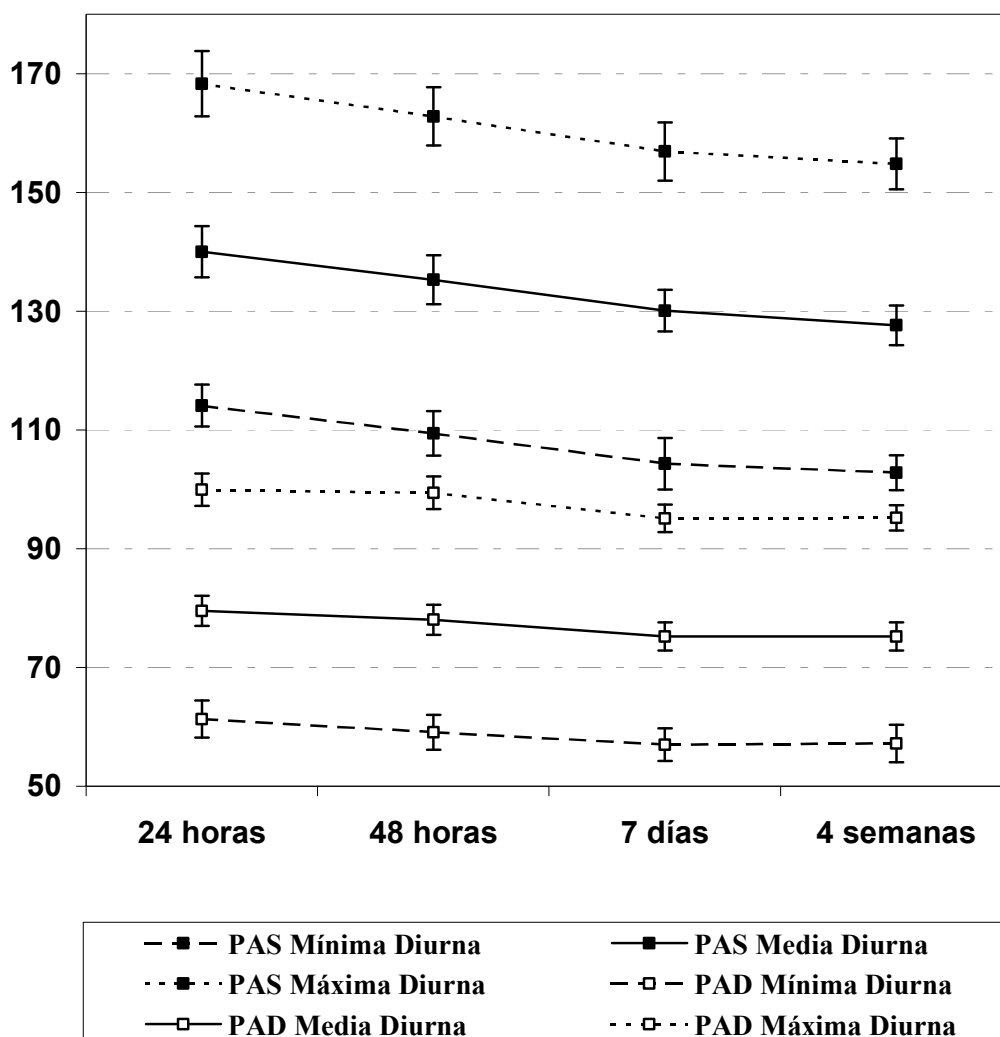
	MAPA	PASmd	PASxd	PASMd	PADmd	PADxd	PADMd
1°							
Media±DE	114,1±1,8	140±2,2	168,3±2,8	61,3±1,4	79,5±1,3	99,9±1,6	
Mediana	112,5	138,5	163	60	79	97,5	
Rango	86-150	107-183	124-226	40-98	55-116	75-145	
2°							
Media±DE	109,4±1,9	135,3±2	162,8±2,5	59,1±1,4	78±1,3	99,4±1,5	
Mediana	106,5	134,5	163,5	58	77	98,5	
Rango	73-178	96-194	111-210	41-99	58-108	73-136	
3°							
Media±DE	104,3±2,2	130±1,8	156,9±2,5	57±1,2	75,2±1,2	95,1±1,4	
Mediana	105,5	128,5	153,5	56,5	75	94	
Rango	110-140	99-178	112-218	40-87	55-109	71-134	
4°							
Media±DE	102,8±1,5	127,6±2	154,8±2,2	57,2±1,1	75,2±1,2	95,2±1,6	
Mediana	103,5	127	152,5	56	75,5	92	
Rango	70-132	97-164	117-198	40-80	58-104	73-135	

Valores expresados en mm Hg

En la figura 3 se representa la evolución de los valores medios de PA durante el período diurno, a lo largo del estudio.

Figura 3.- Evolución de los valores medios de las presiones arteriales, sistólica y diastólica, ambulatorias diurnas según el momento de registro.

mmHg



La PAS del período diurno sufre un descenso progresivo de sus valores a lo largo del estudio. Este descenso fue mayor entre los valores del 1º (24 horas) y 2º (48 horas) registros y los del 3º (7 días) y 4º (4 semanas). La diferencia hallada entre los registros 3º y 4º fue menor, aunque en todos los casos el resultado obtenido fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Las diferencias encontradas se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 5.- Distribución de las diferencias y de los porcentajes de descenso, de las Presiones Arteriales Sistólicas Diurnas, entre los cuatro registros-MAPA.

MAPA	Media De las diferencia ± DE	Media de los Porcentajes (IC 95%)
2º-1º (48h.-24h.)	4,7 ± 1,3*	3,1±0,8*
3º-1º (7 días-24h.)	9,9±1,6*	6,5±1*
4º-1º (4 sem.-24h.)	12,4±1,7*	8,2±1*
3º-2º (7 días-48h.)	5,2±1,2*	3,4±0,8*
4º-2º (4 sem.-48h.)	7,7±1,4*	5±1,0*
4º-3º (4 sem.-7días)	2,5±1,2*	1,5±0,9*

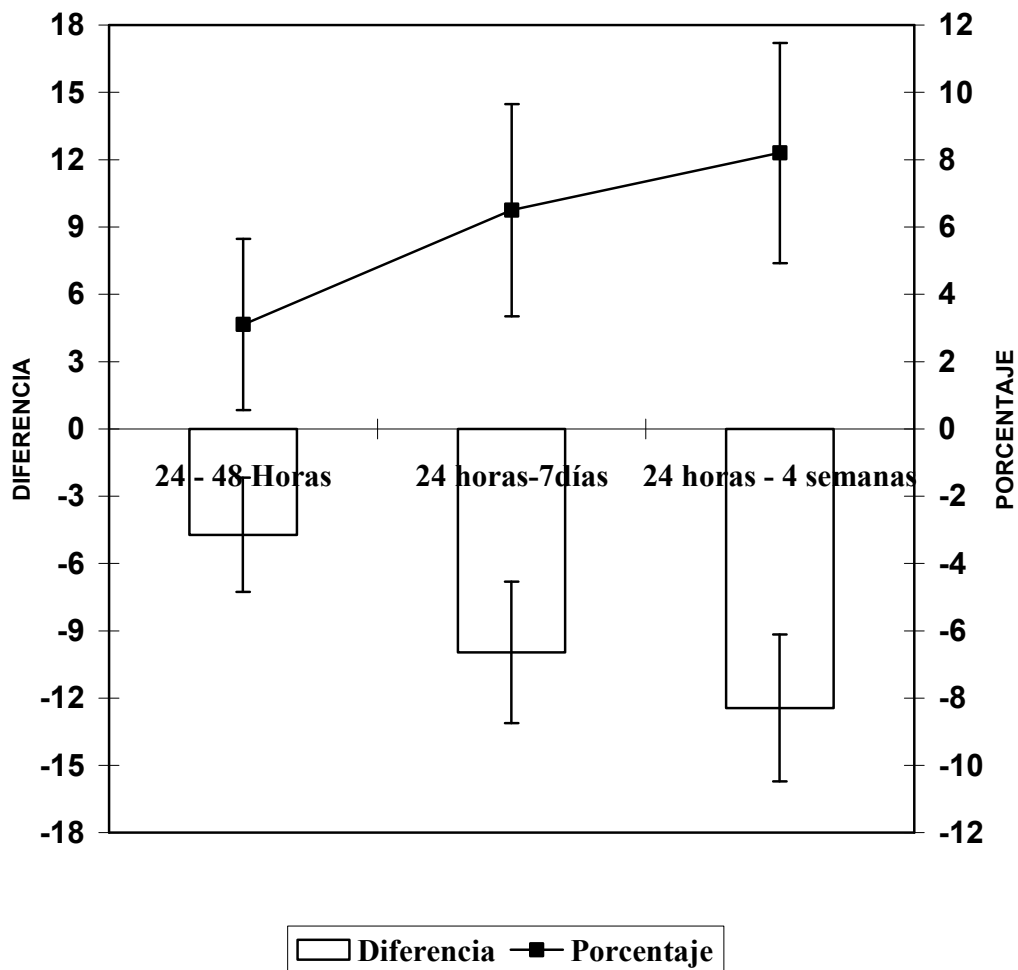
Valores expresados en mm Hg

h.= Horas; sem.= Semana

* $p < 0,05$

La representación gráfica de las diferencias detectadas tanto en valores absolutos como en los porcentajes de descenso de presión arterial, se refleja gráficamente en la figura que sigue.

Figura 4.- Evolución del descenso de PAS diurna entre los registros.



En el caso de la PAD también se observa un descenso significativo ($P < 0,05$) de sus valores medios a lo largo de los distintos registros - MAPA, excepto para el 3° y 4° , donde la diferencia detectada es mínima, de 0,03 mm Hg. Estos Resultados se exponen en la tabla 6 y se representan en la figura 5.

Tabla 6.- Distribución de las diferencias y de los porcentajes de descenso, de las Presiones Arteriales Diastólicas Diurnas, entre los cuatro registros-MAPA.

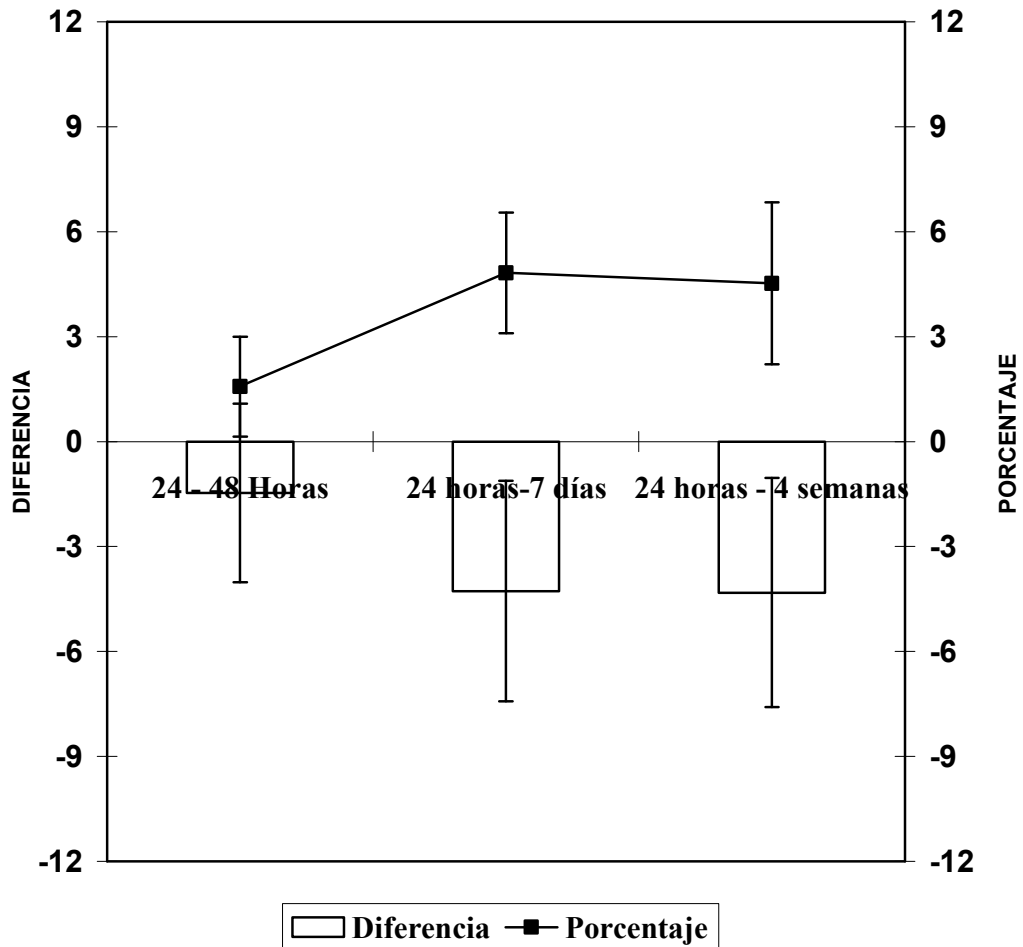
MAPA	Media de las diferencias \pm DE	Media de los Porcentajes (IC 95%)
2°-1° (48h.-24h.)	1,5 \pm 0,7*	1,6 \pm 0,8*
3°-1° (7 días-24h.)	4,3 \pm 0,9*	4,8 \pm 1 *
4°-1° (4 sem.-24h.)	4,3 \pm 1,2*	4,5 \pm 1,4*
3°-2° (7días-48h.)	2,8 \pm 0,7*	3,2 \pm 0,9*
4°-2° (4 sem.-48h.)	2,8 \pm 1*	2,8 \pm 1,3*
4°-3° (4 sem.-7días)	0,03 \pm 1	-0,5 \pm 1,3

Valores expresados en mmHg

h.= Horas; sem.= Semana

* $p < 0,05$

Figura 5.- Evolución del descenso de PAD diurna entre los registros.



4.3.2.- Valores nocturnos de P.A.

La tabla 7 muestra los valores obtenidos en la monitorización ambulatoria, correspondientes al período nocturno, respecto a presiones sistólicas y diastólicas.

Tabla 7.- Evolución de los valores medios de las presiones arteriales, sistólica y diastólica, ambulatorias nocturnas según el momento de registro.

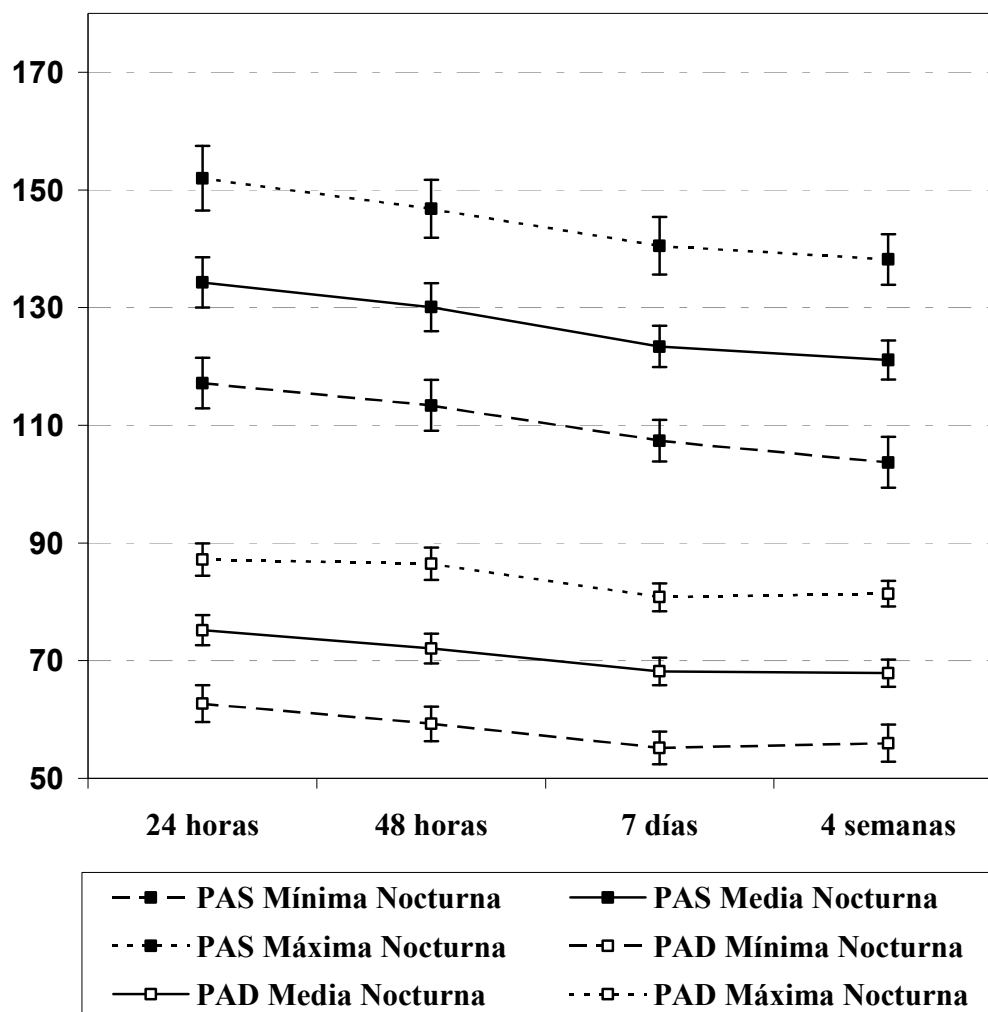
MAPA	PASmd	PASxd	PASMd	PADmd	PADxd	PADMd
1°						
Media±DE	117,2±2,2	134,3±2,2	152±2,8	62,7±1,2	75,2±1,4	87,2±1,5
Mediana	115	134	148,5	62	75	86
Rango	83-169	96-185	105-213	42-90	48-113	60-125
2°						
Media±DE	113,4±2,2	130,1±2,5	146,8±3,1	59,3±1,3	72,1±1,4	86,5±1,7
Mediana	110,5	125,5	142,5	58	70,5	84,5
Rango	73-174	88-190	68-220	40-94	50-110	60-138
3°						
Media±DE	105,9±2,2	123,4±1,9	140,5±2,2	55,2±1,2	68,2±1,2	80,8±1,5
Mediana	107	120,5	141,5	54,5	67	79,5
Rango	125-143	92-170	99-191	40-86	46-100	59-131
4°						
Media±DE	103,7±2,2	121,1±1,9	138,2±2,4	81,4±1,4	67,9±1,3	95,2±1,6
Mediana	102	119,5	136	55	67	81
Rango	110-141	90-155	100-191	40-84	45-106	59-120

Valores expresados en mm Hg.

Se observa un descenso progresivo de los valores nocturnos de PA, sistólicos y diastólicos, desde 1º al 3º registro MAPA, manteniéndose estables entre los registros 3º y 4º.

Figura 6.- Evolución de los valores medios de las presiones arteriales, sistólica y diastólica, ambulatorias nocturnas según el momento de registro.

mmHg



En la tabla 8 y en la figura 7 se exponen respectivamente las diferencias observadas, con el porcentaje de descenso de PA entre registros, y su evolución gráfica.

Tabla 8.- Distribución del descenso de PAS nocturna, valores medios y porcentaje de descenso, entre los cuatro registros-MAPA .

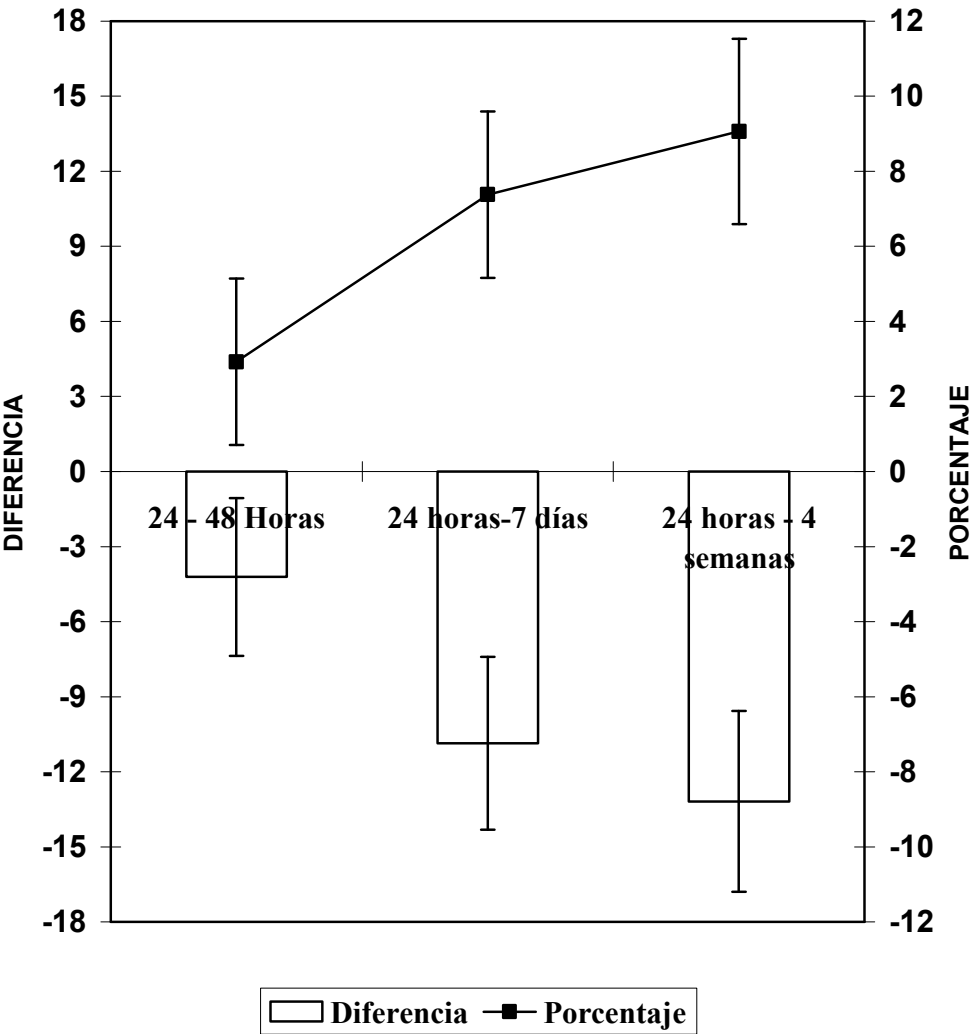
MAPA	Media de las diferencias ± DE	Media de los Porcentajes (IC 95%)
2°-1° (48-24 h.)	4,2±1,6*	2,9±1,1*
3°-1° (7 días-24h.)	10,8±1,7*	7,4±1,1*
4°-1° (4 sem.-24h.)	13,1±1,8*	9±1,2*
3°-2° (7 días-48h.)	6,6±1,7*	4,1±1,2*
4°-2° (4 sem.-48h.)	8,9±2*	5,8±1,3*
4°-3° (4 sem.-7días)	2,3±1,6	1,3±1,2

Valores expresados en mm Hg;

*P<0,05

h.= Horas; sem.= Semana

Figura 7.- Evolución del descenso de PAS nocturna entre los registros.



En el caso de la PAD los resultados observados en las variaciones de los valores de la PA entre los cuatro registros-MAPA, así como su representación gráfica son los que siguen.

Tabla 9.- Distribución del descenso de PAD nocturna, valores medios y porcentaje de descenso, entre los registros-MAPA.

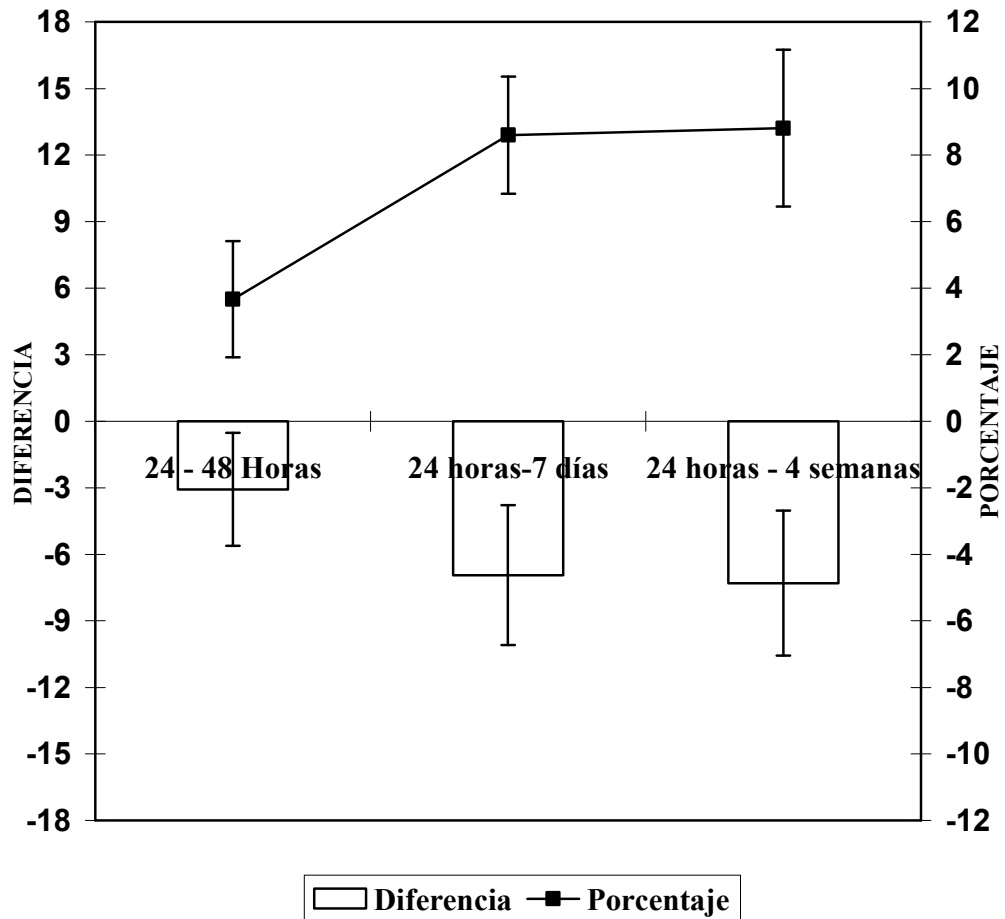
MAPA	Media de las diferencias ±DE	Media de los Porcentajes (IC 95%)
2°-1° (48 h.-24h.)	3,0±0,8	3,6±1,2*
3°-1° (7 días-24h.)	6,9±0,9*	8,6±1,1*
4°-1° (4 sem.-24h.)	7,3±1,2*	8,8±1,5*
3°-2° (7días-48h.)	3,8±0,9*	4,6±1,2*
4°-2° (4 sem.-48h.)	4,2±1,1*	5±1,3*
4°-3° (4 sem.-7días)	0,3±1,1	-0,2±1,6

Valores expresados en mm Hg

h.= Horas; sem. = Semana

*p<0,05

Figura 8.- Evolución del descenso de PAD nocturna entre los registros.



Se observa un descenso significativo en los valores de PA , a lo largo de los registros ambulatorios, excepto en los registros 3º y 4º, entre los que no se detectan diferencias.

Estas diferencias observadas en los valores de PA, entre los 4 registros, no se ven influenciados por edad, sexo, consumo de tabaco y/o alcohol, o IMC. Sin embargo si que hemos observado la existencia de mayor variabilidad en los valores de PA en los casos de pacientes con antecedente de cardiopatía, HTA, diabetes mellitus, e ictus previo. Por otra parte se observa que las presiones diastólicas, diurnas y nocturnas, descienden más, a lo largo de los 4 registros MAPA, en los pacientes con peor Rankin al alta.

4.4.- Análisis de los valores de PA al ingreso, y su relación con el tipo de ictus.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en los valores de PA al ingreso para las distintas clasificaciones de ictus, si parece existir una tendencia en los ictus de circulación anterior y en los lacunares localizados en el cerebro, a presentar presiones arteriales sistólicas y diastólicas al ingreso más elevadas que los que afectan a la circulación posterior, o respecto a los ictus lacunares localizados en el tronco-encéfalo.

Los resultados de este análisis no se han visto influenciados por variables de sexo, edad, y factores de riesgo cardiovascular analizados en este estudio.

La cifras medias sistólicas y diastólicas, obtenidas mediante esfigomanómetro portátil, de cada tipo de ictus se recogen en la tabla 10.

Tabla 10.- Distribución de los valores de PA, al ingreso en sala de Urgencias, según las diversas clasificaciones de ictus.

		PAS	p	PAD	p
		(Media±DE)		(Media±DE)	
Mecanismo	Aterotrombótico	146 ± 25		80,8±15	
	Cardioembólico	142±30	NS	81,8±15	NS
OSCP	PACI	147±27		84±16,2	
	TACI	149±30		83±20,5	
	POCI	138±24		78,3±13,7	
	LACI	145±26	NS	80±12,6	NS
Lacunar		144,7±26		79,5±13	
Territorial		145,5±27,5	NS	82,7±17	NS
Circulación	Anterior	149±27		83±16	
	Posterior	136±23	0,09	77±13	0,18
Lacunares	Cerebro	150±27		81,7±12	
	Tronco	138,6±24	0,20	77±15	0,20
Hemisferio	Derecha	142,7±26,5		78,6±13,2	
	Izquierda	147,4±27	NS	83,4±17	NS
Córtex	SI	143,2±25,6		80,4±14,5	
	NO	150±28,6	NS	82,7±17,5	NS

Valores expresados en mm Hg

4.5.- Análisis de los patrones circadianos de PA en la fase aguda del ictus.

4.5.1.- Patrones circadianos de PAS según el tipo de ictus.

El patrón nodipper sistólico tiende a ser más frecuente, en los ictus que incluyen el córtex insular ($p=0,17$), en el subtipo TACI de la OSCP ($p=0,24$), y en los ictus lacunares localizados en el tronco-encéfalo frente a los de cerebro ($p=0,11$).

Tabla 11.- Distribución de los patrones circadianos de PAS, en fase aguda, según las diferentes clasificaciones de ictus.

	Dipper		Nodipper		OR	IC	p
	N	N	%	N			
OSCP							
PACI	16	7	43,7	9	56,2		
TACI	16	2	12,5	14	87,5		
POCI	17	5	29,4	12	70,5		
LACI	27	10	37,0	17	62,9		0,24
Lacunares							
Cerebro	20	8	40	12	60		
Tronco	18	3	16,6	15	83,3	3,33	0,59-20,84 0,11
Córtex							
Si	24	5	20,8	19	79,1		
No	52	19	36,5	33	63,4	2,19	0,62-8,09 0,17

4.5.2.- Patrones circadianos de PAD según el tipo de ictus.

Para la PAD la categoría nodipper es más frecuente en los ictus que incluyen el córtex insular, y en los de mecanismo cardioembólico. Dentro de la clasificación clínica, el patrón nodipper es más frecuente en el tipo TACI, aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 12.- Distribución de los patrones circadianos de PAD, en fase aguda, según las diferentes clasificaciones de ictus.

	Dipper			Nodipper		OR	IC	p
	N	N	%	N	%			
Mecanismo								
Aterotrombótico	54	31	57,4	23	42,6			
Cardioembólico	22	7	31,8	15	68,2	2,89	0,90-9,52	0,04
OSCP								
PACI	16	8	50	8	50			
TACI	16	4	25	12	75			
POCI	17	10	58,8	7	41,1			
LACI	27	16	59,2	11	40,7			0,14
Córtex								
SI	24	8	33,3	16	66,6			
NO	52	30	57,6	22	42,3	2,73	0,88-8,60	0,04

4.6.- Análisis de los patrones circadianos de PA en la fase crónica del ictus.

4.6.1.- Patrones circadianos de PAS según el tipo de ictus.

Los ictus localizados en las zonas dependientes de la circulación anterior, los ictus lacunares de localización cerebral, y aquellos que incluyen el córtex insular, fueron los subtipos de ictus que mostraron con mayor frecuencia patrón nodipper en fase crónica.

Tabla 13.- Distribución de los patrones circadianos de PAS, en fase crónica, según las diferentes clasificaciones de ictus.

	Dipper			Nodipper		OR	IC	p
	N	N	%	N	%			
Circulación								
Anterior	52	11	21,1	41	78,8			
Posterior	24	11	45,8	13	54,1	3,15	1,0-10,2	0,02
Lacunares								
Cerebro	19	4	21	15	78,9			
Tronco	18	10	55,5	8	44,4	4,69	0,9-26,1	0,03
Córtex								
Si	24	3	12,5	21	87,5			
No	52	19	36,5	33	63,4	4,03	1,0-19,6	0,03

4.6.2.- Patrones circadianos de PAD según el tipo de ictus.

En los ictus clasificados según la OSCP, los TACI o ictus totales de circulación anterior presentan con mayor frecuencia patrón nodipper, mientras que los que afectan de modo parcial dicho territorio o PACI y en los localizados en el hemisferio izquierdo, el patrón dipper fue más frecuente.

Tabla 14.- Distribución de los patrones circadianos de PAD, en fase crónica, según las diferentes clasificaciones de ictus.

	Dipper			Nodipper		OR	IC	P
	N	N	%	N	%			
OSCP								
PACI	16	12	75	4	25			
TACI	16	5	31,2	11	68,7			
LACI	16	9	56,2	7	43,7			
POCI	27	12	44,4	15	55,5			0,08
Hemisferio								
Derecho	37	14	37,8	23	62,1			
Izquierdo	39	24	61,5	15	38,4	2,63	0,9-7,4	0,03

Las variables edad, sexo, IMC, y los antecedentes de factores de riesgo vascular o ictus previo, no influyen en los resultados obtenidos.

4.7.- Análisis de los cambios en los patrones circadianos de PA entre la fase aguda y la fase crónica del ictus.

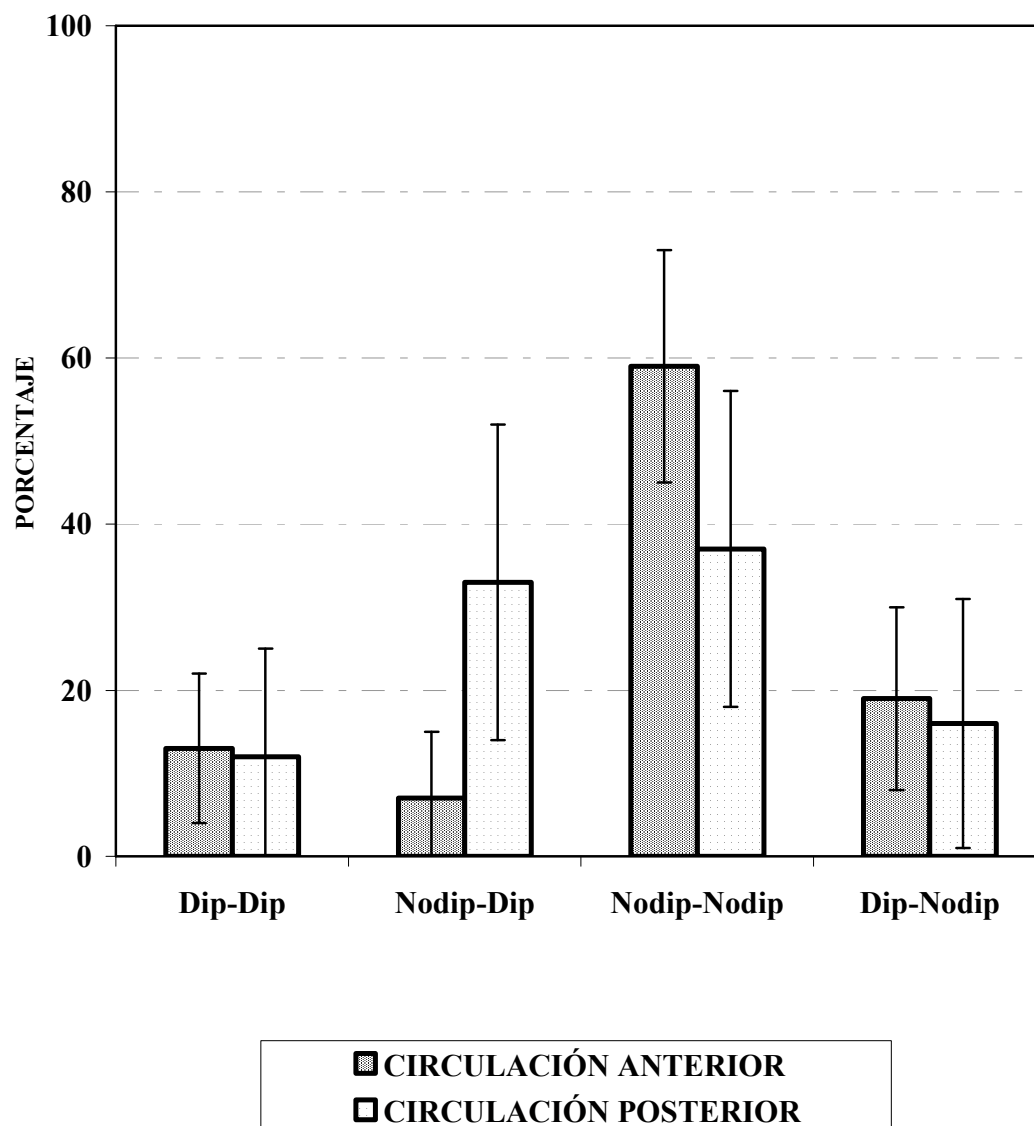
Comparando las dos fases del estudio, aguda y crónica, los patrones circadianos no permanecen constantes entre ambas, sino que se producen cambios de un patrón a otro. Estos cambios parecen ser diferentes según los tipos de ictus.

4.7.1.- Evolución de patrones circadianos de PAS entre las fases aguda y crónica.

Los ictus de circulación anterior se mantienen en un patrón nodipper entre las fase aguda y crónica, mientras que en los ictus de circulación posterior se observa más frecuentemente un cambio a patrón dipper en la fase crónica ($p=0,03$).

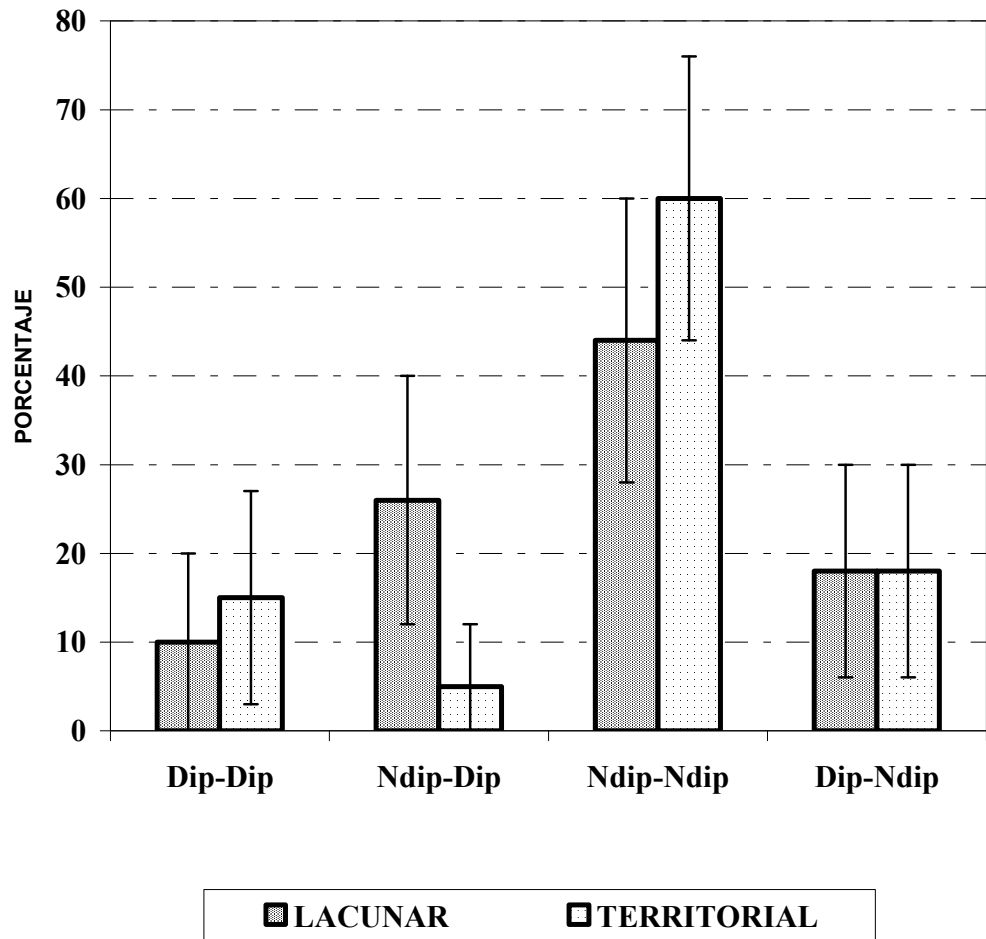
La figura 9 muestra estos resultados.

Figura 9.- Cambios del patrón circadiano de PAS, entre las fases aguda y crónica, según la circulación afectada.



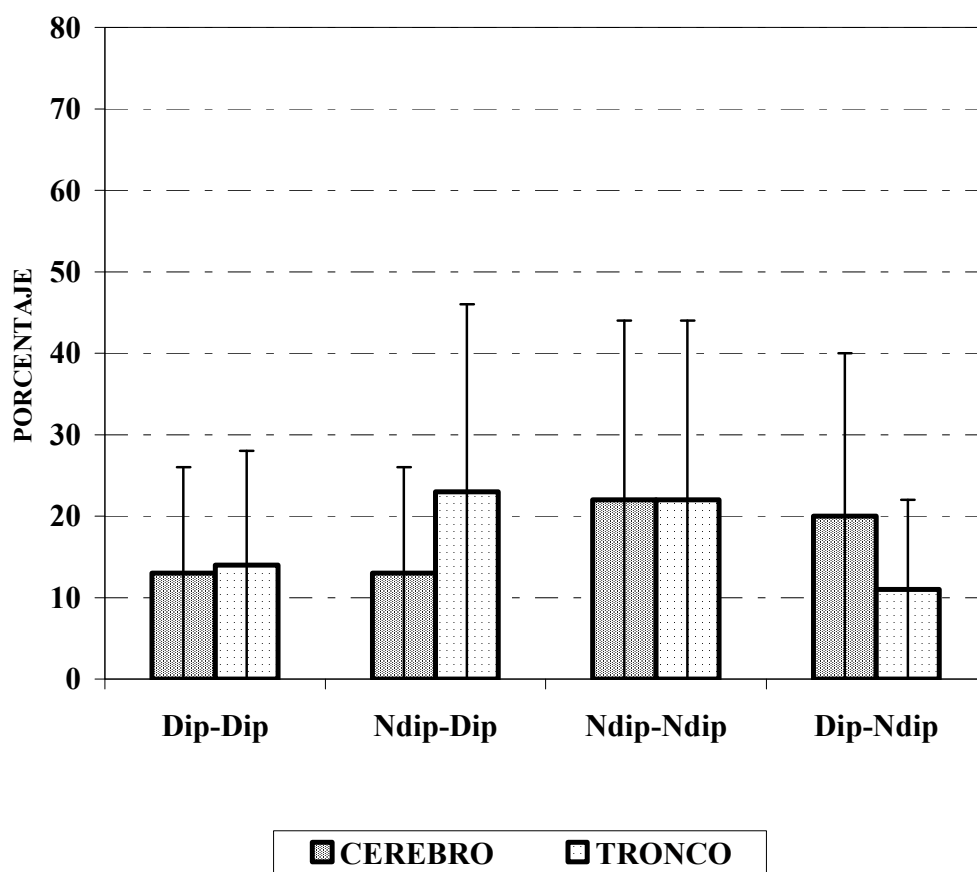
Los ictus lacunares presentan mayor evolución a dipper en fase crónica, mientras que los territoriales mantienen el ritmo nodipper con mayor frecuencia que los lacunares ($p=0,08$).

Figura 10.- Cambios del patrón circadiano de PAS, entre las fases aguda y crónica, según la clasificación Lacunar- Territorial.



Dentro de los ictus lacunares, encontramos una tendencia a cambiar a patrón nodipper en los ictus lacunares localizados en el cerebro respecto a los localizados en el troncoencéfalo ($p=0,05$).

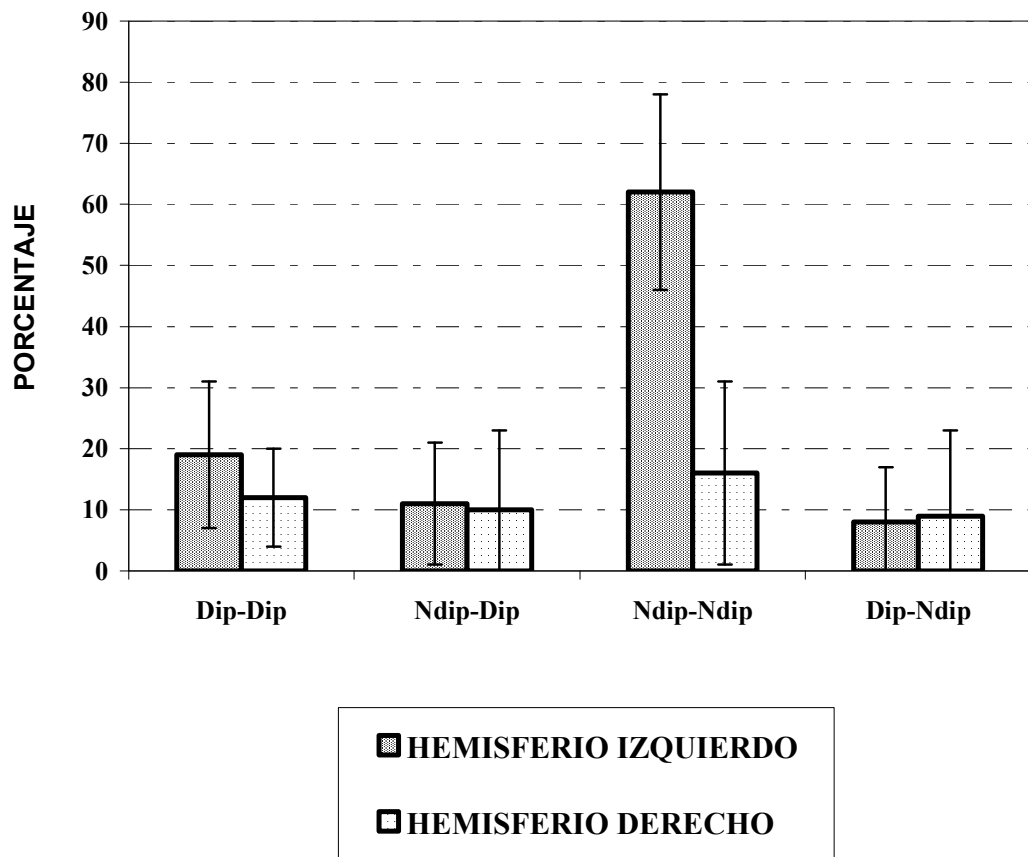
Figura 11.- Cambios del patrón circadiano de PAS, entre las fases aguda y crónica, según la clasificación de ictus lacunares.



En cuanto a la afectación hemisférica, los de hemisferio izquierdo con patrón nodipper tienden a mantenerlo en fase crónica ($p=0,03$), a diferencia de los

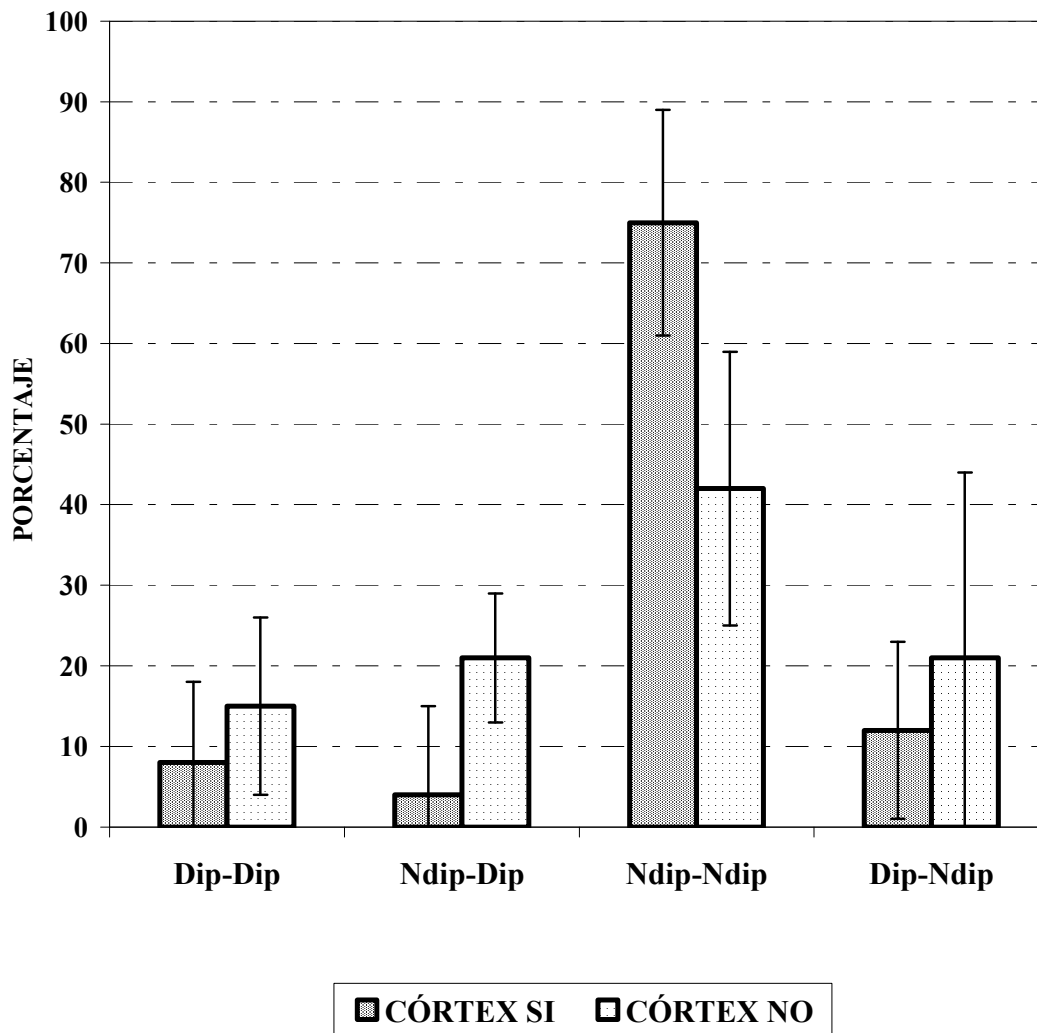
localizados en el hemisferio derecho donde se observa gran variabilidad en el comportamiento del patrón circadiano entre ambas fases.

Figura 12.- Cambios del patrón circadiano de PAS, entre las fases aguda y crónica, según la localización hemisférica del ictus.



En la afectación del córtex insular se presenta una tendencia a mantener un patrón nodipper entre las dos fases ($p=0,05$).

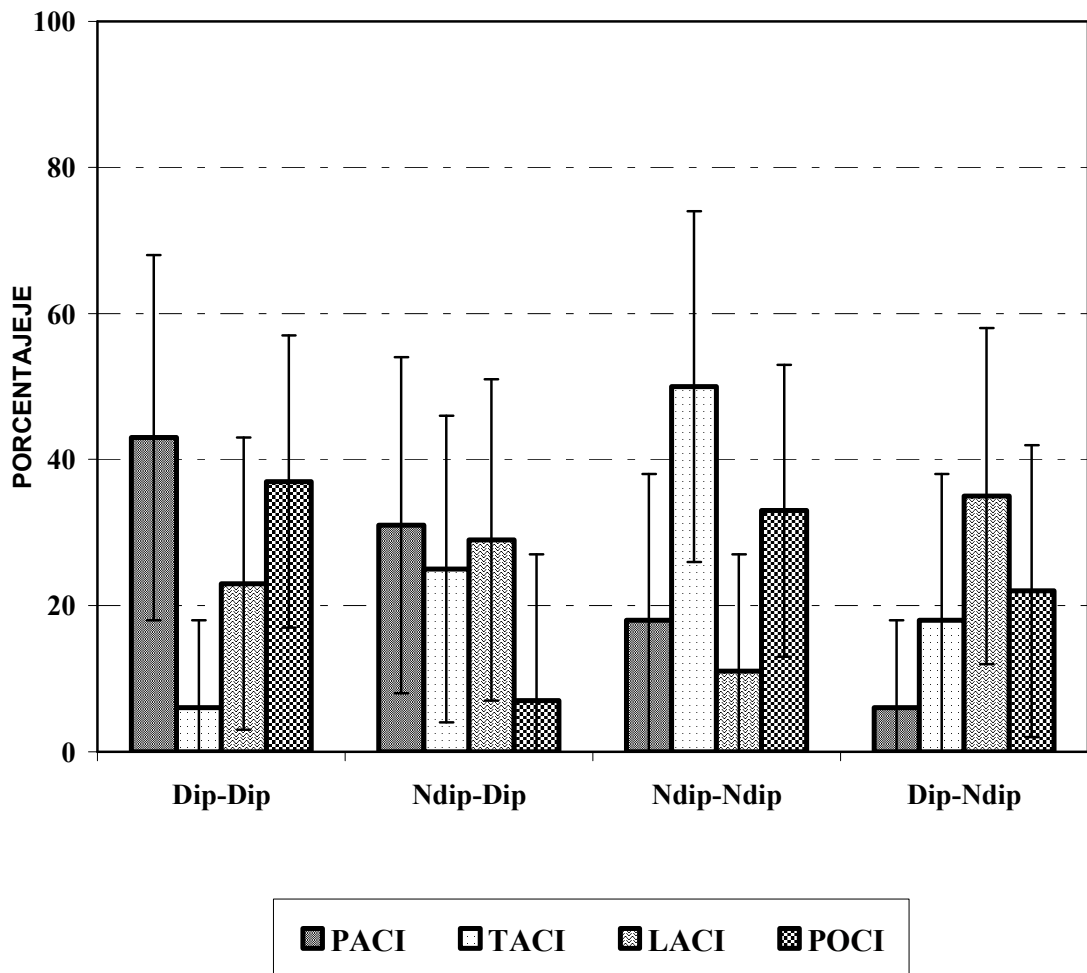
Figura 13.- Cambios del patrón circadiano de PAS, entre las fases aguda y crónica, según la inclusión del córtex insular.



4.7.2.- Evolución de patrones circadianos de PAD entre las fases aguda y crónica.

Hallamos diferencias en los TACI de la clasificación clínica (OSCP), en los que se observa que se mantiene en patrón nodipper en ambas fases ($p=0,05$).

Figura 14.- Cambios del patrón circadiano de PAD, entre las fases aguda y crónica, según la clasificación clínica (OSCP).



Otro subtipos de ictus han mostrado también diferencias, no significativas, en el ritmo circadiano entre las fases aguda y crónica.

Estas diferencias se refieren en primer lugar, a los ictus de mecanismo cardioembólico, que presentaron una mayor tendencia a cambiar desde un patrón nodipper en fase aguda a un patrón dipper en fase crónica, que los ictus de mecanismo aterotrombótico ($p=0,10$). En el subtipo de ictus lacunares, se observó que los que afectan al cerebro cambian desde patrón dipper a patrón nodipper en fase crónica respecto a los lacunares que afectan al tronco-encéfalo ($p=0,18$). La afectación del córtex insular muestra una variación en el ritmo circadiano desde patrón dipper en fase aguda a nodipper en fase crónica ($p=0,17$).

4.8.- Análisis de las influencias de los valores de la PA, y los ritmos circadianos en la recuperación funcional del ictus.

Sólo la PAS nocturna del registro de fase crónica (4º registro), se asoció de forma significativa a un peor grado de recuperación funcional (Rankin >3) frente a la capacidad funcional previa al ingreso ($p=0,04$). No hubo diferencias significativas ni para la PA al ingreso ni para el resto de valores de PA de los distintos registros, aunque si se observó que el descenso de las presiones diastólicas a lo largo de los 4 registros fue mayor en los pacientes con peor Rankin al alta.

Tabla 15.- Valores de PA media, sistólica y diastólica, del período diurno y nocturno del 4° registro-MAPA, y recuperación funcional según escala de Rankin.

	PAS		PAD	
	Dirurna	Nocturna	Diurna	Nocturna
EMPEORAN	127,5	128*	75,5	67
NO EMPEORAN	127,3	119	74	71

Valores expresados en mm Hg; *P<0,05

En cuanto a ritmos circadianos, la categoría nodipper parece también asociarse en nuestro trabajo con la recuperación funcional. Así, el ritmo nodipper de PAS se asoció a empeoramiento de la capacidad funcional respecto a la del ingreso, según escala Rankin, en 15 pacientes (27,8%), frente a los pacientes dipper que en ningún caso experimentaron empeoramiento.

Tabla 16.- Relación de los ritmos circadianos de PAS de fase cónica y la recuperación funcional según escala de Rankin.

	NO EMPEORAN	EMPEORAN	Porcentaje
	N	N	%
DIPPER	22	0	0
NODIPPER	39	15*	27,8*

*p<0,05

Para las presiones diastólicas, el ritmo nodipper se asoció a un empeoramiento de la capacidad funcional, respecto al Rankin previo al ictus, al mes del evento isquémico, frente a los pacientes con ritmo dipper, en los que sólo el 5,3% sufrió deterioro de su capacidad funcional.

En la tabla 17 se exponen estos hallazgos.

Tabla 17.- Relación de los ritmos circadianos de PAD de fase crónica, y la recuperación funcional según escala de Rankin.

	NO EMPEORAN	EMPEORAN	Porcentaje
	N	N	%
DIPPER	36	2	5,3
NODIPPER	25	13*	34,2*

*p <0,05

No hemos hallado relación significativa entre los valores de PA o el estado dipper, y la afectación neurológica según la escala escandinava.

4.9.- Análisis de las relaciones entre los patrones circadianos de la PA y diferentes indicadores de riesgo cardiovascular.

4.9.1.- Análisis de la relación entre los patrones circadianos de la PA y los índices de rigidez vascular: Presión de pulso e índice de pulsatilidad.

La PP se asocia en nuestra serie al ritmo circadiano de la PA, de tal forma que los sujetos con patrón dipper, tanto sistólico como diastólico, tienen una media de PP de 50 mm Hg (4º registro-MAPA), mientras que en los sujetos nodipper la media de PP fue de 56 mm Hg ($p=0,001$).

En la comparación entre la PP y el IP, observamos un aumento del IP a partir de una PP >63 mm Hg, con un valor medio de IP de 1,19, frente al grupo con PP <63 mm Hg en el que el valor medio de IP fue de 1,07 ($p=0,09$).

No encontramos diferencias en el IP entre los ritmos dipper y nodipper, sistólico y diastólico.

4.9.2.- Análisis de los patrones circadianos de la PA y las lesiones de sustancia blanca.

No detectamos diferencias significativas entre los ritmos circadianos y la presencia de lesiones de sustancia blanca.

4.9.3.- Análisis de relaciones entre los patrones circadianos de la PA y el grado de la estenosis carotídea.

En el caso de la PA sistólica, en los sujetos nodipper se halló con mayor frecuencia, estenosis carotídea de entre el 30%-70%, que en los sujetos dipper ($p=0,006$).

No se detectó sin embargo, asociación entre la severidad de la estenosis carotídea y el dipper diastólico, ni tampoco diferencias significativas entre los patrones circadianos dipper y nodipper y la estenosis carotídea < del 30% o >70%.

Tabla 18.- Relación de los ritmos circadianos de PAS y la estenosis carotídea.

	DIPPER	NODIPPER
Estenosis <30%	10	18
Estenosis 30-70%	12	32*
Estenosis >70%	0	4

*p<0,05

Tabla 19.- Relación de los ritmos circadianos de PAD y la estenosis carotídea.

	DIPPER	NODIPPER
Estenosis <30%	15	13
Estenosis 30-70%	22	22
Estenosis >70%	1	3

No se pudo establecer asociación entre el patrón dipper y el grado de estenosis carotídea determinado por Angio-TAC y/o Angio-RMN dado el escaso número de pacientes a los que se le practicó alguno de dichos procedimientos diagnósticos.

4.9.4.- Análisis de las relaciones entre los patrones circadianos de la PA y la HVI.

No hallamos diferencias significativas entre los patrones circadianos y la HVI.

5- DISCUSIÓN

5.1.- Características epidemiológicas y parámetros analíticos de la muestra.

La importancia de la HTA radica en el hecho de ser el principal factor de riesgo cardiovascular, el difícil control terapéutico sobre la misma, y su prevalencia en aumento en todo el mundo. El conjunto de enfermedades del sistema circulatorio ocupa la primera causa de morbimortalidad en la comunidad de Castilla y León. Según los datos de la Encuesta Hospitalaria, en el 2002 se registraron más de 40.000 altas por enfermedades del sistema circulatorio en nuestra comunidad, de las cuales, 7.378 fueron por ECV con tasas de 297 por 100.000 ^{153,154}. Como principal factor de riesgo para la ECV, se hace necesario un profundo conocimiento de la misma enfocado a la reducción de la incidencia de ictus.

La edad se estipula, como factor de riesgo no modificable para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En sujetos varones mayores de 55 años, y en mujeres mayores de 65 años se observa una prevalencia mayor tanto de otros factores de riesgo cardiovascular, como de enfermedad establecida, límites de edad que superan los pacientes que integran nuestra serie.

El efecto del envejecimiento sobre el incremento de la prevalencia de ECV se observó ya en los participantes del Framingham Heart Study ¹⁵⁵, efecto en parte mediado por el aumento que experimentan los valores de la PA y por la mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular que tiene lugar con la edad. En la Comunidad de Castilla y León la mayor mortalidad

por ECV se observa en el grupo de hombres de entre 75 y 84 años de edad, y en mujeres de más de 85 años ^{1,2,19,50}.

En nuestro grupo de pacientes con ECV no hemos hallado diferencias en la distribución por sexos. El número de integrantes de los dos sexos fue similar (44,7% mujeres frente a 55,3% de hombres), con edades iguales o superiores a 65 años para los dos. Aunque el mayor riesgo cardiovascular corresponde a los hombres, con la menopausia el riesgo de las mujeres se equipara, lo que se cree debido a la pérdida del efecto protector de los estrógenos sobre el sistema circulatorio.

En el caso de la ECV, la HTA se constituye como el principal factor de riesgo, atribuyéndole a una PA subóptima (valores ≥ 140 mm Hg para la PAS y ≥ 90 mm Hg para la PAD) hasta un 62% de la misma, a la vez que se ha observado que el tratamiento de la HTA se acompaña de una reducción del riesgo cardiovascular de hasta el 40% ². La prevalencia de HTA para el 2025 se calcula en torno a un 29% de la población general adulta, que puede incrementarse hasta un 65% en los grupos de mayor edad ¹⁵⁶. En la Comunidad de Castilla y León, la prevalencia estimada de HTA está en torno al 31% ^{153,154,157}. En nuestra muestra la prevalencia de HTA fue del 42%, teniendo en cuenta que se trata de un grupo de edad avanzada con ECV.

La importancia de la DM como factor de riesgo mayor para la morbimortalidad cardiovascular en general, y para el desarrollo y la recurrencia del ictus en particular, ha sido establecida en muchos estudios.

Así, los diabéticos del estudio Framingham sufrieron en torno a 2 veces más ictus que los participantes no diabéticos ^{5,21,145}. En la comunidad Castilla y León, la prevalencia de DM en la población general es del 9% ^{153,154}. En el caso de pacientes con ictus, la prevalencia de diabéticos se ha estimado se eleva a porcentajes que oscilan, en las distintas series, entre un 15% y un 33% ^{158,159}, cifras que se asemejan a la de nuestra serie (17%).

La coexistencia de DM y HTA, entre un 40%-60%, incrementa el riesgo cardiovascular. Según los resultados del estudio UKPDS, los valores de PA sobre todo sistólicas influyen en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. Incluso ligeros aumentos de los valores de la glucemia, cuando van asociadas a cifras elevadas de PA aumentan el riesgo cardiovascular ^{160,161,162}.

El perfil lipídico, que aparece alterado en gran parte de nuestros pacientes (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, o ambas), no está bien establecido como factor de riesgo para ictus, a diferencia de lo que ocurre para la isquemia coronaria. El 28,9% de la población de Castilla y León presenta hipercolesterolemia, porcentaje más elevado que el estimado para la población general de España, que se sitúa en torno al 20% ¹⁵³. Por otro lado la población castellano-leonesa presenta valores de HDL-colesterol elevados, con más del 97% de los sujetos con cifras superiores a 53 mg/dl. Según los recientes resultados del estudio The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Study (SPARCL), el tratamiento con estatinas en pacientes con ECV (ictus establecido de etiología isquémica

o accidente isquémico transitorio) se ha asociado a una reducción significativa de la recurrencia de ictus, aunque con un incremento del riesgo de hemorragia cerebral, eso sí, sin rango significativo ^{145,163,164}.

El hábito tabáquico y el consumo abusivo de alcohol son también factores de riesgo para ictus. El tabaco constituye un factor de riesgo independiente para ictus isquémico, tanto en el caso de tabaquismo activo como en el de la exposición pasiva al humo del tabaco. El riesgo asociado al tabaco está presente en todas las edades, ambos sexos, y todos los grupos étnicos y raciales, y es el doble del que presentan los no fumadores. El cese del consumo se ha asociado a una reducción del riesgo de ictus, riesgo que desaparece a los 5 años de la abstinencia ^{144,145}. El mecanismo patogénico asociado al tabaco incluye alteraciones de la dinámica de la sangre que implican al fibrinógeno, la agregabilidad plaquetaria, e implicaciones en el desarrollo de las estenosis vasculares. En nuestra serie el porcentaje de pacientes fumadores activos o que refieren un consumo bajo, de acuerdo con lo esperado para la población de Castilla y León. La prevalencia de tabaquismo se sitúa en nuestra comunidad autónoma, en valores inferiores a los de la población general (tasa en torno al 36%) quizá en relación a la existencia de una mayor proporción de exfumadores en las edades medias de la vida, sobre todo en el caso de las mujeres ¹⁵⁷.

La influencia del alcohol sobre el riesgo de ictus es controvertido, habiéndose descrito asociaciones tipo J, con un efecto beneficioso para el caso del consumo leve. Esta asociación estaría en relación con un aumento

de los valores de HDL-colesterol, disminución de la agregación plaquetaria y de la concentración de fibrinógeno plasmático. Por el contrario, el consumo elevado de alcohol se ha asociado a un estado de hipercoagulabilidad, inducción de HTA, fibrilación auricular, y reducción del flujo sanguíneo cerebral, mecanismos por los que se incrementaría el riesgo de ictus ^{165,166}.

En los estudios epidemiológicos, el embolismo cerebral de origen cardiogénico se ha identificado como causa de hasta un 20% de los ictus isquémicos, tanto para el primer evento como para la recurrencia. La presencia de cardiopatía, isquémica o embolígena, es sensiblemente superior en nuestro estudio (27,6%), probablemente en relación a la edad media avanzada de nuestra serie, y a la coexistencia de otros factores de riesgo que favorecen el desarrollo de cardiopatía. La fibrilación auricular, con alta prevalencia entre la población de edad, asociada a DM, insuficiencia cardíaca, y a HTA, incrementan el riesgo de embolia. La formación de trombos intracavitarios ocurre en 1/3 de los pacientes con infarto de miocardio en las dos primeras semanas del episodio, y el ictus embólico hasta en un 12% de estos casos. Los pacientes con enfermedad valvular reumática sufren embolismos recurrentes con una frecuencia de entre 30% y 65% respecto a los sujetos que no presentan cardiopatía valvular ^{1,2,6,145}.

La recurrencia de ictus se ha estimado en torno al 1,7%-4% en los primeros 30 días del evento; del 6% al 13% en el primer año; y del 5% al 8% del 2º al 5º año tras el primer episodio isquémico. Nuestro estudio no fue diseñado

para el análisis de la recurrencia de ictus, pero en la observación retrospectiva hasta un 18,4% de nuestros pacientes había padecido un episodio previo de ictus. La recurrencia empeora el pronóstico de los pacientes, en cuanto a discapacidad y supervivencia. Como causa más importante y frecuente de muerte en un segundo y sucesivos episodios de ictus, se identifican las complicaciones cardiovasculares ^{167,168,169}. En el análisis llevado a cabo por Petty et al.¹⁷⁰, la recurrencia temprana del ictus era más frecuente en el ictus isquémico secundario a aterosclerosis de grandes arterias que en otros tipos de ictus. La edad, la DM, y los ictus hemorrágicos previos, se han apuntado como predictores independientes de ictus recurrente. Otros factores como el consumo de alcohol o tabaco, la presencia de cardiopatía (isquémica, fibrilación auricular, cardiopatía valvular, o HVI), enfermedad vascular periférica, y la existencia de lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de imagen, se han asociado a un incremento del riesgo de recurrencia. En la relación entre la HTA y la recurrencia de ictus se ha observado una reducción de los ictus recurrentes, y de otros eventos cardiovasculares, asociado al tratamiento de cifras elevadas de presión arterial ^{171, 172, 173,174}.

En cuanto a los datos analíticos, al igual que ocurre en la población general, en nuestra muestra los niveles de hematocrito y fibrinógeno, se muestran más elevados en sujetos fumadores y en el grupo de mayor edad. Ambos factores favorecen el estado protrombótico, a través del incremento de la viscosidad sanguínea, asociado a un menor volumen plasmático propio de

personas de mayor edad y de sexo masculino, y al estímulo que el tabaco supone para la producción eritrocitaria.

La concentración media de glucemia fue menor en el grupo de mayor edad, dado el menor número de diabéticos en el mismo. Este hallazgo podría estar en relación con una prevalencia más baja de diabetes en sujetos ancianos, debido a muerte prematura asociada a las complicaciones de dicha enfermedad. Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos no mostraron diferencias por sexos. Los niveles de HDL- colesterol fueron algo mayores en las mujeres, quizá por el efecto beneficioso de los estrógenos. La concentración media de colesterol y triglicéridos fue menor en el grupo de edad mayor de 75 años, respecto a los otros grupos de edad, en probable relación a tratamientos dietéticos más estrictos y prolongados, tratamientos farmacológicos, y en parte a deficiencias nutricionales propias de la edad anciana.

Del análisis de las características epidemiológicas de esta muestra se puede concluir que no difiere sustancialmente de los esperado para la población general con enfermedad cerebrovascular.

5.2.- Comportamiento de la presión arterial en la fase aguda del ictus.

El control de la PA es el objetivo principal en el tratamiento de los pacientes con ictus, y pasa por la observación y el conocimiento del comportamiento de la misma. Las observaciones realizadas en la ECV, en base a estudios clínicos y experimentales, han permitido determinar que la

lesión isquémica cerebral se acompaña de alteraciones de la PA. Estos cambios de la PA en el ictus, se han puesto en relación con el pronóstico del mismo en cuanto a recuperación funcional, complicaciones asociadas y mortalidad. Los primeros estudios atendían principalmente a la observación de las alteraciones en los valores absolutos de PA, recogidos mediante medición manual con el uso del esfigmomanómetro portátil. Con el diseño de sistemas de monitorización ambulatoria, y la introducción de los mismos, primero en los trabajos y estudios de carácter experimental y posteriormente en la práctica clínica, se ha intentado solventar las limitaciones de una única toma de PA.

Los resultados de estudios, tanto experimentales como poblacionales, muestran consenso respecto al hallazgo de un incremento de las cifras de PA en las horas siguientes al ictus, que se ha estimado puede llegar a afectar hasta un 75% de los casos de ictus isquémicos, y hasta un 80% cuando se trata de los ictus hemorrágicos. Tras este incremento inicial, tendría lugar un descenso progresivo de la PA, en los 10-14 días siguientes al evento, habiéndose descrito no obstante, la persistencia de un estado permanente de hipertensión hasta en un 40% de los pacientes. Esta respuesta se ha observado tanto en sujetos con diagnóstico previo de HTA, como en normotensos, por lo que los investigadores tienden a considerarlo como un efecto dependiente del ictus y no de la condición de hipertenso ^{175, 176, 177}. En nuestra serie, hemos observado que un 58% de los pacientes integrantes también responden con unos valores elevados de PA en los primeros momentos, tanto para la presión sistólica como para la diastólica, asistiendo

posteriormente a un descenso paulatino de los valores, a lo largo de la primera semana. Como en otros estudios comentados, en este trabajo los cambios descritos no se vieron influenciados por la existencia de HTA entre los antecedentes personales de los pacientes.

El hecho de que el aumento de los valores de PA sea común en los eventos cerebrovasculares, ha propiciado que haya sido considerado como una “respuesta fisiológica”. Este concepto de respuesta fisiológica del daño cerebral fue descrito primeramente por Claude Bernard hace más de 150 años, tras demostrar en uno de sus experimentos que tras una lesión inducida artificialmente en el suelo del cuarto ventrículo del cerebro del conejo, se producía un aumento de la concentración de glucosa en sangre. No obstante, las respuestas celulares y moleculares secundarias a la injuria cerebral no son bien conocidas. En modelos animales con ictus, algunas de estas respuestas se producen a los 15 segundos, como la activación y secreción de hormonas catabólicas. Las respuestas cardiovasculares, como los cambios en la PA, se establecen en torno a los 20 minutos en la mayor parte de los pacientes. La respuesta inflamatoria cerebral se inicia tras 20-24 horas, mientras que los cambios en la densidad mineral de los huesos del lado hemipléjico tardan varias semanas en desarrollarse ⁸⁴.

El mecanismo fisiopatológico del aumento de los valores de PA en el ictus sigue sin ser del todo conocido. La activación del SNA, se ha apuntado como uno de los responsables de la respuesta hipertensiva inicial en el ictus, que actuaría a través de factores neurohormonales, como incremento de las

concentraciones de catecolaminas y cortisol, moléculas implicadas en la disfunción endotelial, y que condicionan cambios en la homeostasis de medio interno ^{126,177,178}.

Algunos autores, como Calberg et al. ¹⁷⁹, consideran que el incremento de la PA en la fase aguda del ictus es secundario al estrés de la hospitalización y al “efecto bata blanca”, teoría que no es seguida por otros autores. En el trabajo de Morfis et al. ⁷⁶, el aumento de los valores de PA que se producía tras el ictus, no se observaba en el caso de pacientes ingresados por otras causas de enfermedad no de origen vascular cerebral. Fotherby et al. ¹⁸⁰, postulan de igual manera, que la hospitalización no es la única explicación para la elevación de la PA, basados en los resultados obtenidos de la monitorización ambulatoria repetida a pacientes con ictus en fase aguda, respecto a pacientes ingresados por otras causas en los que no apreciaron dicho comportamiento.

Jain et al. ¹²¹, en su estudio encuentran también un aumento de PA en las horas siguientes al evento isquémico, así como un descenso progresivo a lo largo de la fase aguda. Este comportamiento era común, en mayor o menor grado, a todos los subtipos de enfermedad cerebrovascular analizados.

En la serie de Harper et al. ¹¹⁸, que incluye sujetos con ictus hemisférico isquémico y hemorrágico, se observa un aumento de la PAS y PAD en las primeras horas de iniciada la clínica, que desciende progresivamente en la primera semana, no encontrando, al igual que en nuestra serie, diferencias entre el fin de la fase aguda y la fase crónica (1 mes tras el evento). Hallazgos similares han descrito Orlandi et al. ¹²⁴, trabajo en el que ya se

apunta una influencia de la topografía del ictus en el aumento de los valores de PA, que resultó de mayor magnitud para los ictus hemorrágicos y los ictus isquémicos que afectaban al hemisferio derecho.

Sugimori et al.¹⁸¹, en una serie de 17 pacientes que sufren un episodio de isquemia cerebral de causa no embólica, observó también una respuesta inicial hipertensiva. A diferencia de otros autores, que no encuentran relación con la existencia previa de HTA, el incremento de PA fue más intenso en los pacientes con antecedente de HTA que en los normotensos. Los autores de este estudio ponen esta diferencia en la relación con la alteración de la regulación del FSC que se produce en la hipertensión crónica.

5.3.- Influencia de los tipos de ictus en el comportamiento de la presión arterial.

Conocida la existencia de la respuesta hipertensiva en la fase aguda del ictus, otro punto de interés en la esfera cerebrovascular, ha sido determinar si esta respuesta se ve o no influenciada por las características del ictus. Es decir, si es común a todos los ictus o solo se manifiesta en relación a unos tipos concretos. Los resultados de estos estudios no han sido homogéneos. La mayor parte de los trabajos no incluyen muchos pacientes, y por tanto los grupos realizados, según las características de los tipos de ictus, son de pequeño tamaño. Además, las clasificaciones de subtipos de ictus utilizadas

no son homogéneas, lo que unido a lo primero hace más difícil una generalización a partir de resultados parciales.

Siguiendo la misma línea, nosotros hemos analizado los cambios en la PA en la fase inicial del ictus, en relación a las distintas clasificaciones. Los hallazgos observados con un mayor incremento de la PA en dos subtipos concretos, ictus de circulación anterior e ictus lacunares, han sido descritos previamente por otros autores ^{182, 183, 184}.

Respecto a los ictus de la circulación anterior, dependientes de la arteria cerebral media (ACM), se ha postulado que la oclusión de la misma se asociaría a un incremento de la actividad simpática y/o a un descenso del tono parasimpático, mediado por catecolaminas, que a la vez sería responsable de las complicaciones cardiovasculares durante la fase aguda del ictus. Los estudios experimentales sobre modelos animales, apoyan estas hipótesis, hallando también un incremento de la actividad simpática y elevación de la PA tras la oclusión experimental inducida de la ACM en ratas. Dentro de estos trabajos destacan el de Cecheto et al. ¹⁸², en el que los autores describen un aumento de la PAM y de la PP tras la oclusión de la ACM en ratas normotensas, aumento que se acompaña de isquemia cardíaca y de estimulación de la actividad simpática medida por los niveles de catecolaminas. Se apunta a la inadecuada perfusión del córtex insular que sigue a la oclusión de la ACM, como base patogénica de estos cambios.

En otro estudio experimental sobre ratas con oclusión inducida de ACM, Pérez-Trepichio et al. ¹⁸³, describen resultados similares. El infarto cerebral producía un incremento de la PAM y de la FC, valores ambos que

descendían en las primeras 24 horas a los valores previos al infarto. El incremento de los niveles de catecolaminas era paralelo al aumento de PA, y en el estudio anatómico las áreas que resultaban afectadas incluían el córtex insular y la amígdala cerebral.

Más allá de los estudios experimentales, los estudios llevados a cabo en pacientes con ictus, a los que se les practica monitorización ambulatoria de PA, arrojan resultados concordantes con los primeros.

Orlandi et al.¹²⁴, en ictus hemorrágicos e infartos isquémicos hemisféricos dependientes de ACM, describen un aumento de los valores de PA, mayor frecuencia de arritmia cardíaca, e incremento de catecolaminas plasmáticas, en el transcurso de las primeras 24 horas del inicio de la clínica, hallazgos que según los autores son reflejo de hiperactividad simpática que se produce tras la lesión isquémica. En esta misma línea, Giubilei et al.¹⁸⁴ analizaron el balance simpático-parasimpático en 10 pacientes con ictus dependiente de ACM en fase aguda, a través de la medición de la variabilidad de la FC durante el sueño. Hallaron un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático en los pacientes respecto a controles, tanto en el periodo de sueño como en el de vigilia. No hubo comparaciones con otros subtipos de ictus, pero si se observó que esta hiperactividad simpática se mantenía a las tres semanas del evento isquémico, ya en fase crónica.

En el caso de los ictus lacunares, son escasos los estudios realizados en fase aguda. Las hipótesis barajadas por los trabajos publicados para explicar el aumento de la PA en este tipo de ictus, se ha fundamentado también en una

hiperactividad simpática, mediada por el incremento de catecolaminas secundario a la lesión.

Comparando valores de PA en la fase aguda de infartos lacunares, ictus isquémicos territoriales y hemorragia intracerebral, Morfís et al.⁷⁶, hallaron que el mayor incremento de PA se producía en los ictus lacunares frente a los otros dos subtipos analizados.

Koperlainen et al.¹⁸⁵, observaron un incremento de la función simpática tanto en los casos de infartos corticales extensos, como en los ictus de pequeño tamaño de localización subcortical. El mismo autor, en un trabajo posterior¹¹⁹, describió la existencia de una respuesta de hipofunción parasimpática tanto en los ictus del tronco encefálico como en los infartos hemisféricos, respuesta que se presentaba a la vez que el aumento de la actividad simpática. La destrucción de las vías simpáticas por la isquemia cerebral sería para el autor la causa de estas alteraciones.

En la fase crónica, el trabajo de Kukla et al.¹⁴, sobre pacientes que en el estudio radiológico de TAC presentan lesiones compatibles con infarto lacunar aislado o múltiple, describen una PAS nocturna y una variabilidad de PAS mayores que en los sujetos controles (TAC craneal normal), diferencias que llegan a alcanzar valores de 15 mm Hg. También en el trabajo de Watanabe et al.³⁹, la PA ambulatoria fue mayor para las mujeres ancianas con ictus lacunares en el TAC, frente a los pacientes sin ellos.

No obstante, no todos los trabajos, apoyan las teorías sobre las influencias de las características del ictus en la respuesta de la PA. Lip et al.¹¹⁵,

encontraron valores más elevados de presiones sistólicas y diastólicas en ictus hemorrágicos respecto a ictus isquémicos. Sin embargo, dentro de este último grupo no hallaron diferencias significativas en el comportamiento de la PA entre los distintos subtipos. Abboud et al.¹⁷⁷, tampoco encontraron diferencias en la respuesta de la PA según el tipo de ictus. En este caso el análisis de la PA basal se realizó mediante método manual.

5.4.- Ritmos circadianos de la presión arterial y los subtipos de ictus.

La introducción de la clasificación dipper-nodipper en el estudio de la PA, se basa en la hipótesis de que el daño a órgano diana y el pronóstico cardiovascular es peor en aquellos casos en los que la PA permanece persistentemente elevada a lo largo de las 24 horas, que en los casos en los que la elevación de PA se limita al período diurno. Así, se le ha considerado como otro de los parámetros a tener en cuenta en el estudio de la PA. La influencia de las variaciones circadianas de la PA sobre el sistema cardiovascular son conocidas desde hace tiempo, y su estudio ha experimentado un gran impulso gracias al diseño y aplicación de los dispositivos de monitorización ambulatoria, como método de referencia para el estudio de la variabilidad circadiana de la PA. La reproducibilidad de los resultados obtenidos en el registro de 24-horas y las dificultades que se plantean en la interpretación de los registros, es motivo de controversia y para muchos autores limita la utilidad de estos sistemas.

En el estudio de la ECV, los trabajos se han centrado, bien en el estudio de los ritmos circadianos en la fase aguda del ictus, bien en la fase crónica o de ECV ya establecida. Sin embargo, son pocos hasta el momento, los trabajos que aportan datos sobre la evolución de los patrones circadianos a lo largo de las distintas fases temporales de los eventos isquémicos. Ésta ha sido la línea seguida en nuestro estudio, que no ha quedado circunscrito a la fase inicial del ictus, sino que hemos intentado analizar si las alteraciones de los patrones circadianos persisten en fase crónica.

De acuerdo con los resultados obtenidos por otros autores, el análisis de los patrones circadianos de la PA en nuestros pacientes presenta diferencias según el tipo, extensión y la localización del ictus. La afectación del córtex insular, y la del hemisferio derecho, son dos de las localizaciones que se han asociado a un ritmo nodipper. El trabajo publicado por Sander y Klingelhöfer ⁸¹, realiza sus observaciones, al igual que nosotros, en fase aguda y en fase crónica. El estudio se centra en el análisis de los ritmos circadianos de PA en 45 pacientes con primer episodio de ictus. Ningún paciente con afectación del córtex insular mostró descenso nocturno de la PA, incluso en algún caso se observó un incremento de los valores de PA nocturna, a la par que un aumento de las concentraciones séricas de catecolaminas, respecto a los ictus que no incluían el córtex insular. Estos hallazgos no solo se limitaban a la fase aguda, sino que se mantenían más allá de la 3ª semana del evento en un tercio de los casos, hallazgo también concordante con los resultados obtenidos en nuestro análisis. Para los autores

esto indica una persistencia de la hiperactividad simpática en fase crónica, que hacen responsable del aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco más allá de los 30 días del ictus que hallaron en esta serie.

Los mismos autores, en un trabajo posterior ⁸², estudiaron la influencia de la lateralización derecha-izquierda sobre la variabilidad circadiana de la PA, en 35 pacientes consecutivos con primer ictus estrictamente hemisférico, y sin evidencia de otras lesiones isquémicas en los estudios de imagen. En la fase inicial se constató en todos los pacientes, una reducida variabilidad circadiana de la PA, independientemente del hemisferio afectado, respecto al control, tanto en sujetos hipertensos como normotensos. En ninguno de los casos de afectación del hemisferio derecho se observó descenso nocturno de PA, detectándose un aumento de la PA nocturna hasta en el 47% respecto a la afectación del hemisferio izquierdo. Nosotros no hemos encontrado en nuestro trabajo clara influencia de la lateralización hemisférica. Por un lado observamos más frecuentemente una respuesta de tipo dipper en las lesiones de hemisferio izquierdo, y nodipper en las de hemisferio derecho. Por otro lado, los casos que presentan un patrón nodipper cuando se afecta el izquierdo tienden a mantenerlo en fase crónica.

En el mismo trabajo de Sander y Klingelhöfer ⁸², la afectación del córtex insular se correlacionaba con un patrón circadiano de reducido dip nocturno, resultado concordante con el obtenido en nuestra serie, en la que también observamos que la afectación del córtex favorece tanto el paso a un patrón nodipper en fase crónica, como el mantenimiento del mismo.

Los ictus lacunares, son otro de los subtipos que se han asociado a patrón nodipper. En esta línea y dentro de la fase aguda, Dawson et al.⁸³, encuentran una reducción en el porcentaje de caída nocturna de PAS tanto en ictus corticales como en ictus pequeños subcorticales. Estas diferencias no se veían influenciadas por las características de los grupos en cuanto edad, sexo, o factores de riesgo cardiovascular.

Yamamoto et al.⁶⁴, hallaron que la disminución de la PA nocturna fue menor en los ictus corticales, los ictus talámicos, las lesiones de protuberancia tanto isquémicas como hemorrágicas, y en los casos de infarto lacunar múltiple, aunque hay que reseñar que el número de pacientes de los grupos era reducido. En este trabajo no se especifica la relación temporal entre el momento evolutivo del ictus y la MAPA. En series posteriores Yamamoto et al.^{55,186}, estudiaron la PA mediante MAPA en pacientes con primer episodio sintomático de infarto lacunar, y con espectro variable de enfermedad cerebral (desde el infarto lacunar aislado hasta la demencia vascular subcortical). Hallaron que hasta el 77,5% de los pacientes con infarto lacunar tenían un patrón nodipper, y que éste se correlacionaba con la coexistencia de otras lesiones de sustancia blanca. Como en la serie de Yamamoto, en nuestro caso el patrón nodipper sistólico se asocia a los ictus lacunares de troncoencéfalo en fase aguda, aunque en fase crónica son los lacunares de cerebro los que se asocian a un patrón nodipper.

Fujishima et al.⁷⁹, analizan el comportamiento de la PA en fase aguda y crónica del ictus, en 7 pacientes con ictus lacunar localizado en cápsula interna o corona radiata. El aumento inicial de la PA se acompaña de la

pérdida de la caída fisiológica nocturna de la misma, hechos que no se mantienen en las siguientes fases, en las que se recupera el patrón dipper. En esta serie no se ofrece comparación con otros tipos de ictus, pero en la nuestra, donde comparamos los ictus lacunares con los territoriales, hallamos también que los primeros recuperan en fase crónica el ritmo dipper frente a los territoriales, en los que se mantiene un patrón nodipper o se produce una evolución hacia el mismo.

Kukla et al.¹⁴, en su estudio sobre pacientes con infarto lacunar silente, encuentran asociación entre estos y un mayor incremento de valores de PAS, y una respuesta nodipper en el ritmo circadiano, sin hallarse diferencias significativas en este último punto, entre ictus lacunar aislado o múltiple. Al igual que en nuestro estudio, en el trabajo de Kukla la existencia de un patrón nodipper se observa tanto en hipertensos como en normotensos, apuntando a una dependencia directa del ictus y no de la condición de hipertenso. A este respecto, incluso se ha descrito menor caída nocturna de PA en los sujetos sin antecedentes de HTA. Este es el caso de Sander y Klingelhöfer⁷⁵, que comparan hipertensos y normotensos con ictus localizados en el córtex insular, observando menor caída nocturna de PA en los pacientes normotensos.

Tanto los ictus de circulación anterior como los TACI de la OSCP, se han asociado en nuestro estudio al patrón nodipper en fase aguda y crónica. Aunque no encontramos trabajos que hayan incluido estas clasificaciones, nuestros resultados pueden ser extrapolados y comparados con los de otros estudios ya mencionados, puesto que tanto la circulación anterior como los

TACI dependen de la afectación de la ACM, con lo que de nuevo se reafirma la importancia de la misma en el control de las variaciones circadianas de la PA.

Otros resultados, como la asociación entre ictus de perfil cardioembólico y el cambio a patrón circadiano dipper que experimentan en fase crónica, son aislados, y no nos permiten extraer conclusiones con suficiente consistencia.

No se conocen con exactitud los mecanismos subyacentes a los cambios observados en el ritmo circadiano de la PA, pero la mayor parte de los investigadores coinciden en señalar como base patogénica, a las alteraciones en la actividad del sistema nervioso simpático que se producirían como consecuencia de la afectación isquémica de sus conexiones y centros anatómicos. Los resultados de estudios experimentales realizados sobre ratas hipertensas espontáneas apoyan la influencia del control del SNA sobre la variabilidad circadiana de la PA, al igual que se comentó para las alteraciones de los valores absolutos de PA en la fase inicial del ictus. En estos estudios, tras la inducción de una oclusión química de la ACM, se traduce en una pérdida de la capacidad inhibitoria simpática del córtex insular ^{45,182,183}.

En un trabajo de Barron et al. ¹²⁶, sobre las variaciones en la duración del intervalo R-R del ECG durante el ictus, los autores describen que el infarto del hemisferio derecho se asocia a un descenso de actividad parasimpática y mayor frecuencia de complicaciones cardiológicas (arritmias), que las

encontradas en los infartos del hemisferio izquierdo, aunque si es cierto que se encuentran alteraciones en la afectación de ambos hemisferios.

Sobre el predominio de la actividad simpática tras el ictus, se puede reseñar también en este punto, el trabajo de Giubilei et al.¹⁸⁴, que aunque no hace referencia a los ritmos circadianos, estudia la respuesta autonómica a los eventos isquémicos, y en consonancia con otros trabajos descritos, y como se mencionó en su momento, la hiperactividad simpática observada por el autor se mantiene en fase crónica.

Por otra parte se tiene conocimiento desde hace tiempo de que los ciclos biológicos circadianos en el sistema cardiovascular, no se limitan a la PA, sino que afectan a otros factores, como son la frecuencia cardiaca, factores neurohormonales, actividad trombótica y fibrinolítica. Los estudios destinados a identificar estos factores, hallaron que en las primeras horas de la mañana se producía un pico máximo de secreción de cortisol, catecolaminas, frecuencia cardiaca y presión arterial. Por otra parte, también existen estudios que han intentado esclarecer la existencia de relación entre los ritmos circadianos anómalos y los factores arriba reseñados. Se ha postulado que la lesión isquémica cerebral podría afectar a los mismos de la misma manera que afecta a la PA. A este propósito algunos autores han diseñado sus trabajos, con el fin de comprobar si existen cambios hormonales o en los mecanismos de la trombosis en la ECV.

En esta línea desarrollaron sus investigaciones Lip et al.¹²⁶, sobre 86 pacientes en fase aguda de ictus isquémico, los resultados arrojaron claras

alteraciones en la trombogénesis, la activación plaquetaria, y la disfunción endotelial en los pacientes con ictus. Los autores no pudieron establecer correlación entre estas observaciones y los valores de PA en fase aguda, o con la presencia previa de HTA. Si encontraron, sin embargo una correlación positiva entre la viscosidad sanguínea y la media de PA diastólica y sistólica, diurna y nocturna.

Las características neurohormonales de los pacientes con ritmos circadianos anómalos han sido estudiadas también por Kario et al.⁷⁴, que realizaron mediciones de adrenalina, noradrenalina, renina y vasopresina, a 120 pacientes hipertensos con una edad media de 71 años, y comparándolo con los ritmos circadianos de los mismos, observando una asociación positiva entre ellos, independientemente de la edad y del grado de la PA. Las diferencias en las concentraciones de estos factores reguladores del volumen sanguíneo circulante, dependen para los autores de la variación diurna de la PA, con niveles más elevados de noradrenalina, disminución de la respuesta de vasopresina y actividad de renina plasmática ante el ortostatismo, en casos de patrón nodipper frente a patrones dipper. Los sujetos nodipper presentarían una baja sensibilidad de los receptores alfa y beta-adrenérgicos, inducida por una exposición prolongada a concentraciones de noradrenalina elevadas.

Känel et al.¹⁸⁷, observaron que los pacientes con un patrón nodipper sistólico y diastólico, normotensos e hipertensos, presentaban valores más elevados de Dímero-D ($p=0,03$), factor de Von Willebrand ($p=0,03$), y moléculas de adhesión celular ($p=0,05$), respecto a los sujetos dipper. Para los autores

estos hallazgos se deben al mayor grado de actividad nocturna que sufre el sistema nervioso simpático en los sujetos nodipper. Por otro lado estas moléculas, implicadas en la disfunción endotelial y la trombogénesis, serían el nexo de unión entre el patón nodipper y la aterosclerosis, interviniendo como mediadores en los mecanismos de remodelado vascular y de la trombogénesis. La unión de todos estos factores tendría como consecuencia el desarrollo de complicaciones a nivel de la placa de ateroma.

5.5.- Significado clínico de las alteraciones de la presión arterial en el ictus.

5.5.1.- Sobre la recuperación funcional en el ictus.

Uno de los puntos de mayor interés en el estudio de la PA en el ictus es conocer las repercusiones y el significado clínico de las alteraciones que se producen tanto en los valores absolutos como en la variabilidad circadiana.

El mantenimiento de una perfusión vascular cerebral adecuada, a fin de evitar la progresión del infarto en el área de penumbra isquémica, es para la mayor parte de los autores el objetivo del tratamiento de una PA elevada. Los descensos bruscos y pronunciados de la PA se han asociado a la progresión del daño cerebral y a la recurrencia del ictus^{22,23,68,188,189}.

Uno de los principales intereses en el tratamiento de los ictus es reducir la morbilidad asociada a los mismos, y dentro de ello reducir la incapacidad funcional. La recuperación de la capacidad funcional se ha puesto en

relación con el desarrollo de edema cerebral en el curso evolutivo del ictus, tanto en estudios clínicos como experimentales. La formación de edema cerebral responde a un proceso citotóxico que se caracteriza por la acumulación intracelular de agua, que posteriormente atraviesa la barrera hemato-encefálica hacia el espacio extracelular. Las hipótesis que se barajan actualmente apuntan a que una PA elevada alteraría la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, facilitando el desarrollo del edema cerebral. Muchos trabajos han tenido como objetivo dilucidar la posible asociación entre una PA elevada y el desarrollo de edema cerebral.

Vemmos et al.¹⁹⁰, en su serie de 240 pacientes observaron que la PA de 24 horas sistólica y diastólica, pero no la manual, eran mayores en aquellos pacientes que desarrollaban edema cerebral. En el análisis de regresión logística, la PAS de 24-horas permaneció asociada de forma significativa a la formación del edema. El descenso espontáneo y progresivo de PA durante las primeras fases del ictus se observó solo en los pacientes que no habían desarrollado edema cerebral. En el trabajo de Abboud et al.¹⁷⁷, el grado de recuperación funcional a los 10 días y a los 6 meses del evento cerebrovascular, fue menor inicialmente para los pacientes con niveles de PA más elevados. Una vez ajustados los resultados a la severidad del ictus se perdió la asociación significativa para la recuperación funcional a los 6 meses. Para estos autores la relación entre la PA y el grado de dependencia funcional depende de la severidad del ictus, y de la elevación de la PA en las primeras 24 horas del evento. Willmot et al.¹⁷⁵, llevaron a cabo una revisión

en la que analizaron 32 estudios que incluían 10.892 pacientes en fase aguda de ictus. Observaron que, en el caso de ictus isquémicos, la combinación muerte-dependencia se asociaba al aumento de la PAS (+ 11,73 mm Hg; IC 95% 1,30-22,16), de la PAM (+ 9,00 mm Hg; IC 95% 0,92-17,08), y de la PAD (+ 6,00 mm Hg; IC 95% 0,19-11,81). Resultados similares observaron en el caso de la hemorragia cerebral primaria.

Aslanyan et al.¹²², analizaron la PA media en 1455 pacientes, no encontrando asociación entre una medición aislada de PA en el período inicial del ictus y la recuperación funcional final. Sin embargo las mediciones repetidas de PA en las primeras 60 horas del ictus, sí ofrecían una relación independiente con la discapacidad funcional al mes y a los 3 meses del evento isquémico. Nosotros encontramos asociación entre el deterioro de la capacidad funcional y los valores aumentados de PA ambulatoria, en concreto de la PAS nocturna de fase crónica.

Leonardi-Bee et al.¹⁹¹, incluyeron en su trabajo a 17.398 pacientes del International Stroke Trial (IST). Se observó la existencia de una relación en forma de curva-U entre la PAS basal y los eventos producidos en las 2 semanas siguientes al ictus o la recuperación funcional. Tanto el aumento como el descenso de la PA sistólica sobre el valor de 150 mm Hg, son factores pronóstico independientes para una peor recuperación funcional. En el caso de la PAS mayor de 150 mm Hg, ésta relación parece mediada por la recurrencia temprana de ictus y la muerte secundarias al desarrollo de edema cerebral. En los casos de PAS por debajo de valores de 150 mm Hg, estos

hallazgos parecían mediados por el aumento de la frecuencia de eventos isquémicos a nivel cardíaco.

Nosotros hemos observado que la disminución de las presiones diastólicas a lo largo del estudio fue mayor para los pacientes con peor Rankin al alta. Esto podría ser explicado a través de una hipoperfusión cerebral debida a un menor volumen de sangre en el espacio vascular en el tiempo diastólico y progresión secundaria de la lesión isquémica, pero nuestro hallazgo no alcanza significación estadística como para establecer conclusiones consistentes.

Los estudios sobre la influencia de la PA sobre la capacidad funcional en la ECV se centran sobre todo en los cambios producidos en los valores absolutos de la misma, sin hacer mención a los patrones circadianos. A nosotros nos ha parecido de interés analizar este punto, primero porque los ritmos circadianos constituyen ya una parte importante del estudio de la PA, y por otra, porque sus implicaciones en el daño a otros órganos diana (progresión de la microalbuminuria en la insuficiencia renal, desarrollo de la HVI...) ya han sido establecidos. En este sentido hemos observado en nuestro estudio que los pacientes con un patrón circadiano nodipper presentaban al alta un mayor grado de discapacidad funcional según la escala de Rankin, respecto al Rankin previo al evento, que los pacientes dipper. Esto ocurre tanto para la PAS como para la PAD, hallazgos descritos previamente por otros autores.

Sander et al.⁸⁰, estudiaron también esta posible asociación y describen una peor recuperación funcional al año, según escala de Barthel y escala de Rankin, en los pacientes con un patrón circadiano de reducido dip nocturno, así como en aquellos con elevaciones de las concentraciones de catecolaminas, y los que presentaban afectación del córtex insular.

Se postula que los mecanismos que subyacen a estos hechos podrían estar en consonancia con los postulados para el caso del aumento de los valores absolutos de PA, es decir: el desarrollo del edema cerebral, los mecanismos citotóxicos, y la rotura de la barrera hematoencefálica, secundarios a las alteraciones del flujo cerebral. Fujiwara et al.¹⁹², en ictus isquémicos del territorio carotídeo, observan que cuanto mayor era la caída nocturna de PA mayor era el aumento del flujo sanguíneo cerebral en la región isquémica (tálamo, putamen y córtex insular). Este hallazgo no se confirmó para el caso de los ictus de etiología no isquémica. En este sentido los autores sugieren que el tratamiento antihipertensivo enfocado a conseguir un patrón dipper tendría un efecto protector sobre la circulación cerebral.

En la serie de Vemmos et al.¹⁹⁰, se observó la existencia de una fuerte asociación entre el desarrollo de edema cerebral y, la ausencia de caída nocturna de PA y una PP de 24-horas elevada.

En cuanto a mortalidad, Ohkubo et al.⁴⁶, en un estudio de seguimiento sobre la cohorte Ohasama observaron un incremento en el índice de mortalidad cardiovascular en los sujetos nodipper (RR 2.56, p=0,02) comparado con los individuos con patrón circadiano dipper.

5.5.2.- Relación de los ritmos circadianos con los indicadores de la rigidez de la pared arterial: Presión de pulso e índice de pulsatilidad.

La PP como medida de la rigidez de la pared arterial se ha considerado marcador de enfermedad preclínica establecida, más que un factor de riesgo en sí. En la progresión natural de la HTA, la PP puede ser consecuencia de la aterosclerosis y la fibrosis de la pared arterial, y por tanto indicador del estado estructural de los conductos arteriales. Es por este motivo que en los últimos años se han diseñado estudios enfocados a establecer por un lado su valor pronóstico, y por otra determinar su poder predictivo de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular.

En el trabajo de De Simone et al.¹⁹³, la masa del ventrículo izquierdo era mayor para los pacientes con una PP >63 mmHg, independientemente de la PAS. Para Verdecchia et al.²⁷, en sujetos hipertensos, la PP tiene un mayor valor predictivo para la enfermedad cardíaca que para la cerebral, mientras que la PAM de 24-horas tiene mayor poder predictivo para los eventos cerebrovasculares. Para Staessen et al.¹⁰⁷, la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad se asociaban significativamente con la PP ambulatoria de 24-horas ($p=0,03$), y la PP nocturna ($p=0,02$), en pacientes ancianos con HTA sistólica no tratada.

Para los investigadores, la PP es otro de los componentes de la PA que debe incluirse en el estudio y estratificación de riesgo de la misma. Sin embargo, no se ha podido establecer hasta el momento un punto de corte práctico que separe la normalidad del riesgo cardiovascular.

En nuestra serie hemos querido analizar si se pueden establecer relaciones entre la PP y los ritmos circadianos de la PA. Hemos observado asociación entre ambos, de tal manera, que los sujetos con patrón nodipper presentaban una PP más elevada respecto a los dipper. Si el patrón nodipper se asocia a un aumento de los valores de PP, y por otra parte una PP elevada es marcador de progresión de la enfermedad cardiovascular, podría considerarse como el punto de conexión entre los patrones circadianos anómalos y la progresión del daño cardiovascular, lo que podría justificar el diseño de estudios enfocados a esclarecer esta cuestión.

El IP refleja la rigidez vascular cerebral, y nos interesa también conocer su relación con los ritmos circadianos. En nuestra serie, no hemos hallado asociación entre el IP en la arteria implicada en el ictus y el patrón circadiano. Si obtenemos asociación entre IP y PP cuando esta última está por encima de los 63 mm Hg. El IP se ha asociado al desarrollo de lesiones cerebrales en estudios de imagen. Sierra et al. ¹⁹⁴, en sujetos hipertensos sin historia previa de ictus o enfermedad cardiovascular, hallaron que aquellos pacientes que en los estudios de TAC o RMN presentaban lesiones de sustancia blanca, tenían mayor IP que los pacientes sin lesiones. Los sujetos con leucoaraiosis tenían valores más altos de PP y IP. Al igual que en nuestro trabajo, hallaron asociación significativa entre la PP de 24 horas y el IP. La hipótesis de estos autores se centra en que el componente pulsátil de la PA sería el que condicionaría un incremento en el IP cerebral como primer paso para el desarrollo de la leucoaraiosis.

Chamorro et al.¹²⁹, observaron que en sujetos con infarto cerebral, el IP era mayor a mayor número de lesiones en los estudios de imagen. La presencia y extensión de estas lesiones se correlacionaba con los valores de PAS, tanto diurna como nocturna, al contrario que para el patrón dip para los que no se observó correlación, al igual que en nuestra serie.

Las relaciones entre el IP y la PP, y la posibilidad de que ambos se vean influenciados por un patrón circadiano nodipper, podría abrir nuevas líneas de estudio sobre las implicaciones de los patrones circadianos en las enfermedades cardiovasculares. Y puesto que la variabilidad de la PA parece verse afectada por las características del ictus, podría estar indicado desde un punto de vista clínico, profundizar en el conocimiento del comportamiento de la PP en el ictus^{83,172,194}.

5.5.3.- Relaciones de los ritmos circadianos con las lesiones de sustancia blanca.

La presencia de lesiones de sustancia blanca cerebral en los estudios de imagen, realizados con motivo de un primer episodio de ictus, es hallazgo habitual. Se observan en sujetos ancianos, por otra parte asintomáticos desde el punto de vista neurológico, y la frecuencia de presentación así como la severidad de las mismas aumenta con la edad. Al igual que los infartos cerebrales silentes, las lesiones de sustancia blanca se han considerado

marcadores de riesgo de ictus, y se han relacionado con la existencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente la HTA ^{195,196}.

Su mecanismo patogénico tiene un origen vascular, en el que se implican el incremento del tono vascular, las alteraciones en la autorregulación vascular de los pequeños vasos cerebrales, que se traducen en alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. Los sujetos hipertensos tienen así mayor incidencia de infartos lacunares silentes y lesiones de sustancia blanca cuando se comparan con sujetos normotensos. Se han diseñado trabajos en los que se busca establecer las relaciones entre los distintos componentes de la PA y el desarrollo de lesiones de sustancia blanca. Los sistemas de monitorización ambulatoria son la base de la mayor parte de estos trabajos.

En nuestra serie no hemos observado asociación entre los ritmos circadianos y la leucoaraiosis, debido probablemente al tamaño de la muestra, con escaso número de pacientes con leucoaraiosis, que ha impedido la agrupación de los mismos según distintos grados de afectación de sustancia blanca, como para establecer relaciones consistentes.

Sin embargo, series con mayor número de integrantes si han arrojado resultados que relacionan el patrón circadiano nodipper con el mayor desarrollo de lesiones de sustancia blanca. Para Goldstein et al. ⁶³, las lesiones isquémicas subcorticales de cerebro se asocian tanto a la PAM casual como a la ambulatoria de 24-horas. La PAS de 24-horas, diurna y nocturna, eran mayores cuanto mayor era la severidad de las lesiones de sustancia blanca. No hallaron asociación para la PAD, pero los pacientes con

grados más severos de enfermedad subcortical presentaban descensos nocturnos menores para ambas presiones, sistólica y diastólica.

Yamamoto et al.¹⁸⁶, estudiaron también las lesiones isquémicas subcorticales y el desarrollo de demencia vascular, hallando una fuerte asociación entre la PA nocturna y el estado nodipper y la presencia y severidad de lesiones de sustancia blanca y periventriculares. Shimada y Kario, obtuvieron resultados similares, con mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular silente en sujetos nodipper^{56,61,66}.

Otros autores, sin embargo, como Watanabe et al.³⁹, han descrito en mujeres ancianas, asociaciones entre lesiones silentes y la PA nocturna, tanto con el aumento como con el descenso exagerado de la misma, que condicionaría disminución del flujo cerebral. En el trabajo de Tzourio et al.¹⁹⁶, observaron que los valores de PAS, PAD, eran mayores a mayor grado de leucoaraiosis, a la vez que la disminución del flujo cerebral era más marcada ($p=0,001$).

Las relaciones entre el FSC y las presiones nocturnas fueron también analizadas en un estudio de Fujiwara et al.¹⁹², en un grupo de pacientes hipertensos que recibían tratamiento antihipertensivo tras un ictus isquémico. Sus hallazgos indicaban que la disminución de la PA nocturna se asociaba a un incremento del flujo sanguíneo y al mantenimiento de la perfusión cerebral en la región afectada por la isquemia.

El estudio y conocimiento del valor pronóstico de los ritmos circadianos de la PA se ha enfocado a la recurrencia del ictus, aunque los resultados han

sido variables a la hora de establecer una asociación. Aunque nuestro estudio no fue diseñado en vistas a un seguimiento a largo plazo, ni a determinar el índice de recurrencia ictal o la mortalidad cardiovascular en el ictus, si es interesante constatar la importancia que subyace en el conocimiento de los patrones circadianos de la PA a la vista de los resultados de otros estudios.

Yamamoto et al.⁵⁴, sobre 105 pacientes con infarto lacunar sintomático, y con un seguimiento medio de 3,2 años, observó que el grado de reducción de PA nocturna ambulatoria era menor para el grupo de pacientes que presentaba en el seguimiento eventos cerebrovasculares (1,3% para la PA sistólica nocturna; 3,3% para la PA diastólica nocturna; $p < 0,01$), que para los pacientes que no desarrollaron eventos isquémicos. Los autores apuntan a la PA nocturna y al reducido dip nocturno como responsables de la aparición de nuevas lesiones isquémicas, tanto silentes como sintomáticas, en pacientes con infarto lacunar previo.

Para Kukla et al.¹⁴, la PAD diurna, el patrón nodipper sistólico, la edad, y la existencia de HTA, se correlacionaban con la ocurrencia de infarto lacunar.

A diferencia de otros autores, Nakamura et al.¹³³, en una serie de pacientes con enfermedad vascular cerebral en fase crónica, describen mayor riesgo de recurrencia de ictus y de lesiones isquémicas silentes, para los sujetos dipper, que en la misma línea de Watanabe et al.³⁹, postulan se debería a la excesiva reducción de la PA durante el período nocturno con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo y la hipoperfusión cerebral secundaria.

El significado pronóstico de los ritmos circadianos de la PA en cuanto a riesgo de ictus fue ampliamente estudiado en la cohorte Ohasama. Metoki et al. ¹⁹⁷, hallaron mayor riesgo para ictus en los sujetos con patrón tipo nodipper frente al patrón dipper, y su hipótesis baraja que la reducción de la PA nocturna podría reducir el riesgo de infarto cerebral.

Resultados parejos obtuvieron O'Brien et al. ⁶¹, en cuyo trabajo, el estado nodipper se asociaba de forma significativa a una mayor frecuencia de ictus que los dipper (23,8% versus 2,9%, $p < 0,001$). En un estudio prospectivo sobre 1.187 pacientes, Verdecchia et al. ¹⁹⁸, describieron una mayor frecuencia de eventos en la esfera cardiovascular en los sujetos nodipper en comparación con los dipper.

Para Phillips et al. ^{58,199}, existe asociación entre patrón circadiano de reducido dip nocturno y riesgo de ictus (OR 2.5, IC 1.6- 4.0, $p < 0,001$), resultados que se mantiene tras realizar los ajustes a otros factores de riesgo clásicos para ictus (edad, sexo...). Los autores concluyen que el patrón circadiano sería más útil que la PA de 24- horas para el cálculo del riesgo de recurrencia.

En el Systolic Hypertension in Europe (Syst.-Eur), de 808 pacientes con HTA sistólica aislada, 98 desarrollaron un episodio cerebrovascular isquémico en un período de seguimiento de 4,4 años. El promedio de PAS nocturna poseía valor predictivo significativo para eventos cardíacos y cerebrovasculares, a diferencia del promedio de PAS diurna que no alcanzó significación estadística ^{11,24}.

5.5.4.- Relaciones de los ritmos circadianos y la estenosis carotídea.

Los patrones circadianos anómalos se han asociado con la progresión del daño a órgano diana. La HVI, la progresión del daño renal y la microalbuminuria, se ha observado que son mayores en los sujetos nodipper. Las alteraciones en la variabilidad de la PA serían importantes no solo por acentuar el estrés sobre la pared arterial y cardíaca como consecuencia de episodios hipertensivos, sino también por la isquemia provocada en el contexto de episodios hipotensivos, sobre órganos por otra parte ya lesionados y acostumbrados a cifras de PA elevadas.²⁰⁰

En la esfera cerebrovascular, la PA nocturna elevada contribuiría al remodelado microvascular en arterias cerebrales pequeñas, a través también de un aumento del estrés sobre la pared arterial, facilitando la activación plaquetaria y la formación de microtrombos. Por otro lado, condicionaría una disminución del FSC predisponiendo a nuevas lesiones isquémicas, incluso asintomáticas^{201,202,203}.

Sander et al.⁴⁹, hallaron una relación lineal y significativa entre el grosor de la íntima-media en la arteria carótida y el incremento de las presiones nocturnas, asociación que se mantenía tras realizar ajustes a los distintos factores de riesgo. En nuestro trabajo no hemos podido determinar el cociente íntima-media, pero hemos determinado el grado de estenosis carotídea medido por Eco-doppler, observando asociación entre el patrón nodipper sistólico y la estenosis carotídea entre el 30% y el 70%.

Zakopoulos et al.²⁰⁴, encontraron en una valoración inicial en su serie, asociación entre las alteraciones de la variabilidad circadiana de la PAS y el valor del cociente íntima-media en normotensos e hipertensos no complicados. Las fluctuaciones en la PAS de 24- horas se asociaba de forma lineal e independiente con la progresión de la aterosclerosis, mientras que el dip sistólico nocturno perdía su asociación significativa. Para los autores este hallazgo supone que no es la alteración de la variabilidad en si, sino la frecuencia con la que esta se produce el factor más fuertemente asociado a la hipertrofia de la pared arterial.

Todos estos datos justifican el diseño de estudios centrados en el conocimiento de todos los componentes de la PA en los pacientes con enfermedad cerebrovascular. A través de este conocimiento se persigue delimitar las líneas de tratamiento más aconsejables a cada caso. Los beneficios del control de la PA sobre la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular han sido bien demostrados en múltiples estudios, aunque quedan por dilucidar muchas preguntas todavía, sobre todo respecto al grado de control de la PA que hay que conseguir para disminuir el riesgo sin provocar perjuicio adicional^{205,206,207,208}.

En el Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study (PROGRESS), el tratamiento de la PA en pacientes con historia previa de ictus isquémico o hemorragia cerebral primaria se asoció a una reducción del 28% de recurrencia²⁰⁹.

La disminución moderada de la PA en fase aguda sigue siendo la opción más aceptada respecto al tratamiento en fase aguda, lo que permite preservar una

adecuada perfusión cerebral, evitar la progresión del daño cerebral y la recurrencia precoz del ictus^{210,211,212}. La JNC (Joint National Committee)-VII propone la estabilización de la presión arterial en valores medios de 160 mm Hg de PAS y 100 mm Hg de PAD en pacientes hipertensos en fase aguda del ictus¹. No se han diseñado hasta el momento estudios que valoren las repercusiones sobre la morbimortalidad en la ECV del tratamiento de los patrones circadianos alterados, pero la inclusión de la monitorización ambulatoria de la PA en el estudio de las enfermedades cardiovasculares se apunta como línea a seguir a fin de mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular²¹³.

Por último comentar que nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones. La principal, la derivada del bajo número de pacientes que integran el estudio, y que se traduce en importantes dificultades a la hora de establecer conclusiones extensivas a la población general, circunstancia que, por otra parte, no es aislada, sino compartida por muchos de los trabajos que hemos mencionado, basados en series pequeñas. Las limitaciones, a la hora de generalizar los resultados que se han ido observando, se relacionan también con las diferentes metodologías seguidas por los investigadores: distintos métodos utilizados para la clasificación de los ictus, inclusión de tipos de ictus diferentes, y sobre los que se realizan las comparaciones en cada trabajo en concreto.

La diversidad de localizaciones y extensión de los tipos de ictus condiciona la división de las series en subgrupos, que resultan de pequeño tamaño, lo

que afecta a la determinación de grados de afectación clínica, y de progresión del daño a órgano diana, perdiendo así potencia estadística, dificultad también reseñada en otros trabajos.

La repetición del registro ambulatorio de PA plantea el problema de la reproducibilidad de los resultados obtenidos, que no ha estado exento de polémica, y que para algunos constituye una de las principales limitaciones para la aplicación clínica extensiva de estos dispositivos. Cuspidi et al.^{214, 215}, tras observar la reproducibilidad del patrón circadiano en sucesivos registros en pacientes con diagnóstico reciente de HTA, observaron que el 25% de los pacientes cambian su patrón circadiano en el segundo registro, y concluyeron que el ritmo circadiano obtenido en una única medición no puede ser considerado como predictor de riesgo cardiovascular. Palatini et al.⁹⁵, no aconsejan esta técnica como método rutinario diagnóstico, ni tampoco para determinación de riesgo, aunque a diferencia de Cuspidi si la indican en el caso de pacientes que presentan amplia variabilidad en la PA.

La disparidad de resultados obtenidos en los diferentes estudios basados en registros ambulatorios de PA ha provocado reticencias a la hora de considerar un uso habitual de estos dispositivos. No obstante, si parece claro que la variabilidad de la PA podría ser uno de los puntos a tener en cuenta en la estratificación del riesgo cardiovascular, y hasta el momento los sistemas MAPA ofrecen la posibilidad no cruenta, y relativamente cómoda, de acercarse al conocimiento de esa variabilidad^{216,217}.

Dadas las asociaciones descritas hasta el momento entre patrones circadianos anómalos y progresión del daño a órgano diana, podría ser de utilidad la inclusión de los ritmos circadianos de la PA en la estratificación del riesgo cardiovascular. No obstante, la confirmación definitiva de su valor en la práctica clínica pasaría por demostrar que los tratamientos encaminados a corregir los ritmos circadianos anómalos se siguen de una reducción del riesgo cardiovascular y una mejoría en el pronóstico de estos enfermos.

6-CONCLUSIONES

Conclusión primera

Las características epidemiológicas de nuestra muestra no difieren sustancialmente de lo esperado para la población con enfermedad cerebrovascular.

Conclusión segunda

La presión arterial se incrementa en las horas siguientes al ictus, para descender progresivamente a lo largo de la primera semana. Esto ocurre tanto en sujetos normotensos como en hipertensos, lo que sugiere puede tratarse de una respuesta a la isquemia cerebral independiente de la hipertensión arterial.

Conclusión tercera

El incremento de la presión arterial observado en las primeras horas tras el ictus, tiende a ser mayor en las lesiones de la circulación anterior, dependientes de la arteria cerebral media, y en los infartos lacunares localizados en el cerebro.

Conclusión cuarta

El patrón circadiano nodipper se asocia a los ictus que incluyen el córtex insular, a los ictus lacunares, y a los que implican a la arteria cerebral media.

Conclusión quinta

Los ictus que afectan al córtex insular, los lacunares de cerebro y los dependientes de la arteria cerebral media, tienden a mantener el patrón nodipper en fase crónica o bien evolucionan hacia el mismo.

Conclusión sexta

El patrón nodipper se asocia a una peor recuperación funcional al mes del evento isquémico, según escala de Rankin.

Conclusión séptima

El patrón nodipper se asocia, a un incremento de la presión de pulso, y a la estenosis carotídea del 30 al 70%.

Conclusión octava

El análisis de los ritmos circadianos de la presión arterial debería ser incluido en la valoración de la presión arterial en la enfermedad cerebrovascular.

7- BIBLIOGRAFÍA

1. Joint National Committee on the detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
2. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-1992.
3. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, et al. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25 (1):S28-S32.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliot P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *J Hypertens*. 2006;24:423-430.
5. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14:83-90.
6. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-1249.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-774.
8. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic, and diastolic, and cardiovascular risk: U.S. population data. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.

9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
10. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhäger Uh, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur vascular dementia Project. *J Hypertens*. 1998;16:963-969.
11. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leeuw PW, et al. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-546.
12. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet*. 1998;352:1801-1807.
13. Gil de Castro R, Gil-Núñez AC. Risk factors for ischemic stroke. Conventional risk factors. *Rev Neurol*. 2000;31(4):314-323.
14. Kukla C, Sander D, Schwarze J, Wittich I, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol*. 1998;55:683-688.
15. Klungel OH, Kaplan RC, Heckbert SR, Smith NL, Lemaitre RN, Longstreth WT, et al. Control of blood pressure and risk of stroke among pharmacologically treated hypertensive patients. *Stroke*. 2000;31:420-424.
16. Makino Y, Kawano Y, Minami J, Yamaguchi T, Takishita S. Risk of stroke in relation to level of blood pressure and other risk factors in treated hypertensive patients. *Stroke*. 2000;31:48-52.

17. Martí-Fàbregas J, Valencia C, López-Contreras J, Roca-Cusachs A, Solé MJ, García-Sánchez C, et al. Blood pressure variability in Binswanger's disease and isolated lacunar infarction. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11:230-234.
18. Kannel WB, Gordon T, Schwarz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: Framingham study. *Am J Cardiol.* 1971;27:335-346.
19. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103:1245-1250
20. MacMahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Blood pressure lowering for the secondary prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension.* 1997;29:537-538.
21. Alter M, Friday G, Min Lai S, O'Connell J, Sobel E. Hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke.* 1994;25:1605-1610.
22. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-Curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993;24:1844-1849.
23. Friday G, Alter M, Lai SM. Control of hypertension and risk of stroke recurrence. *Stroke.*2002;33:2652-2657.
24. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000;355:865-872.
25. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet.* 2001;358:1305-15.

26. Verdecchia P, Schillaci G, Gattobigio R, Ambrosio G, Porcellati C. Prevalent influence of systolic over pulse pressure on left ventricular mass in essential hypertension. *Eur Heart J.* 2002;23:658-665.
27. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation.* 2001;103(21):2579.
28. Gubitz G, Sandercock P. Prevention of ischemic stroke. *BMJ.* 2000;321:1455-9.
29. Díez-tejedor E, Alonso de Leciñana M, Carceller F, Frank A, Roda J. Fisiopatología de la isquemia cerebral: el daño de isquemia-reperfusión. *Rev Clin Esp.* 1996;196,monográfico 3:14-19.
30. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RI, et al. American Heart Association Prevention Conference IV. Prevention and rehabilitation of stroke. Etiology of stroke. *Stroke.* 1997;28:1501-1506.
31. Weiller C, Ringelstein EB, Reiche W, Buell U. Clinical and hemodynamic aspects of low-flow infarcts. *Stroke.* 1991;22:1117-1123.
32. Yamauchi H, Fukuyama H, Yamaguchi SH, Miyoshi T, Kimura J, Konishi J. High-intensity area in the deep white matter indicating hemodynamic compromise in internal carotid artery occlusive disorders. *Arch Neurol.* 1991;48:1067-1071.
33. Bogousslavsky J, Regli F. Boderzone infarction distal to internal carotid artery occlusion. *Ann Neurol.* 1986;20:346-350.
34. Bladin CF, Chambers BR. The frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke.* 1994;25:2179-2182.

35. Dozono K, Ishii N, Nishira Y, Horic A. An autopsy study of incidence of lacunes in relation to age, hypertension and atherosclerosis. *Stroke*. 1991;22:993-996
36. Furuta A, Ishi N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke*. 1991;22:442-446
37. Ikeda T, Gomi T, Kobasyashi S, Tsuchiya H. Role of hypertension in asymptomatic cerebral lacunae in the elderly. *Hypertension*. 1994;23 (suppl I): I-259-I-262.
38. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *Journal of Hypertension*. 1992;10:875-878.
39. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*. 1996;27:1319-1327.
40. Omae T, Ueda K. Hypertension and cerebrovascular disease : the japanese experience. *J Hypertens*. 1988;6:343-349.
41. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26:808-814.
42. Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:45-54.
43. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM, Synetos AG, Roussias LG, Mountokalakis TD. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke*. 2002;33:1480-1486.

44. Munakata M, Kameyama J, Kanazawa M, Nunokawa T, Moriai N, Yoshinaga K. Circadian blood pressure rhythm in patients with higher and lower spinal cord injury: simultaneous evaluation of autonomic nervous activity and physical activity. *Journal of Hypertension*. 1997;15:1745-1749.
45. Oosting J, Struijker-Boudier HAJ, Janssen BJA. Autonomic control of ultradian and circadian rhythms of blood pressure, heart rate, and baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 1997;15:401-410.
46. Ohkubo T, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens*. 1997;10:1201-1207.
47. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertensión*. 1998;31 (part 1):68-72.
48. Elliot WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2001;14:291S-295S.
49. Sander D, Kukla CH, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102 :1536-1541.
50. Curb JD, Abbott RD, MacLean CJ, Rodríguez BI, Burchfiel CM, Sharp DS, et al. Age-related changes in stroke risk in men with hypertension and normal blood pressure. *Stroke*. 1996;27:819-824.
51. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528-536.

52. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers (letter). *Lancet*. 1988;ii:397
53. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation*. 1990. 81:700-702.
54. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998;29:570-576.
55. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kasai T, Ozasa K. Twenty-four-Hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke*. 2002;33:297-305.
56. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit*. 1997;2:333-338.
57. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Hoshida Y, Ishikawa J, Morinari M, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004;27:235-241.
58. Phillips RA, Sheinart KF, Godbold JH, Mahboob R, Tuhim S. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. *Am J Hypertens*. 2000;13:1250-1255.
59. Dufouil C, Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. A longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology*. 2001;56:921-926.
60. Tohgi H, Chiba K, Kimura M. Twenty-four-hour variation of blood pressure in vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1991;22:603-608.

61. Kario K, Pickering TG. Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients. *JAMA*. 2000;284:959-960.
62. Kario K, Pickering TG, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa J, Morinari M, et al. Morning blood pressure surge and hypertensive cerebrovascular disease. *Am J Hypertens*. 2004;17:668-675.
63. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke*. 1998;29:765-772.
64. Yamamoto Y, Akiguchi I, Iwama K, Sato H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1995;26:829-833.
65. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease: the United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ*. 1996;313:147-150.
66. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-860.
67. Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, et al. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hipertensión*. 1999;33(Part II):565-568.
68. Fischberg GM, Lozano E, Rajamani K, Ameriso S, Fisher MJ. Stroke precipitated by moderate blood pressure reduction. *The Journal of Emergency Medicine*. 2000;19 (4):339-346.
69. Vokó Z, Bots ML, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Breteler MMB. J-Shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension*. 1999;34:1181-1185.

70. Verdecchia P, Schillaci G, Silvestrini OR. J-Shaped relation between blood pressure and stroke. *Hypertension*. 2000;35:e15.
71. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, et al. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation. *Hypertension*. 1997;30:1504-1510.
72. Middeke M, Lemmer B. Office hypertension: abnormal blood pressure regulation and increased sympathetic activity compared with normotension. *Blood Press Monit*. 1996;1(5):403-407.
73. Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA, O'Connor DT. Autonomic function in Hypertension. Are there racial differences?. *Circulation*. 1990 ;81 :1305-1311.
74. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens*. 2002;15:531-537.
75. Sander D, Klingelhöfer J. Extent of autonomic activation following cerebral ischemia is different in hypertensive and normotensive humans. *Arch Neurol*. 1996;53:890-894.
76. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, Howes L. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1401-1405.
77. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Imai K. Twenty-four-hour blood pressure changes in the course of lacunar disease. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:100-106.
78. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke*. 1994;25:113-116.
79. Fujishima S, Abe I, Okada Y, Saku Y, Sadoshima S, Fujishima M. Serial changes in blood pressure and neurohormone levels after the onset of lacunar stroke. *Angiology*. 1996;47: 579-587.

80. Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology*. 2001;57:833-838.
81. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke*. 1994;25:1730-1737.
82. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns and cardiovascular parameters indicate lateralization of sympathetic activation following hemispheric brain infarction. *J Neurol*. 1995; 242:313-318.
83. Dawson SL, Evans SN, Manktelow BN, Fotherby MD, Robinson TG, Potter JF. Diurnal blood pressure change varies with stroke subtype in the acute phase. *Stroke*. 1998;29:1519-1524.
84. Scott JF, Gray CS. Cerebral and systemic pathophysiological responses to acute stroke. *Age and Ageing*. 2000;29:197-202.
85. Kario K, Shimada K. Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. *Lancet*. 1994;344: 200.
86. Colón GP, Quint DJ, Dickinson LD, Brunberg JA, Lamerson KA, Hoff JT, et al. Magnetic resonance evaluation of ventrolateral medullary compression in essential hypertension. *J Neurosurg*. 1998;88:226-231.
87. Makino Y, Kawano Y, Okuda N, Horio T, Iwashima Y, Yamada N, et al. Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. *Journal of Hypertension*. 1999;17:1257-1263.
88. Morimoto S, Sasaki S, Takeda K, Furuya S, Naruse S, Matsumoto K, et al. Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral

- ventrolateral medulla in essential hypertension. *Stroke*. 1999;30:1707-1710.
89. Morimoto S, Sasaki S, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, et al. Sympathetic activation and contribution of genetic factors in hypertension with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *Journal of Hypertension*. 1999;17:1577-1582.
90. Hoff JT. Neurovascular compression and essential hypertension. *J Neurosurg*. 1992;77:101-102.
91. Naraghi R, Gaab MR, Walter GF, Kleineberg B. Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. *J Neurosurg*. 1992;77:103-112.
92. Addison C, Varney S, Coats A. The use of ambulatory blood pressure monitoring in managing hypertension according to different treatment guidelines. *J Hum Hypertens*. 2001 ;15(8):535-8.
93. Verdecchia P. Using out office blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(5):400-5.
94. Parati G, Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Journal of Hypertension*. 2002;20:1925-1927.
95. Palatini P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Journal of Hypertension*. 2002;20:1917-1923.
96. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ*. 2000;320:1128-34.
97. Mazza A, Pessina AC, Gianluca P, Tikhonoff V, Pavei A, Casiglia E. Pulse pressure: an independent predictor of coronary and stroke mortality in elderly females from the general population. *Blood Press*. 2001;10(4):205-211.

98. Ohkubo T, Hozawa A, Imai Y. Prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke. *Circulation*. 2001;104(25):E160.
99. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-29.
100. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, Weber MA, Alderman MH, Benetos A, et al. The first report of the Systolic and Pulse Pressure (SYPP) Working Group. *J Hypertens*. 1997;17(suppl 5):S3-S14.
101. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Boutitie S, Gueyffier F, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens*. 2002;20(1):145-151.
102. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2000;35:844.
103. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Journal of Hypertension*. 1997;15:357-364.
104. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1071-1076.
105. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya IT, Ito S, Satoh H, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: The Ohasama study. *J Hypertension*. 2000;18:847-854.

106. Lip GYH, Gibbs CR, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring and stroke. More questions than answers. *Stroke*. 1998;29:1495-1497.
107. Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, De Leeuw PW, Fagard RH, et al. Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:835-843.
108. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27:130-135.
109. Jansen RWMM, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med*. 1995;122:286-295.
110. Kohara K, Uemura K, Takata Y, Okura T, Kitami Y, Hiwada K. Postprandial hypotension: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1998;11:1358-1363.
111. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31(part 1):77-82.
112. Chamorro A. Ambulatory blood pressure in lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998;29:1740-1742.
113. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio RP, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit*. 1996;1:3-11.
114. Chamorro A, Saiz A, Vila N, Ascaso C, Blanc R, Alday M, et al. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke*. 1996;27:388-392.

115. Lip GYH, Zarifis J, Farooqi S, Page A, Sagar G, Beevers DG. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke. The West Birmingham stroke project. *Stroke*. 1997;28:31-35.
116. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke C of the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:163-182.
117. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(9 pt 2):280S-290S.
118. Harper G, Castleden CM, Potter JF. Factors affecting changes in blood pressure after acute stroke. *Stroke*. 1994;25:1726-1729.
119. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke* 1994;25:787-792.
120. White WB. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens* 2003;21(suppl 6):S9-S15.
121. Jain S, Namboodri KKN, Kumari S, Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurology* 2004;4:1
122. Aslanyan S, Fazehas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome. A tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke*. 2003;34:2420-2425.
123. Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS. A pilot study of drug induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology*. 2001;56:1210-1213.

124. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Landucci Pellegrini L, Prontera C, et al. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand.* 2000;102:317-321.
125. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeill AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with and acute stroke: observational study. *BMJ.* 2000;320:1502-1504.
126. Lip GYH, Blann AD, Farooqui IS, Zarifis J, Sagar G, Beevers DG. Abnormal haemorheology, endothelial function and thrombogenesis in relation to hypertension in acute (ictus < 12 h) stroke patients: the West Birmingham Stroke Project. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:307-315.
127. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke.* 1997;28:1932-1939.
128. Inzitari D, Cadelo M, Marranci ML, Pracucci G, Pantoni L. Vascular death in elderly neurological patients with leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:177-181.
129. Chamorro A, Pujol J, Saiz A, Vila N, Vilanova JC, Alday A, et al. Periventricular white matter lucencies in patients with lacunar stroke. *Arch neurol.* 1997;54:1284-1288.
130. Kohara K, Igase M, Yinong J, Fukuoka T, Maguchi M, Ocurra T, et al. Asymptomatic cerebrovascular damages in essential hypertension in the elderly. *Am J Hypertens.* 1997;10:829-835.
131. Corea F, Hénon H, Milia P, Amici S, Leys D. Silent infarcts and outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(suppl4):42-44.
132. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke. *The*

- atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke*. 2000;31:2307-2313.
133. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke*. 1995;26:1373-1378.
134. Guo Z, Viitanen M. Low blood pressure and dementia in elderly people: The Kungsholmen project. *BMJ*. 1996;312:805-808.
135. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure in dementia. *Lancet* 1996;347:1141-1145.
136. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.
137. Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19(12):1497-1500.
138. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke-background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. *Stroke*. 1985;16(5):885-890.
139. Mayoral Sánchez E, Díez Naz A, Lapetra Peralta J, Santos Lozano JM, García de la Corte F, Rodríguez-Morcillo Guardia A. Validación del sistema de monitorización ambulatoria de presión arterial modelo Spacelabs 90207. *Med Clin*. 1994;103:326-330 .
140. O'Brien E, Mee F, Neil Atkins N, O'Malley K. Accuracy of the Spacelabs 90207 determined by the British Hypertension Society Protocol. *Journal of Hypertension*. 1991;9:573-574.
141. O'Brien E, Petrie J, Littler W, De Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *Journal of Hypertension*. 1990;8:607-619.

142. Van der Steen M, Den Arend J, Graafsma S, Lenders J, Thien T. Journal of Nocturnal blood pressure fall depends on the period chosen. *Hypertension*. 1996;14:679-680.
143. Prattichizzo FA. Methodological aspects in the assessment of circadian blood pressure variation in the elderly. *Journal of Hypertension*. 1996;14:411-412.
144. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274:155-160.
145. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2006;37:577-617.
146. Romhilt DW, Estes EH. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1968;75:752-758.
147. Rose G, Baxter PJ, Reid DD, McCartney P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic findings in middle-aged men. *Br Heart J*. 1978; 40:636-643.
148. Devereux RB, Pini R, Aurigemma GP, Roman MJ. Measurement of left ventricular mass. Methodology and expertise. *J Hypertens*. 1997;15:801-809.
149. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension*. 1987;9:19-26.
150. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526.

151. Vila N. Síndromes neurovasculares. En : Castillo J, editor. Ictus. Plan de formación en neurología. Madrid: Ergon; 2000.p.23-31.
152. Boiten J, Lodder J. Large striatocapsular infarcts: clinical presentation and pathogenesis in comparison with lacunar and cortical infarcts. *Acta Neurol Scand.* 1992;86:289-303.
153. Sanidad Castilla y León. Programas de registro 2006. Red de Médicos Centinelas.
154. Cuende JI, Acebal A, Carrera Camarón A, Salado Cuadrado F, Díez Cordero F, Blanco Urzáiz I, et al. La adopción de los percentiles de riesgo cardiovascular evita la sobreestimación o infraestimación del riesgo cardiovascular calculado en el SCORE. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80:125-138.
155. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2002;287:1003-1010.
156. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-223.
157. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, De Mata Donato Campos J, Rodríguez Artalejo F. Informe de la Sociedad Española de Arterioesclerosis (SEA): Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Ergón;2003:11-133.
158. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al. for the European BIOMED Study Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival

- and functional outcome 3 months after stroke : data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-694.
159. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004;62:1558-1562.
160. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Greater impact of coexistence of Hypertension and Diabetes on silent cerebrovascular infarcts. *Stroke*. 2003;34:2471-2474.
161. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-419.
162. Garg R, Chaudhuri A, Munschauer F, Dandona P. Hyperglycemia, insulin, and acute ischemic stroke. A mechanistic justification for a trial of insulin infusion therapy. *Stroke*. 2006;37:267-273.
163. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolf AE, et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-559.
164. Pandey DK, Gorelick PB. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study. *Arch Neurol*. 2005;62:67-72.
165. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasahi S, Okada K, Konishi M, et al. for the JPHC Study Group. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2004;35:1124-1129.
166. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial

- fibrillation in the Framingham study. *Am J Cardiol.* 2004;93:710-713.
167. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
168. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2000;31:2080-2086.
169. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction. A medical claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke* 1999;30:338-349.
170. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke.* 2000;31:1062-1068.
171. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, et al. Long-term risk of first recurrence stroke in the Perth community stroke study. *Stroke.* 1998;29:2491-2500.
172. Vermeer SE, Hollander M, Van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population. The Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34:1126-1129.
173. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. *Stroke.* 1994;25:958-962.

174. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *European Heart Journal*. 2003;24:475-484.
175. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. A systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24.
176. Bath P, Bath F, Rashid P, Weavwe C. Large trial of effect of reducing blood pressure in acute stroke is being set up. *BMJ*. 2000;321:300.
177. Abboud H, Labreuche J, Plouin F, Amarenco P. High blood pressure in early acute stroke: a sign of a poor outcome?. *J Hypertens*. 2006; 24:381-386.
178. Coca A. High blood pressure and brain oedema in acute stroke: the relevance of ambulatory blood pressure monitoring during de first 24 h after stroke onset. *J Hypertens*. 2003;21:2023-2025.
179. Carlberg B, Asplund K, Hägg E. The prognostic value of admission blood pressure in patients with acute stroke. *Stroke* 1993;24:1372-1375.
180. Fotherby MD, Potter JF, Panayiotou B, Harper G. Blood pressure changes after stroke: abolishing the white-coat effect. *Stroke*. 1993;24:1422-1423.
181. Sugimori H, Ibayashi S, Fujii K, Yao H, Sadoshima Fujishima M. Brain infarction developed in hypertensive and normotensive patients during hospitalization: hemodynamic factors. *Angiology*. 1995;46(6):473-480.
182. Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, Wolski D, Silver MD, Hachinski VC. Autonomic and myocardial changes in middle

- cerebral artery occlusion: stroke models in the rat. *Brain Res.* 1989;502:296-305.
183. Perez-Trepichio AD, Williams JL, Block CH, Jones SC. Cardiovascular changes during focal cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1993;24:691-696.
184. Giubilei F, Strano S, Lino S, Calcagnini G, Tisei P, Fiorelli M, et al. Autonomic nervous activity during sleep in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8:118-123.
185. Korpelainen JT, Tolonen U, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Suppressed Sympathetic Skin Response in Brain Infarction. *Stroke.* 1993;24:1389-1392.
186. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19:302-308.
187. Von Känel R, Jain S, Mills PJ, Nelesen RA, Adler KA, Hong S, et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and homeostasis. *J Hypertens.* 2004;22:2087-2094
188. Fournier A, Mazouz H, Choukroun G, Andrejak M, Godefroy O. The lowering of blood pressure after stroke. *Lancet.* 2001;358(9297):1995-1996.
189. Van Gijn J. The PROGRESS trial: preventing strokes by lowering blood pressure in patients with cerebral ischemia. Emerging therapies: critique of an important advance. *Stroke.* 2002;33(1):319-320.
190. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Kotsis V, et al. Association between 24-h blood pressure,

- monitoring variables, and brain oedema with hyperacute stroke. *J Hypertens.* 2003;21:2167-2173.
191. Leonardi-bee J, Bath PMW, Phillips SJ, Sandercock PAG, Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke.* 2002;33(5):1315-1320.
192. Fujiwara N, Osanai T, Baba Y, Okuguchi T, Metoki N, Maeda N, et al. Nocturnal blood pressure decrease is associated with increased regional cerebral blood flow in patients with a history of ischemic stroke. *J Hypertens.* 2005;23:1055-1060.
193. De Simone G, Roman MJ, Alderman MH, Galderisis M, De Divitiis O, Devereux RB. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease?. *Hypertension.* 2005;45:575-579.
194. Sierra C, De la Sierra A, Chamorro A, Larrouese M, Doménech M, Coca A. Cerebral hemodynamics and silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *Blood Pressure.* 2004;13:304-309.
195. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch Neurol.* 2004;61:1545-1550.
196. Tzourio C, Lévy C, Dufoil C, Touboul PJ, Ducimetière P, Alpérovitch A. Low cerebral blood flow velocity and risk of white matter hyperintensities. *Ann Neurol.* 2001;49:411-414.
197. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: The Ohasama study. *Hypertension.* 2006;47:149-154.
198. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24:793-801.

199. Phillips RA, Butkevich A, Sheinart KF, Stanley T. Dipping is superior to cusums analysis in assessment of the risk of stroke in a case-control study. *Am J Hypertens.* 2001;14:649-652.
200. Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Karpanou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens.* 2003;16:209-213.
201. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Marinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation.* 2003;107:1401-1406.
202. Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in Hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2004;26(2):177-189.
203. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: Clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41(suppl 1):S61-S66.
204. Zakopoulos NA, Tsiygoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension.* 2005;45:505-512.
205. Holloway RG, Bernesch C, Steven RR. Stroke prevention. Narrowing the evidence-practice gap. *Neurology.* 2000;54:1899-1906.
206. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereaux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359:1004-1010.

207. Messerli FH, Hanley DF, Gorelick PB. Blood pressure control in stroke patients. *Neurology*. 2002;59:23-25.
208. Sleight P, Yusuf S, Pogue J, Tsuyuki R, Diaz R, Probstfield J. Blood pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet*. 2001;358:2130-2131.
209. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
210. Chamorro A, Vila N, Asasco C, Elices E, Schonewille W, Blanc R. Blood pressure and functional recovery in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:1850-1853.
211. Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens*. 2002;15:844-850.
212. International Society of Hypertension (ISH). Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003;21:665-672.
213. Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, Li Y, Dolan E, et al. The International Database of Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO): protocol and research perspectives. *Blood Press Monit*. 2007;12(4):255-262.
214. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *Journal of Human Hypertens*. 2004;18:503-509.

215. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blod Press Monit.* 2007;12(2):101-106.
216. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-2415.
217. Mancia G. Blood pressure reduction and cardiovascular outcomes: past, present, and future. *Am J Cardiol.* 2007;100(3A):3-9.

8-ANEXOS

ANEXO 1

ESCALA NEUROLÓGICA DE GLASGOW

Medida del estado del nivel de conciencia.

Apertura de ojos		Respuesta verbal		Respuesta motora	
Espontánea	4	Orientado	5	A la orden	6
A la orden	3	Confuso	4	Orientada al dolor	5
Al dolor	2	Palabras	3	Retirada al dolor	4
Ninguna	1	Sonidos	2	Flexión anormal	3
		Ninguna	1	Extensión anormal	2
				Ninguna	1

ANEXO 2

ESCALA NEUROLÓGICA DE RANKIN MODIFICADA

0. Sin síntomas
1. Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2. Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3. Incapacidad moderada. Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida, o impiden su subsistencia totalmente autónoma.
4. Incapacidad moderadamente grave. Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.
5. Incapacidad grave. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6. Muerte

ANEXO 3

ESCALA NEUROLÓGICA ESCANDINAVA.

1.Estado de consciencia		6.Orientación	
Plenamente consciente	6	Correcta en tiempo, lugar y persona	6
Somnolencia, pero pude despertar y recuperar plena consciencia	4	Dos de estos items	4
Reacciona a indicaciones verbales, pero no es plenamente consciente	2	Uno de estos items	2
		Desorientación completa	0
2.Movimientos oculares		7.Lenguaje	
No parálisis ocular	4	No afasia	10
Presencia de parálisis ocular	2	Vocabulario limitado o habla incoherente	6
Desviación ocular conjugada	0	Algo más que si/no, pero no frases largas	3
		Si/No o menos	0
3.Brazo, fuerza motora		8.Parálisis facial	
Levanta el brazo con fuerza normal	6	No/dudosa	2
Levanta el brazo con fuerza reducida	5	Presente	0
Levanta el brazo con flexión del codo	4		
Puede moverlo pero no contra gravedad	2	9.Marcha	
Parálisis	0	Camina 5 metros sin ayuda	12
		Camina con ayuda	9
4.Mano, fuerza motora		Camina con ayuda de otra persona	6
Fuerza normal	6	Permanece sentado sin soporte	3
Fuerza reducida en todos los sentidos	4	En cama/silla de ruedas	0
Algún movimiento, las puntas de los dedos no pueden contactar con las palmas	2		
Parálisis	0		
5.Pierna, fuerza motora			
Fuerza normal	6		
Levanta la pierna con fuerza reducida	5		
Levanta flexionando la rodilla	4		
Puede moverla, pero no contra gravedad	2		
Parálisis	0		

