

Patrón circadiano de la presión arterial con monitoreo ambulatorio de presión arterial, y su asociación con el péptido natriurético cerebral en el embarazo.

Cristina López, José Ayala, Laura López, Florangel Salazar, Carlos Oberto

Recibido: 22 septiembre de 2023

Aceptado: 25 de Septiembre de 2023

Resumen

El 0,9 a 1,5% de las embarazadas en general, tiene algún trastorno hipertensivo. Entre el año 2002 al 2009 se evidenció un aumento de 67% de trastornos hipertensivos¹. La HTA crónica tiene incidencia de 6 % - 8 %, siendo una importante causa de morbi-mortalidad materno-fetal. El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), es un método que mide las variaciones diurnas y nocturnas de presión arterial lo que facilita el diagnóstico precoz de trastornos hipertensivos. Adicionalmente ofrece información útil como carga, variabilidad, rigidez arterial, patrón circadiano entre otros. Así mismo es un método útil para ajustar fármacos, aplicar cronoterapia y conocer de manera adecuada el perfil del hipertenso. El péptido natriurético (BNP), es una hormona liberada en ventrículos y cerebro que aumenta en respuesta a cambios hemodinámicos de presión y/o volumen. Durante el embarazo de una hipertensa ocurren cambios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular que ocasionan cambios variables. **Objetivo:** determinar la relación entre el patrón circadiano de la presión arterial antes y después de la semana 20 de gestación y los niveles de BNP en embarazadas sanas y con hipertensión arterial crónica. **Método:** estudio observacional, analítico, en muestra seleccionada de embarazadas sanas e hipertensas crónicas, entre 16 y 42 años, obtenido

de la base de datos del grupo de investigación de la cátedra A de la Escuela Luis Razetti. **Resultados:** De 93 embarazadas seleccionadas, 46 sanas y 47 hipertensas crónicas, se evidenciaron los siguientes resultados: la variabilidad no tuvo modificaciones importantes, la carga presentó aumento en el grupo de las hipertensas, el patrón circadiano predominante en ambos grupos fue non dipper sistólico y dipper diastólico; después de las 20 semanas de gestación y los niveles de BNP se mantuvieron constantes en las sanas, pero se elevó casi el triple en el grupo de las hipertensas. Al relacionar el BNP con el patrón se observó que la elevación mayor se produjo en las pacientes hipertensas con patrones non dipper. **Conclusión:** Existe asociación entre el aumento de BNP y la variación del patrón circadiano. En el grupo de embarazadas sanas, no tienen aumento del BNP, ni variación del patrón circadiano, mientras que, en embarazadas hipertensas crónicas, hay aumento significativo de BNP en aquellas que presentan patrón non dipper sistólico/dipper diastólico y non dipper sistólico/ non dipper diastólico.

Abstract

Cristina López, José Ayala, Laura López, Florangel Salazar, Carlos Oberto

Background

High blood pressure (HTN) is considered a global public health problem. 0.9 to 1.5% of pregnant women in general have a diagnosis of a hypertensive disorder. Between 2002 and 2009, there was an increase of 67% in hypertensive disorders (1). Chronic HTN has an incidence of 6% - 8%, being an important cause of maternal and fetal morbidity

* Universidad Central de Venezuela. Escuela Luis Razetti.
<https://orcid.org/0009-0009-4265-8015>

* Universidad Central de Venezuela. Escuela Luis Razetti.
<https://orcid.org/0009-0008-3192-3939>

* Correo: Ayalalopez2008@gmail.com*

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

and mortality. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a method that measures daytime and nighttime variations in blood pressure, which facilitates early diagnosis of hypertensive disorders. Additionally, it offers useful information such as load, variability, arterial stiffness, circadian pattern, among others. Likewise, it is a useful method to adjust drugs, apply chronotherapy and adequately know the profile of the hypertensive patient. Natriuretic peptide (BNP) is a hormone released in the ventricles and brain that increases in response to hemodynamic changes in pressure and/or volume. During the pregnancy of a hypertensive woman, pathophysiological changes occur in the cardiovascular system that cause variable changes. **Objective:** determine the relationship between the circadian pattern of blood pressure before and after week 20 of gestation and BNP levels in healthy pregnant women and those with chronic arterial hypertension. **Methods:** observational, analytical study, in a selected sample of pregnant healthy and chronic hypertensive women, between 16 and 42 years old.. Medical Clinic A of the Luis Razetti School, UCV. **Results:** In 93 selected pregnant women, 46 healthy and 47 chronic hypertensive, the variability did not have important changes, the load increased in the hypertensive group, the predominant circadian pattern in both groups was non-dipper systolic and dipper diastolic, after 20 weeks of gestation and BNP levels remained constant in the healthy women, but rose almost three times as high in the hypertensive group. When relating BNP to the pattern, it was observed that the greatest elevation occurred in hypertensive patients with non-dipper patterns. **Conclusion:** There is an association between the increase in BNP and the variation in the circadian pattern. In the group of healthy pregnant women, there is no increase in BNP, nor variation in the circadian pattern, while, in chronic hypertensive pregnant women, there is a significant increase in BNP in those with a non-dipper systolic/dipper diastolic pattern and non-dipper.

Introducción

Se estima que para el año 2025, cerca de 1,56 billones de personas (20 % del mundo) serán hipertensos. En diferentes países de Latinoamérica, la

prevalencia de hipertensión arterial varía entre 26 % a 42 %, representando el 13 % de las muertes. Venezuela no escapa de esta realidad siendo el segundo país de América Latina que posee la mayor prevalencia de hipertensos (25 %) con edades entre 25 y 64 años; seis de cada diez adultos venezolanos son hipertensos.^{1,4}

De acuerdo a datos ponderados del Estudio Venezolano de Salud Cardiometa bólica (EVES-CAM) hay una prevalencia de mujeres hipertensas entre los 20 y 35 años de 695.336, lo que representa un 11,8%. Cabe destacar que se trata de mujeres que se mantienen en edades fértiles con alta prevalencia de embarazo.⁴

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el embarazo, la HTA tiene una incidencia de 6 % a 8 %, en Latinoamérica un 10 % y en Venezuela del 5 % al 10 %, constituyendo una de las principales causas de morbilidad materna, particularmente en países subdesarrollados. La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE), es la complicación más común de la gestación. Esta patología tiene importantes implicaciones en la morbilidad materna-fetal y es la responsable de más de 200.000 muertes maternas alrededor del mundo.^{5,7}

El monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), es un método no cruento que ha contribuido a un mayor conocimiento de las variaciones diurnas y nocturnas de la presión arterial, por lo que su uso se ha incrementado durante el embarazo, ya que permite realizar diagnóstico precoz de trastornos hipertensivos.⁸ Adicionalmente permite evaluar el perfil del hipertenso, la efectividad del fármaco y aplicar cronoterapia. Facilita el diagnóstico de “ la hipertensión de bata blanca” y la hipertensión enmascarada.

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona que se libera en ventrículos y cerebro en respuesta al aumento de la presión y/o volumen ventricular. Es almacenado en la forma de pro-BNP y se divide en dos moléculas en el momento de su excreción: la porción N-terminal inactiva (NI-proBNP) y el BNP activo, constituyendo un

método excelente para la evaluación de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), el diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con hipertensión arterial y también se ha relacionado con diversos parámetros hemodinámicos como la presión telediastólica del VI.⁹

El sistema cardiovascular en el embarazo, experimenta notables cambios, al aumentar el útero de tamaño, ocasiona desplazamiento hacia arriba del diafragma, dando como resultado elevación y desplazamiento antero lateral del corazón, con modificación del eje; también presenta un aumento significativo del volumen minuto, resultando un mayor flujo a través de las cámaras cardíacas y las válvulas. Existe un aumento de 30 % a 50 % del volumen minuto, producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico, la mayor parte de este aumento, ocurre hacia la semana 10 de la gestación, debido a la primera oleada del trofoblasto, hay un aumento gradual hasta la semana 24, donde ya ha ocurrido la segunda invasión trofoblástica y posteriormente se evidencia una meseta hasta finalizar el embarazo, por lo tanto el aumento del volumen minuto es resultado de un aumento del volumen sistólico y la precarga.^{10,13}

Los estrógenos, la progesterona y las prostaglandinas producidos en la placenta, aumentan durante el embarazo y contribuyen a la vasodilatación. La caída resultante de la presión arterial media combinada con el aumento del volumen minuto y la falta de cambio de la presión venosa central produce disminución de la resistencia vascular periférica.^{11, 12}

Un porcentaje de pacientes desarrolla complicaciones durante el embarazo, siendo muy frecuente la hipertensión arterial. La incidencia, según la Organización Mundial para la Salud (OMS), para hipertensión en embarazadas es de 1 % al 5 %.⁵ En Venezuela en 1997 Serfati y cols.²⁶ evaluaron 1150 embarazadas de las cuales 20 % eran hipertensas crónicas. En 1998 Sukerman y cols.²⁷ evaluaron 872 embarazadas de las cuales el 40 % eran hipertensas crónicas.

La Sociedad Internacional para el estudio de la

Hipertensión en el embarazo (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) (ISSHP) plantea que se clasifica en: Hipertensión gestacional, Preeclampsia, Eclampsia, Preeclampsia superpuesta a HTA crónica, Síndrome de HELLP e Hipertensión crónica.

Existen algunos estudios que apoyan la importancia del uso del MAPA en embarazadas, como método de detección precoz de complicaciones hipertensivas del embarazo, y escasos estudios donde relacionan el valor del BNP en embarazadas sanas y con trastornos hipertensivos, por lo que podría ser interesante relacionar ambos parámetros en embarazadas sanas e hipertensas crónicas.

Herminda y cols. (en el año 2000 estudiaron a través del MAPA 14, los patrones de presión sanguínea durante 48 horas, en 124 embarazadas sanas, 55 hipertensas gestacionales y 23 preeclámpticas, observándose que el patrón circadiano se modificó en los 3 trimestres ($p < 0,001$). En las embarazadas con hipertensión gestacional y preeclampsia (PE) se observaron cambios en la presión sistólica y diastólica en el tercer trimestre ($p < 0,001$). Se concluye que los cambios del patrón circadiano de la presión arterial durante el embarazo permiten la identificación precoz de las complicaciones hipertensivas y por lo tanto intervención terapéutica y profiláctica.

Brown, y cols.¹⁵ en el 2001, estudiaron la prevalencia e importancia clínica de la hipertensión arterial nocturna en el embarazo, incluyeron 186 embarazadas con hipertensión arterial, de las cuales a 158 se les realizó monitoreo ambulatorio de la presión arterial, observando que el 40% tenía preeclampsia, 43% hipertensión gestacional y 17% hipertensión esencial. En los resultados obtenidos se observó que la hipertensión nocturna estaba presente en el 59 % de todas las embarazadas, siendo más común en el grupo de preeclámpticas (79 %) con una $p < 0,0001$. Otro parámetro estudiado fue el latido minuto donde se observa que la frecuencia cardíaca fue menor en hipertensas nocturnas ($p < 0,002$). Se concluye que las embarazadas hipertensas nocturnas pueden desarrollar insuficiencia renal, disfunción hepática, trombocitopenia y niños

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

con bajo peso al nacer.

Teng y cols.¹⁶ evaluaron la relación entre la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía doppler y el nivel plasmático del péptido natriurético cerebral (BNP) en 36 embarazadas con preeclampsia severa, 32 embarazadas sanas y 21 mujeres no embarazadas en edad fértil. La concentración plasmática de BNP de las mujeres embarazadas puede llegar a ser un excelente índice para predecir la función diastólica del ventrículo izquierdo, evidenciándose que la concentración de BNP de las embarazadas normales fue significativamente mayor que la de las no embarazadas en edad fértil, pero significativamente menor que la de los pacientes con hipertensión inducidas por el embarazo. Se encontraron correlaciones significativas entre las variables de la función diastólica ventricular izquierda y la concentración de BNP en embarazadas normales y en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo.

Herminda y cols.¹⁷ evaluaron 245 embarazadas sanas, 140 con hipertensión gestacional y 49 preeclámpticas, a través de la colocación de MAPA, donde analizaron la presión de pulso y obtuvieron como resultado que este era mayor en embarazos complicados en todos los trimestres ($p < 0,001$). La hipertensión gestacional y preeclampsia en el primer trimestre fue similar con una p de 0,158; mientras que en el segundo fue diferente, con $p = 0,010$ (1,4mmHg) y el tercer trimestre fue mayor $p < 0,001$ (1,8mmHg), en dicho estudio concluyen que la presión de pulso aporta mayor sensibilidad que las medidas clínicas para el diagnóstico de hipertensión en el embarazo.

Resnik y cols.¹⁹ estudió 118 embarazadas (desde el primer trimestre al término), incluyendo sanas, preeclámpticas leves y severas. Se obtuvo que la media de los niveles de BNP durante el primer, segundo y tercer trimestre eran de 18,4; 17,9 y 15,5 respectivamente con $p=0,76$. La mediana de BNP en embarazadas sanas, preeclampsia leve y severa fueron de 17,8; 21,1; y 101. Siendo el grupo de preeclampsia severa significativamente más alto que el grupo leve ($p=0,003$) y que el de embarazadas sanas ($p=0,001$). En embarazadas sanas los

valores de BNP son < 20 pg/ml y estables durante toda la gestación. En la preeclampsia severa los niveles de BNP están elevados, lo que probablemente refleje estrés ventricular.

En Venezuela, Zambrano y López²⁰ en 60 mujeres, divididas en 30 embarazadas y 30 en edad fértil no embarazadas estudiaron la variabilidad diurna y nocturna de la presión arterial a través del MAPA, observaron que embarazadas menores de 20 semanas se comportaban igual que las no embarazadas con un patrón dipper ($p= 0,05$) y en mayores de 20 semanas evidenciaron un cambio del patrón sistólico ($p= 0,017$), siendo éste un patrón non dipper. Concluye que las embarazadas presentan un cambio del patrón circadiano después de la semana 20 de gestación, mientras que la embarazadas con menos de 20 semanas se comportan igual que las mujeres en edad fértil no embarazadas.

Hameed y cols.²² obtuvieron los valores de BNP de 29 embarazadas sanas en cada trimestre del embarazo y puerperio y lo compararon con un grupo control de 25 mujeres no embarazadas. Obtuvieron un total de 116 valores de BNP durante el embarazo cuya mediana (y rango) fue 19 IC 95% (10-143) pg/ml frente a 10 IC 95% (10-37) pg/ml de las no embarazadas, observaron que el valor del BNP de las embarazadas fue aproximadamente 2 veces que el de las no embarazadas, evidenciándose diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,003$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de BNP medidos en las distintas etapas del embarazo: primer trimestre 20 (10-115) pg./ml en comparación con el segundo trimestre, 18 IC 95% (10-112) pg/ml ($p=0,8$), segundo trimestre 18 pg/ml frente a tercer trimestre 26 IC 95% (10-143) pg/ml ($p=0,06$) y el tercer trimestre 26 pg/ml frente al puerperio 18 IC 95% (10-62) pg/ml ($p=0,08$). Por lo que concluyeron que el embarazo se asocia con un aumento significativo, pero pequeño en los niveles de BNP en comparación con las mujeres no embarazadas.

Redman y cols.²³ analizaron 202 mujeres (124 con embarazos no complicados, 55 con hipertensión gestacional y 23 con preeclampsia) a través de

MAPA durante 48 horas. Observaron que las diferencias en el ritmo circadiano a través de la media ajustada entre los embarazos complicados y no complicados fue estadísticamente significativa en todos los trimestres ($p < 0,001$) y diferencia estadísticamente significativa en la amplitud circadiana (extensión del cambio diario), de la PA entre los embarazos sanos y complicados en todos los trimestres ($P < 0,004$). Los resultados indican características circadianas diferentes entre las mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión gestacional o PE. La diferencia entre estos dos grupos en la media circadiana fue estadísticamente significativa en el segundo trimestre para la PAS ($P = 0,022$) pero no para la PAD ($P = 0,986$). En el tercer trimestre, la diferencia en la media circadiana fue estadísticamente significativa para ambas variables ($p < 0,001$).

Hamaoui y cols.²⁴ estudiaron los niveles séricos de BNP en 503 embarazadas africanas e hispanas con diagnóstico o sospecha de hipertensión arterial, de las cuales 283 no cumplían criterios para hipertensión, 110 con hipertensión gestacional y 68 con preeclampsia, concluyeron que no hubo diferencia en los niveles de BNP entre las mujeres de origen hispano y de herencia africana en cada categoría y que los niveles de BNP fueron significativamente mayores en las mujeres en el grupo de pre eclámpicas tanto en africanas como en hispanas con valor predictivo negativo de 87 % y 96 % respectivamente. Los niveles séricos de BNP proporcionan información útil para la evaluación clínica y tratamiento en las pacientes embarazadas después de la semana 20 de gestación.

Szabó y cols.²⁵ compararon los niveles de BNP entre 40 pacientes con preeclampsia y 40 embarazadas sanas. El grupo de pacientes con preeclampsia lo subdividieron según la edad gestacional de aparición de la enfermedad, en 20 pacientes con preeclampsia de inicio temprano (EOP) y 20 con preeclampsia de inicio tardío (LOP), estableciendo como distinción entre temprana y tardía la semana 34 de gestación. Los resultados obtenidos en este estudio fue que los niveles de BNP fueron mayores en EOP [61,35 IC 95% (36,95-93,25) pg./ml] y LOP [32,4 IC 95% (19,15 a 39,2) pg/ml] que en

embarazadas sanas [10,05 IC 95% (6,08-16,03) pg/ml] (ambos $p < 0,001$). Además, EOP tenían niveles significativamente más altos de BNP en comparación con las pacientes con LOP ($p < 0,001$). En dicho estudio observaron que con un corte de BNP $< 24,5$ pg./ml obtuvieron un valor predictivo negativo del 85,1 % para excluir preeclampsia. También se evidenció una correlación inversamente proporcional entre el nivel plasmático de BNP y sodio en pacientes con EOP ($p < 0,05$) y las concentraciones de proteína total ($p < 0,05$). En el grupo de EOP, se observó una correlación directamente proporcional entre el nivel plasmático de BNP y el hematocrito ($p < 0,05$), de potasio en suero ($p < 0,05$), urea ($p < 0,05$) y proteinuria de 24 horas ($p < 0,05$). Por lo que concluyen que los niveles de BNP fueron significativamente mayores en EOP que en los pacientes LOP, el valor de corte $< 24,5$ pg./ml parece ser un indicador poderoso para excluir preeclampsia y que la cantidad de proteinuria y niveles de proteína total se correlaciona con la elevación de los niveles de BNP.

Objetivo General:

Determinar la relación entre el patrón circadiano de la presión arterial y los niveles de BNP mujeres sanas y con hipertensión arterial crónica en una muestra seleccionada.

Objetivos Específicos:

- 1) Determinar los patrones circadianos de la presión arterial media, sistólica y diastólica en embarazadas sanas e hipertensas, antes y después de la semana 20 de gestación.
- 2) Establecer la variabilidad de la presión arterial en embarazadas sanas e hipertensas con el uso del monitoreo ambulatorio de presión arterial.
- 3) Determinar la carga de la presión arterial en embarazadas sanas e hipertensas con el uso del monitoreo ambulatorio de presión arterial.
- 4) Relacionar los patrones de la presión arterial y BNP en embarazadas sanas y embarazadas hipertensas antes y después de la semana 20 de gestación.

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

Métodos:

Tipo de estudio:

Estudio observacional, analítico

Población y muestra:

La población comprende el total de embarazadas que han ingresado a la base de datos del Grupo de Investigación de la Cátedra de Clínica Médica A de la Escuela Luis Razetti de la Universidad Central de Venezuela, siendo una población total de 185 pacientes. La muestra fue calculada tomando en consideración un nivel de confianza del 95% con un margen de error de hasta 8%, obteniendo un mínimo necesario para el cálculo de la muestra de 84 individuos. Se obtuvo una muestra seleccionada de 93 pacientes embarazadas, sanas e hipertensas crónicas, con monitoreo de presión arterial antes y después de la semana de gestación a quien se le haya realizado control de BNP.

Criterios de inclusión:

- Embarazadas sanas.
- Embarazadas con hipertensión arterial crónica.
- Edades comprendidas entre los 16 – 45 años de edad.
- Con monitoreo ambulatorio de presión arterial antes y después de la semana 20 de gestación.
- Con medición de BNP durante la gestación.

Criterios de exclusión:

- Diabetes gestacional, diabetes pre gestacional, enfermedad hepática, tiroidea, renal, enfermedades hematológicas, reumatológicas, neoplásicas o inmunes.
- Índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo mayor de 35 kg.m⁻² y menor de 18 kg.m⁻²

Procedimientos y tratamiento estadístico

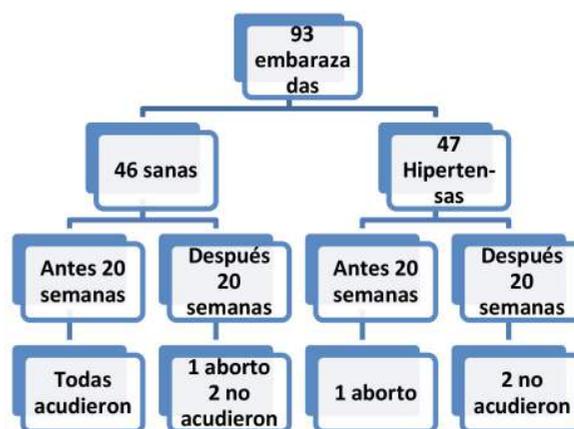
1. Revisión de datos del grupo Investigación: Historia clínica, registro de monitoreo de presión arterial
2. Se consideraron complicaciones aquellos casos donde se diagnosticó preeclampsia – eclampsia registrada en historia clínica

Se procesaron las variables nominales con frecuencias y porcentajes. Se calcularon las medias aritméticas con desviación estándar, así como prueba T de student. El análisis está basado en dos aspectos, un análisis intragrupal antes y después de las 20 semanas de gestación y otro análisis intergrupar entre embarazadas hipertensas crónicas y sanas. Se consideran diferencias significativas si el valor de alfa es menor de 0,05 ($p < 0,05$), tanto en el intragrupal como en el intergrupar.

Resultados

Se evaluaron 93 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de las cuales, 46 pertenecieron al grupo de embarazadas sanas con edad promedio de 33 años y 47 con edad promedio 38 años que pertenecieron al de embarazadas hipertensas crónicas. Del grupo de las sanas no fue posible realizar el seguimiento después de la semana 20, una por aborto de causa traumática a las 12 semanas y las otras dos porque no acudieron a las consultas sucesivas de control. En el grupo de las embarazadas con hipertensión arterial crónica, a solo una paciente se le pudo realizar BNP por aborto a las 6 semanas, dos pacientes no acudieron a las 2 últimas evaluaciones después de la semana 20. Gráfico 1 Los resultados de la aplicación de la

Gráfico 1. Pacientes embarazadas sanas e hipertensas.



prueba T, indicaron que los dos grupos estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad ($P = 0,224$), IMC ($p = 0,499$), ocupación ($p = 0,500$), gestas ($p = 1,000$),

paras ($p = 0,618$), parejas sexuales ($p = 0,656$), tabaco ($p = 1,000$) y drogas ($p = 1,000$). Se evidencia diferencia estadísticamente significativa en el grupo de las hipertensas crónicas 38,1 % y antecedente familiar de madre preecláptica 33,3 %, con una $p = 0,002$ y $0,037$ respectivamente. Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra según grupos.

Grupos	Con HTA		Sin HTA		p
N	47		46		-
Edad (años)	38 ± 3		33 ± 5		0,224
IMC (Kg.m-2)	28,2 ± 3,2		28,6 ± 2,9		0,449
Ocupaciones n (%)					0,5
Profesional	19	-40,7	20	-43,4	
No profesional	28	-59,57	26	-56,52	
Gestas n (%)					1
Primigestas	17	-36,17	17	-36,95	
Multigestas	30	-63,8	29	-63,04	
Paras n (%)					0,618
Nulíparas	23	-50	25	-59,5	
Primíparas	16	-35,7	13	-26,2	
Múltiparas	8	-14,3	8	-14,3	
Antecedente de PEE n (%)	16	-38,1	3	-7,1	0,002
Madre PEE n (%)	14	-33,3	5	-11,9	0,037
Número de parejas sexuales n (%)					0,656
Una	7	-14,8	6	-13,04	
Dos	20	-42,5	23	-50	
Más de dos	20	-42,5	17	-36	
Tabaco n (%)	1	-2,12	0	0	n/a
Drogas n (%)	1	-2,12	0	0	1

En el análisis de los datos obtenidos posterior a la realización de monitoreo ambulatorio de presión arterial, se observaron las cifras promedio de la presión arterial en vigilia antes y después de la semana 20 de gestación según los grupos de estudios. Tabla 2

Al comparar los grupos de embarazadas sanas e hipertensas, observamos que las PAS, PAD y PAM, antes y después de la semana 20 de gestación son diferentes estadísticamente.

En el análisis de los datos obtenidos posterior a la realización de monitoreo ambulatorio de presión

arterial, se observan las cifras promedio de la presión arterial durante el sueño, antes y después de la semana 20 de gestación según los grupos de estudio. (Tabla 3).

En la evaluación intragrupal (antes y después de las 20 semanas), se evidencia una diferencia significativa entre las presiones arteriales sistólicas. Igualmente, al comparar los grupos de embarazadas sanas e hipertensas, observamos que las PAS, PAD y PAM, antes y después de la semana 20 de gestación son diferentes estadísticamente.

Analizando la variabilidad global entre los dos grupos estudiados, se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa de este parámetro antes y después de la semana 20 de gestación. Tabla 4

Al evaluar la carga global antes y después de la semana 20 de gestación, se observa que el grupo de hipertensas, se caracteriza por tener una carga mayor después de la semana 20 de gestación con una $p < 0,001$, mientras que en el grupo de embarazadas sanas no tienen diferencia

significativa de la carga global antes y después de la semana 20 de gestación ($p = 0,798$). (Tabla 5)

Evaluando el patrón circadiano de presión arterial se observa que, en ambos grupos antes de la semana 20 de gestación, prevalece el patrón dipper sistólico y dipper diastólico ($p = 0,003$), siendo la frecuencia de 58,6 % en las embarazadas hipertensas y 82,6 % en las embarazadas sanas. Mientras que el patrón circadiano más común, después de la semana 20 de gestación para los dos grupos, es non dipper sistólico y dipper diastólico ($p = 0,002$), con una frecuencia de 65,9 % en el grupo con HTA y 90,6 % en las sanas. Es interesante señalar que, en

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

Tabla 2. Variación de la presión arterial en vigilia antes y después de las 20 semanas de gestación según grupos.

VARIABLES DIURNAS	Antes de la semana 20	Después de la semana 20	p
PAS (mmHg)			
Con HTA	122 ± 8	127 ± 11	0,014
Sin HTA	113 ± 10	113 ± 9	0,989
PAD (mmHg)			
Con HTA	73 ± 10	76 ± 13	0,023
Sin HTA	67 ± 8	69 ± 8	0,272
PAM (mmHg)			
Con HTA	103 ± 19	106 ± 10	0,231
Sin HTA	82 ± 8	83 ± 8	0,387

Comparación intergrupala (embarazadas sanas Vs hipertensas crónicas):

Antes de las 20 semanas: Después de las 20 semanas:

PAS: p = <0,001 PAS: p = <0,001

PAD: p = 0,038 PAD: p = 0,003

PAM: p = <0,001 PAM: p = <0,001

Tabla 3. Variación de la presión arterial durante el sueño antes y después de las 20 semanas de gestación según grupos.

VARIABLES	Antes de la semana 20	Después de la semana 20	P
PAS (mmHg)			
Con HTA	105 ± 8	123 ± 11	<0,001
Sin HTA	97 ± 8	108 ± 10	<0,001
PAD (mmHg)			
Con HTA	61 ± 8	66 ± 12	0,01
Sin HTA	54 ± 6	54 ± 7	0,794
PAM (mmHg)			
Con HTA	90 ± 8	105 ± 11	<0,001
Sin HTA	69 ± 6	73 ± 7	0,003

Comparación intergrupala (embarazadas sanas Vs hipertensas crónicas):

PAS p = < 0,001 PAS: p = < 0,001

PAD: p = < 0,001 PAD: p = < 0,001

PAM: p = < 0,001 PAM: p = < 0,001

Tabla 4. Cambios de la variabilidad global antes y después de las 20 semanas de gestación según grupos.

VARIABLES	Antes de la semana 20	Después de la semana 20	p
Variabilidad global (DE)			
Con HTA	10 ± 2	12 ± 7	0,807
Sin HTA	10 ± 2	11 ± 5	0,966

Tabla 5. Variación de la carga global antes y después de las 20 semanas de gestación según grupos.

VARIABLES	Antes de la semana 20	Después de la semana 20	p
Carga global (mmHg)			
Con HTA	6 ± 5	16 ± 12	< 0,001
Sin HTA	5 ± 2	6 ± 2	0,798

ambos grupos, la mayoría de las pacientes cambiaron su patrón después de la semana 20 de gestación a non dipper sistólico; sin embargo, sólo en el grupo de las hipertensas crónicas, se observó una frecuencia de 15,9% de pacientes que se mantuvieron con patrón dipper sistólico durante todo el embarazo, sin realizar la adaptación o cambio circadiano en la segunda mitad del embarazo. (Tabla 6, Grafico 1 y 2)

Con respecto a los niveles de BNP, en el grupo de embarazadas hipertensas, se evidencia un aumento significativo antes y después de la semana 20 de gestación (p < 0,001). Mientras que en las embarazadas sanas no hay diferencia del valor de BNP antes y después de la semana 20 de gestación (p = 0,176). Incluso, al hacer comparación intra-grupal, entre el BNP de las embarazadas hipertensas, se obtienen valores más altos antes y después de la semana 20 de gestación. (Gráfico 3)

Al comparar el patrón circadiano de presión arterial, con los niveles de BNP en el grupo de embarazadas sanas, se observa que no hay cambios significativos antes y después de la semana 20 de gestación (p = 0,418). (Tabla 7)

Tabla 6. Patrón circadiano antes y después de las 20 semanas de gestación según los grupos.

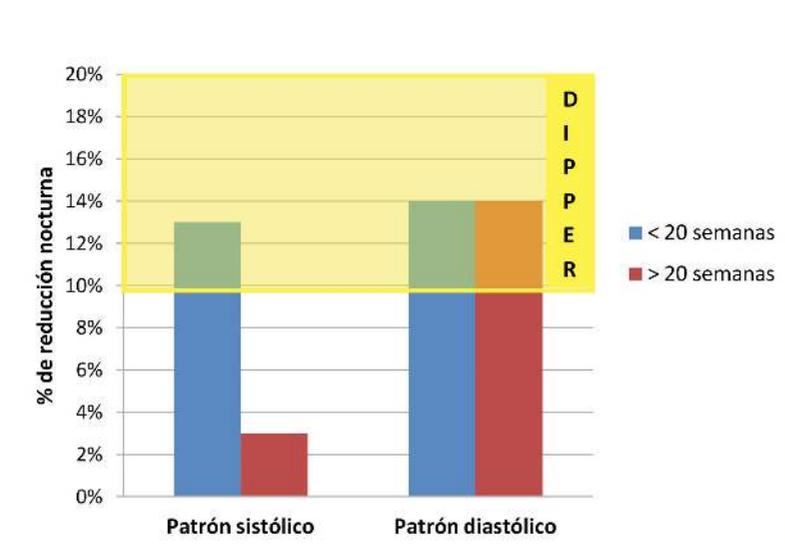
Patrón circadiano	Antes de la 20 semana		Después de la 20 semana	
	Con HTA	Sin HTA	Con HTA	Sin HTA
Dipper sistólico y dipper diastólico n (%)	27 (58,6)	38 (82,6)	7 (15,9)	0 (0)
Dipper sistólico y non dipper diastólico n (%)	11 (23,9)	1 (2,17)	0 (0)	0 (0)
Non dipper sistólico y dipper diastólico n (%)	5 (10,8)	4 (8,69)	29 (65,9)	39 (90,6)
Non dipper sistólico y non dipper diastólico n (%)	3 (6,52)	3 (6,52)	8 (18,18)	4 (9,3)

hipertensas crónicas que no tuvieron preeclampsia sobre-agregada ($p < 0,001$). (Tabla 9).

Discusión

Se evidencia que el patrón circadiano en embarazadas sanas, antes de las 20 semanas de gestación, es dipper (tanto sistólico, como diastólico); pero luego de las 20 semanas de gestación, predomina el patrón non dipper sistólico y dipper diastólico.

Gráfico 1. Reducción nocturna de la presión sistólica y diastólica antes y después de las 20 semanas de gestación en embarazadas sanas.



Esto resultados coinciden con los reportados en Venezuela, por Zambrano y López.²⁰ Este patrón circadiano se repite para el caso de las embarazadas con hipertensión crónica, donde predominó el patrón non dipper sistólico, luego de la segunda mitad del embarazo. Así mismo, en el grupo de las hipertensas, se presentaron pacientes que durante todo el embarazo se mantuvieron con patrón dipper tanto sistólico como diastólico, sin realizar ningún cambio de patrón, y hubo un porcentaje que luego de la semana 20 de gestación presentaron patrón non dipper sistólico y non dipper diastólico. Probablemente, en ambos casos, se trate de pacientes con respuestas hemodinámicas adaptivas fisiológicas deficientes, que podrían tener más susceptibilidad a complicaciones cardiovasculares.

Se evidencia que, al comparar el patrón circadiano de presión arterial con el BNP en el grupo de embarazadas hipertensas crónicas, hay aumento significativo en aquellas con patrón non dipper sistólico/dipper diastólico y non dipper sistólico y non dipper diastólico ($p = 0,02$). (Tabla 8)

Se observó, entre el grupo de las embarazadas hipertensas crónicas, que en el subgrupo de pacientes que presentó preeclampsia, se alcanzaron los niveles más elevados de BNP, comparadas con las

El hecho de ser non dipper sistólico, después de las 20 semanas de gestación, que fue el hallazgo más común en ambos grupos, probablemente debido a mecanismos hemodinámicos compensatorios, para mantener constante el flujo sanguíneo placentario. Redman y cols.²³ observaron que en embarazos con complicaciones como hipertensión gestacional y/o preeclampsia, presentaban modificaciones importantes en el

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

Gráfico 2. Reducción nocturna de la presión sistólica y diastólica antes y después de las 20 semanas de gestación en embarazadas hipertensas crónicas

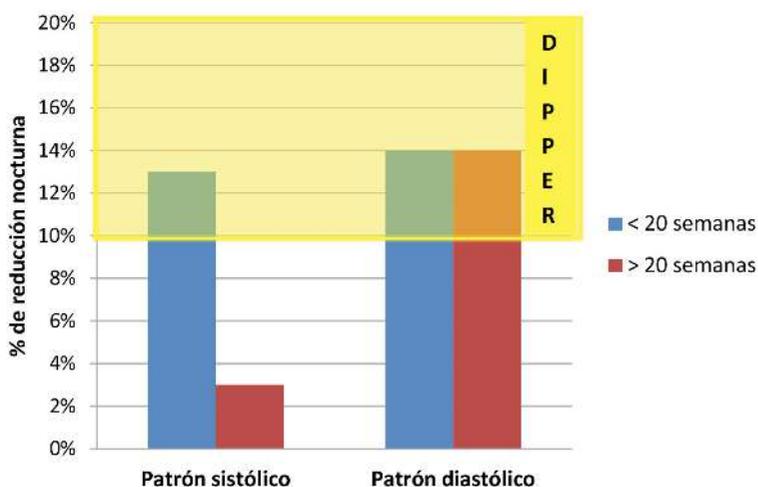
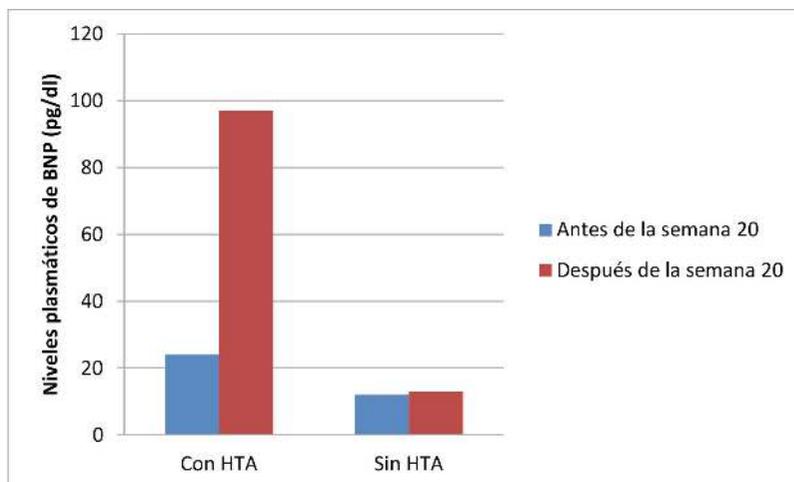


Gráfico 3. Variación del BNP antes y después de las 20 semanas según los grupos



patrón circadiano durante el segundo y tercer trimestre.

En la población general, es bien conocido que las modificaciones de los patrones nocturnos, con menor caída o dip nocturno, tienen mayor riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, sobre todo eventos isquémicos cerebrovasculares y cardiovasculares.⁸ Como dato curioso resalta que, las embarazadas hipertensas crónicas que se complicaron con preeclampsia, presentaron patrón non

dipper sistólico y non dipper diastólico.

Los parámetros como edad, número de gestas y ocupación no parecen influir en el patrón circadiano normal. Analizando las características generales de la población observamos que de las 46 embarazadas sanas (35,71%), 17 eran primigestas (36,95%), y 29 tenían cuatro o más gestas lo que representa un 63,04%. Las hipertensas primigestas también eran 17 (36,17%) y 30 multigestas (63,8%), evidenciándose características similares en ambos grupos, por lo que no se puede establecer relación con los resultados del estudio. En relación a la ocupación, no se encontró asociación con el cambio de patrón circadiano; pues de las pacientes con horario laboral nocturno,⁹ eran embarazadas sanas y 5 con hipertensión crónica, a pesar de que se conoce que el número de horas de sueño influye en el ritmo circadiano y es un factor de riesgo cardiovascular.

Aunque la variabilidad se ha relacionado con los cambios del remodelado del ventrículo izquierdo,⁸ en nuestros resultados no tuvo importancia, pues tanto en el grupo de embarazadas sanas e incluso en las hipertensas crónicas, durante todo el embarazo, se mantiene constante.

El péptido natriurético cerebral, es una hormona que se encuentra en los ventrículos, que aumenta su producción debido a los cambios de volumen y presión dentro de las cavidades cardíacas. Teng y cols.¹⁶ evaluaron a embarazadas sanas, preeclámpticas y mujeres no embarazadas y concluyen que el BNP fue mayor en las embarazadas, pero más aun en el grupo de las preeclámpticas. Por otro parte Resnik y cols. estudiaron los niveles de BNP durante el embarazo en sanas y con PE evidenciándose que, en las sanas, el BNP se mantiene durante

Tabla 7. Patrón circadiano y niveles de BNP en embarazadas sanas.

Patrón Circadiano	Embarazadas sanas	
	Antes de la semana 20 BNP (pg/dL)	Después de la semana 20 BNP (pg/dL)
Dipper sistólico y dipper diastólico X ± DE	10,5 ± 2,1	-
Dipper sistólico y non dipper diastólico X ± DE	-	-
Non dipper sistólico y dipper diastólico X ± DE	24,5 ± 13,2	10,9 ± 4
Non dipper sistólico y non dipper diastólico X ± DE	10,0 ± 2,5	41,9 ± 18,7

Tabla 8. Patrón circadiano y niveles de BNP en embarazadas hipertensas

Patrón Circadiano	Embarazadas Hipertensas	
	Antes de la semana 20 BNP (pg/dL)	Después de la semana 20 BNP (pg/dL)
Dipper sistólico y dipper diastólico X ± DE	24,2 ± 11,8	27,4 ± 12,2
Dipper sistólico y non dipper diastólico X ± DE	23,4 ± 13,9	-
Non dipper sistólico y dipper diastólico X ± DE	24,2 ± 4,3	75,3 ± 54,5
Non dipper sistólico y non dipper diastólico X ± DE	31,0 ± 7,1	209,0 ± 70,9

el embarazo y los valores son < de 20 pg/dl, mientras que el grupo de la PE elevaron los niveles 2 veces su valor inicial, lo que probablemente puede reflejar estrés ventricular.

Esta tendencia se repite en nuestros resultados, pues se observa que las embarazadas hipertensas tienen aumento significativo del BNP después de

Tabla 9. Relación entre las embarazadas hipertensas que hicieron preeclampsia y los niveles de BNP

Preeclampsia	Antes de las 20 semanas BNP (pg/dL)	Después de las 20 semanas BNP (pg/dL)
Si (X ± DE)	27,8 ± 14,2	212,2 ± 55,8
No (X ± DE)	23,1 ± 10,2	53,3 ± 35,3

la semana 20 de gestación, mientras que en las embarazadas sanas no se evidencia aumento significativo de este parámetro durante el embarazo. Los valores de BNP en las primeras 20 semanas de gestación en las sanas fue de 11,4 ± 8,3 pg/dL. Después de las 20 semanas de gestación el valor fue de 13,2 ± 9,1 pg/dL. Las hipertensas crónicas tuvieron un BNP inicial de 23,7 ± 11,8 pg/dL que luego se modificó a 97,2 ± 80,3. Este hallazgo se puede deber a la mayor carga de volumen y presión que está sometido el corazón de una paciente hipertensa embarazada.

Al relacionar los valores de BNP y el patrón circadiano de cada grupo, se puede observar que la elevación del BNP ocurrió en aquellas pacientes hipertensas con patrones non dipper sistólico/dipper diastólico y fue aún mayor en aquellas con patrón non dipper sistólico/non dipper diastólico, ya que alcanzaron valores de BNP por encima de 270 pg/d, hasta 7 veces por encima de su valor inicial. Es importante resaltar que todas las pacientes que se complicaron con preeclampsia eran hipertensas crónicas, con antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores y/o con madres con preeclampsia. Además, la mayoría modificó su patrón circadiano a non dipper sistólico/ non dipper diastólico con llamativas elevaciones de BNP.

Conclusiones

Existen diferentes patrones circadianos de presión arterial en el perfil de la embarazada, que puede determinarse a través del uso de MAPA. Se observa que, tanto en el grupo de las embarazadas sanas como en el de las hipertensas crónicas, presentan un patrón dipper sistólico y dipper diastólico antes de la semana 20 de gestación. Posteriormente, después de la

PATRÓN CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CON MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL, Y SU ASOCIACIÓN CON EL PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL EN EL EMBARAZO.

semana 20 de gestación, se evidencia un cambio de patrón circadiano para ambos grupos, convirtiéndose en patrón non dipper sistólico y manteniéndose como dipper diastólico.

Existen otros parámetros importantes a evaluar a través del MAPA como son la variabilidad y la carga. Con respecto a la variabilidad, no se evidenciaron diferencias significativamente estadísticas antes ni después de la semana 20 de gestación, en ninguno de los grupos de estudio. La carga global en el grupo de embarazadas sanas no tiene modificación antes ni después de la semana 20 de gestación, mientras que las embarazadas hipertensas crónicas después de la semana 20 de gestación, resultaron con cargas intermedias, parámetro que tiene importancia clínica en pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica.

Los niveles de BNP en el grupo de embarazadas sanas se mantuvo sin modificaciones importantes antes y después de la semana 20 de gestación, a pesar de los cambios fisiológicos hemodinámicos que se presentan en el embarazo. Mientras que en grupo de embarazadas hipertensas, después de la semana 20 de gestación, aumenta más de 3 veces su valor.

Hay asociación entre el aumento de los niveles de BNP y la modificación del patrón circadiano. En el grupo de embarazadas sanas, no hay aumento del BNP, ni variación del patrón circadiano, mientras que, en embarazadas hipertensas crónicas, hay aumento significativo del BNP, sobre todo en aquellas que presentan patrón non dipper sistólico/dipper diastólico y aún más acentuado en el patrón non dipper sistólico/ non dipper diastólico.

En vista de los resultados puede considerarse el MAPA como método útil y eficiente para el seguimiento de la hipertensión arterial durante el embarazo, pues resulta ser un método seguro, fácil de aplicar, económico, considerándolo un método de alto valor. La medición sérica del BNP, podría ser otro marcador útil a considerar en el seguimiento de la embarazada de alto riesgo cardiovascular. Sería de interés, adicionalmente, evaluar el uso de estas herramientas, complementando otros méto-

dos bioquímicos y mediciones ecográficas doppler especiales, de uso frecuente en obstetricia, para diagnóstico precoz y seguimiento de trastornos hipertensivos en el embarazo.

Referencias

1. Burlando G, Sánchez R, Ramos F, Mogensen C, Zanchetti A. On behalf of the Latin American Experts Group. Latin American consensus on diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 2004; 22:2229-2241.
2. Lawes C, Vander S, Rodgers A. For the International Society of Hypertension. Global burden of blood pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008; 371:1513-1518.
3. Ramiro A, Sánchez M, Ayala H. et al. Guías latinoamericanas de hipertensión Arterial. *Rev. Chil. Cardiol.* 2010; 29: 117-144
4. Marulanda M, Duran, M, Ugel E, Nieto R, et al Estudio venezolano de salud Cardiometabolica (EVESCAM), Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Venezuela, Prevalencia de Hipertensos venezolanos, Resultados, 2018
5. Organización Mundial de la Salud 2003. Informe sobre la salud en el mundo, disponible en <http://who.int/who/2003/en/chapter2-es.pdf>
6. Fernández, R. Gómez, H. Guía y recomendaciones para el manejo de la hipertensión arterial en el instituto de investigaciones cardiológicas, facultad de medicina. UBA. 2004
7. Pascuzzo C, Lobo E, Lugo N, Maradei-I, Gavidia R, Pascuzzo M. Relación del asma y la hipertensión inducida en el embarazo. *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* vol. 66:2 Caracas Jun. 2006
8. Hernández R, López J, Octavio J.II Norma Venezolana para el Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial y Auto Medición de Presión Arterial. 2010. Caracas Venezuela.
9. De la Serna F. Péptidos natriuréticos, adrenomedulina y vasopresina. Cap 5: 85-91. 2009
10. Guariglia, D. Hipertensión en el embarazo: Preeclampsia, eclampsia y otros estados hipertensivos. Editorial tribuna. 2006
11. Guariglia, D. Zighenboim, I. (2000). Clínica obstétrica. Caracas.
12. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102(1):181-191
13. Peña H, Camacho M, Escobedo F. Velocimetría Doppler de las arterias uterinas en el embarazo. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2008;13(4):177-80
14. Hermida R, Ayala D. Circadian blood pressure variability in normotensive pregnant women as a function of parity, maternal age, and stage of gestation. *Chrono biol Int.* 2005;22(2):321-41
15. Brown M, Davis G, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens.* 2001 Aug;19(8):1437-44
16. Teng Y, Tang X, Lin Q, Wu Y, Song X. Relationship between left ventricular diastolic function and plasma brain natriuretic peptide concentration during severe pregnancy induced hypertension syndrome. *Zhonghua Yi XueZaZhi.* 2003;25:662-5
17. Brown M, McHugh L, Mangos G, Davis G. Automated self-initiated blood pressure or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy *BJOG.* 2004 Jan;111(1):38-41
18. Resnik J, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):450-4
19. Kale, A, Kale, E, Yalinkaya, A, Akdeniz, N, Canoruç N. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. Disponible en: *J Perinat Med.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843261>. Turquía. 2005.
20. Zambrano S, López C. Variabilidad diurna y nocturna de la

- presión arterial en embarazadas sanas y mujeres en edad reproductiva a través del monitoreo ambulatorio de presión arterial. *Med. Interna*. 2010; 26 (1): 28 -38
21. Hameed A, Chan, K, Ghamsary, M, Elkayam, U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455566> *Clin Cardiol*. Estados Unidos. 2009
 22. Borghi C, Cicero AF, Degli Esposti D, Immordino V, Bacchelli S, Rizzo N, et al.. Hemodynamic and neurohumoral profile in patients with different types of hypertension in pregnancy. *Intern Emerg Med* 2011; 227-34
 23. Redman C et al. Características del ritmo circadiano de la presión arterial en embarazadas. *Heart*. 2011;13(2) 45-51
 24. Hamaoui A, Mercado R. Evaluation of B-type natriuretic peptide levels in singleton hypertensive minority woman. *J Reprod Med* 2012; 57:39-42.
 25. Szabó G, Molvarec A, Nagy B, Rigó J. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979127> *Clin Chem Lab Med*. 2013
 26. Serfati M, weibezhan H. Embarazo múltiple en la unidad de hipertensión inducida en el embarazo. *Rev Obst Ginecol Venezuela* 1997;57;7:223-237.
 27. Sukerman E, Aragonés A, Becerra F. Perfil epidemiológico para la hipertensión en el embarazo. *Rev Obst Ginecol Venezuela*. 1998;58;1:5-11.
 28. Okhubo T, Hozawa A et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with or without high 24 hours blood pressure. *The Ohasama Study Hypertension* 2002;20;2183-2189
 29. Vendecchia P, Schallaci G, et al. Ambulatory pulse pressure a patent prediction of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32:983-8
 30. Pendino J, Péptidos natriuréticos *Fisiología aplicada a la práctica clínica*. Disponible en *Clínica-UNR.org* www.clinica-unr.org. República Argentina 2006
 31. Gamboa R, Vivas P. Los péptidos natriuréticos y su efecto cardiovascular. *Revista Peruana de Cardiología*. Vol. 28 N 1. 2002
 32. Selvais P, Robert A, Ahn S, van Linden F, Ketelslegers J, Pouler H. Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(3): 201-207.