



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Relevancia clínica del patrón circadiano de descenso en la hipertensión arterial

Morales Carrasco, Alex Patricio; Arrobo Aguirre, Johana; Bravo Bohórquez, Germán; Castillo Apolo, Lorena; Altamirano Escudero, Michelle; Morales Garaicoa, María; Ochoa De la Vera, Andrea; Orellana Quezada, Patricio

Relevancia clínica del patrón circadiano de descenso en la hipertensión arterial

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 39, núm. 2, 2020

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969799006>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068339>

Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Relevancia clínica del patrón circadiano de descenso en la hipertensión arterial

Clinical relevance of circadian dipping patterns in hypertension

Alex Patricio Morales Carrasco
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
tony2803@hotmail.es

 <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4068339>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969799006>

Johana Arrobo Aguirre
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
arroboj4@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7224-6240>

Germán Bravo Bohórquez
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
german_giova@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4945-3882>

Lorena Castillo Apolo
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
lore_estef19@hotmail.es

 <https://orcid.org/0000-0003-0405-347>


Michelle Altamirano Escudero
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
altami@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5720-0925>

María Morales Garaicoa
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
maytemorales88@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3953-6382>

Andrea Ochoa De la Vera
Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
Salud Social., Ecuador
andrea.ochoa.delavera@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0724-3211>

NOTAS DE AUTOR

tony2803@hotmail.es

Patricio Orellana Quezada
 Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y
 Salud Social., Ecuador
 pancho_a12@hotmail.com
 <https://orcid.org/0000-0002-8149-3200>

Recepción: 07 Febrero 2020
 Aprobación: 02 Marzo 2020

RESUMEN:

En años recientes, la cronobiología ha ocupado un sitio cada vez más significativo en la medicina moderna, siendo reconocida como un modificador relevante en el curso, diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades médicas, entre las cuales se encuentra la hipertensión arterial (HTA). El efecto de los ritmos circadianos en la fisiología de la presión arterial (PA) ha sido ampliamente estudiado, con la suma de distintos factores neurohumorales dictando una tendencia normal hacia un descenso en la PA durante la noche. La pérdida de este patrón podría derivar en peores resultados clínicos. Con base en estos planteamientos, se ha propuesto el concepto de patrones dippers vs non-dippers (PD vs PND; aquellos con este descenso nocturno vs aquellos sin el mismo), con el objetivo de clasificar a los pacientes para su abordaje terapéutico, según el comportamiento de su PA durante la noche. Existen numerosas diferencias entre los pacientes con PD y PND en términos de sus perfiles de riesgo cardiovascular, severidad de la HTA, lesión de los órganos diana y frecuencia de complicaciones a largo plazo. Por lo tanto, la categorización de los pacientes según sus patrones circadianos de PA es un prospecto atractivo para la guía del tratamiento y pronóstico en la práctica clínica. La investigación actual ha hecho hincapié en la optimización del manejo de los pacientes con HTA mediante esta y otras herramientas, a la luz del avasallante impacto epidemiológico de esta enfermedad. Por lo tanto, en esta revisión se discuten aspectos clínicos clave en la comprensión de los patrones circadianos de PA, y los PD y PND.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión arterial, cronobiología, ritmos circadianos, dippers, non-dippers..

ABSTRACT:

In recent years, chronobiology has occupied an increasingly more significant place in modern medicine, being recognized as a relevant modifier of the course, diagnosis, and treatment of numerous medical disorders, including hypertension (HTN). The effect of circadian rhythms in the physiology of blood pressure (BP) has been widely studied, with the sum of different neurohumoral factors dictating a normal tendency towards a decrease in BP during the night. The loss of this pattern could lead to worse clinical outcomes. Based on these premises, the concepts of dipper vs non-dipper patterns (DP vs NDP) have been introduced, referring to those with the nighttime decrease vs those without it. Numerous differences exist between patients with DP and NDP regarding their cardiovascular risk profiles, HTN severity, target organ injury, and frequency of long-term complications. Therefore, categorization of patients by their BP circadian rhythms is an attractive prospect for guiding treatment and prognosis in clinical practice. Current research has emphasized optimization of the management of hypertensive patients through this and other tools, due to the overwhelming epidemiological impact of this disease. Thus, this review discusses key clinical aspects for understanding circadian BP rhythms, as well as DP and NDP.

KEYWORDS: Hypertension, chronobiology, circadian rhythms, dippers, non-dippers..

INTRODUCCIÓN

En años recientes, la cronobiología ha ocupado un sitio cada vez más significativo en la medicina moderna, siendo reconocida como un modificador relevante en el curso, diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades médicas. Esto se desprende del rol pleno y profundo que juegan los ritmos circadianos en la modulación de todas las funciones fisiológicas¹. En efecto, la actividad de todos los sistemas orgánicos del organismo humano—y desde una perspectiva integral, de todos los seres vivos—es regulada en ciclos de 24 horas, que en condiciones naturales están alineados con un ciclo de 24 horas de día/noche o luz/oscuridad². Las disrupciones en esta modulación parecen tener implicaciones de importancia clínica en el abordaje de varias entidades nosológicas, entre las cuales se encuentra la hipertensión arterial (HTA)³.

El efecto de los ritmos circadianos en la fisiología de la presión arterial (PA) ha sido ampliamente reconocido y profundamente investigado. Distintos factores neurohumorales que dictan la PA siguen

patrones de 24 horas distinguidos, incluyendo el tono simpático central, la conducción, contracción y cronotropismo cardíaco, la secreción y actividad de mediadores vasoactivos, el equilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y varias dimensiones del funcionamiento renal⁴. La suma de estos elementos es la tendencia normal hacia un descenso natural en la PA durante la noche. La pérdida de este patrón podría derivar en peores resultados clínicos⁵. Con base en estos planteamientos, se ha propuesto el concepto de patrones *dippers* vs *non-dippers* (PD vs PND; aquellos con este descenso nocturno vs aquellos sin el mismo), con el objetivo de clasificar a los pacientes para su abordaje terapéutico, según el comportamiento de su PA durante la noche⁶.

La investigación actual ha hecho hincapié en la optimización del manejo de los pacientes con HTA mediante esta y otras herramientas, a la luz del avasallante impacto epidemiológico de esta enfermedad. La HTA tiene una prevalencia muy elevada en la población adulta a nivel mundial, correspondiendo a un alrededor de 31,1%⁷. Además, la HTA es uno de los factores de riesgo de mayor peso para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la cual actualmente lidera las estimaciones globales de morbilidad y mortalidad⁸⁻¹⁶. Como resultado, la HTA se traduce en costos exorbitantes para los sistemas de salud pública y un deterioro notorio de la calidad de vida de los pacientes¹⁷. Por lo tanto, en esta revisión se discuten aspectos clínicos clave en la comprensión de los patrones circadianos de PA, y los PD y PND.

EPIDEMIOLOGÍA E IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL PERFIL *NON-DIPPER*

El concepto de PND surgió de las observaciones pioneras de O'Brien publicadas hacia el final de la década de los ochentas. Actualmente, se considera normal un descenso de >10% en la PA sistólica y diastólica en comparación con las mediciones diurnas, correspondiendo al perfil de PD; mientras que un descenso nocturno <10% en estos parámetros corresponde al de PND. Finalmente, se define como descenso en reversa (*reverse dippers*; PRD) al incremento paradójico de la PA durante la noche.. El valor de la evaluación de estos patrones deriva de las ventajas de la determinación continua de los valores de PA basal en comparación con la determinación aislada en la consulta, que suele ser la modalidad más utilizada en la práctica. Se ha observado que la segunda alternativa puede sobreestimar el diagnóstico de HTA en comparación con la monitorización ambulatoria de la PA por 24 horas (MAPA)¹⁸. Por el contrario, la evaluación específica de la PA nocturna ofrece un mejor reflejo de la PA basal, y por lo tanto del verdadero estado de la PA en cada individuo. La determinación de la PA en la consulta puede ser distorsionada por errores aleatorios y sistemáticos, y la respuesta de alerta de los pacientes a un espectro extenso de variables ambientales, ocasionalmente conllevando a la denominada "hipertensión de la bata blanca"¹⁹. En comparación con la MAPA, la medición de la PA en la consulta ha retornado una sensibilidad y especificidad de 74,6% para cada una, ambas¹⁸.

Se ha sugerido que el PND es un marcador útil de severidad de la HTA, puesto a que tiende a asociarse con mayores complicaciones, y uso más intenso de medicación antihipertensiva para lograr el control. En este sentido, la valoración de la PA nocturna podría ofrecer información adicional invaluable en relación al pronóstico, en comparación con la PA diurna²⁰. Es interesante resaltar que, incluso en sujetos normotensos, el PND se ha asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y otras complicaciones²¹. Alteraciones como la hipertrofia ventricular izquierda, el engrosamiento de la íntima-media carotídea, la microalbuminuria y la resistencia a la insulina tienden a ser más frecuentes en la población con PND; al igual que la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad coronaria²².

El PND también se ha asociado con varias alteraciones inmunometabólicas sistémicas. En esta población tienden a ser mayores los niveles circulantes de marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva, así como de marcadores de estrés oxidativo, como la dimetil-arginina. Esto es esencial, en tanto el estrés oxidativo y la inflamación crónica son fenómenos fundamentales en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular²³. Los sujetos con PND también suelen exhibir algunas anomalías hematológicas, como mayor distribución del ancho de los eritrocitos, que se ha asociado con eventos cardiovasculares adversos, y el volumen plaquetario

medio, un factor determinante de la activación plaquetaria²⁴. El PND también se ha vinculado con mayor excreción renal de sodio durante la noche. En este escenario, la persistencia de la PA diurna la noche podría deberse a una potenciación de la natriuresis por presión, puesto que se ha observado que el involucramiento del tono autonómico parece ser relativamente menor. En este sentido, se ha observado que los sujetos con trastornos disautonómicos tienden a preservar PA normal durante la noche²⁵. Finalmente, el PND también se ha encontrado con mayor frecuencia en los individuos de edad avanzada, aquellos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus, y aquellos con patología renal o cardiovascular manifiesta²⁶.

En relación a los resultados cardiovasculares a largo plazo, la evidencia disponible a partir de investigaciones longitudinales indica un peor pronóstico para los pacientes con PND en comparación con el PD. Los pacientes con PD tienden a mostrar menor riesgo cardiovascular, mayor supervivencia y menor incidencia de eventos cardiovasculares²⁷. Además, en la estimación individual de riesgo, ofrece mayor precisión e información detallada la PA nocturna, mientras que la PA en vigilia exhibe menor poder discriminativo para este objetivo. Notoriamente, se ha reportado que el riesgo relativo para mortalidad cardiovascular es mayor para la PA sistólica diurna en comparación con la PA sistólica nocturna. Este comportamiento es aún más pronunciado en los pacientes con PRD²⁸. Por último, la población con valores normales de PA diurna en simultáneo con la presencia de PND constituye un grupo especial que podría requerir intervención temprana, la cual podría estar recibiendo de forma retardada debido a su carácter oculto. Por ende, estos pacientes representan un blanco de investigación particularmente importante en este campo²⁹.

ABORDAJE CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON PATRÓN *NON-DIPPER*

En vista de las indudables diferencias entre los pacientes con PD y PND en términos de sus perfiles de riesgo cardiovascular, severidad de la HTA, lesión de los órganos diana y frecuencia de complicaciones a largo plazo, la categorización de los pacientes según sus patrones circadianos de PA es un prospecto atractivo para la práctica clínica. Esto permitiría ofertar un enfoque terapéutico especial para el PND, con un abordaje más agresivo, resultando en mayores beneficios para los pacientes³⁰. Aunque esta es una hipótesis promisoriosa, hasta la fecha no existen estudios de gran envergadura que demuestren las ventajas de normalizar el PND. Sin embargo, se han obtenido resultados llamativos en estudios pequeños, que podrían guiar la planificación de investigaciones futuras y la toma de decisiones en la práctica clínica³¹.

En un estudio que incluyó 215 pacientes asignados aleatoriamente a telmisartan administrado en la mañana o en la noche, el control de la HTA fue similar en ambos grupos, pero la toma nocturna se asoció con un 76% de mejoría del PND³². El tratamiento focalizado del PND también se ha relacionado con mejoría de algunos parámetros de funcionalidad renal. En un estudio con 31 sujetos, la administración nocturna de amlodipina más olmesartan, el grupo de toma nocturna mostró mayor atenuación del PND, junto con menor relación de albúmina/creatinina urinaria (RACU), utilizado como marcador de función renal³³. Se han producido resultados similares en estudios donde se examinó la administración de valsartán al despertar y a la hora de dormir, con importantes reducciones de la PA nocturna, la RACU, la proteinuria y la microalbuminuria en el segundo grupo³⁴. Asimismo, al evaluar distintas combinaciones de dosis de amlodipina y valsartán administrados en la mañana o en la noche, se ha constatado mayor reducción de la PA nocturna y mayor corrección del PND con la segunda alternativa³⁵.

La aplicación de los principios de cronoterapia en el tratamiento de la HTA también podría tener un efecto a largo plazo. En el estudio de Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares (MAPEC), todos los fármacos evaluados se asociaron con mayor reducción de eventos cardiovasculares con la administración nocturna, luego de un período de seguimiento de 5,6 años, con un riesgo relativo de 0,39³⁶. Adicionalmente, en este estudio la administración nocturna de la medicación resultó en una prevalencia menor de PND en comparación con aquellos que recibieron su tratamiento durante la mañana¹⁹.

Estos resultados subrayan los potenciales beneficios del uso de la MAPA para el seguimiento del control de la HTA. El uso de la MAPA para este fin se ha asociado con menor progresión para el uso de mayor cantidad de fármacos antihipertensivos. Esto podría ser un resultado de la MAPA como medida más fidedigna del estado real de la HTA en comparación con la evaluación aislada en el consultorio³⁷. Por lo tanto, se ha sugerido la inclusión de la MAPA en los protocolos de manejo de la HTA como medida rutinaria de monitoreo de la PA, así como la evaluación protocolizada de la presencia de PND³⁸. Estas herramientas facilitarían la instrumentación de la cronoterapia, con la prescripción de la medicación antihipertensiva en la noche a los pacientes con PND³³. A pesar de esta evidencia estimulante, es importante reconocer las limitaciones de los métodos actualmente en uso para la ejecución de la MAPA. Los monitores de 24 horas requieren el uso de dispositivos costosos e implican una interrupción significativa de la calidad del sueño. Estas desventajas impiden la aplicación de estas a gran escala en el ámbito de la atención primaria en salud³⁹.

No obstante, recientemente se han introducido nuevas tecnologías altamente accesible con interfaces sencillas para los usuarios, que facilitarían el monitoreo repetido de la PA a lo largo del día y la noche en el hogar. Estos equipos han demostrado eficacia en la detección del PND⁴⁰. Finalmente, se ha señalado que tomar el promedio de distintas determinaciones a lo largo de 24 horas podría no ser la mejor medida de resumen para la MAPA. Se considera que la medición antes del despertar es la mejor indicadora del estado basal de la PA. En la evaluación contemporánea de la MAPA, este valor podría verse distorsionado por el peso de otras determinaciones a lo largo del día⁴¹. La planificación, los métodos y las ventanas de tiempo óptimas para la medición precisa de la PA durante la noche son aún objetos de intenso estudio.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, la gran mayoría de la investigación clínica centrada en la HTA se ha basado en mediciones aisladas en la consulta, y los conceptos de PD, PND y PRD son relativamente recientes, y se han analizado en un volumen comparativamente menor de estudios. Además, los estudios publicados son pequeños y con períodos de seguimiento cortos. Estas características dificultan el establecimiento certero de las consecuencias clínicas de la desregulación circadiana de la PA a largo plazo. No obstante, el refinamiento de las tecnologías de determinación de la PA durante el sueño y a lo largo de la noche facilitaría su accesibilidad e implementación a gran escala, fácilmente aplicable para estudios epidemiológicos grandes en el futuro.

Las conclusiones extraídas de estas investigaciones podrían propulsar un cambio de paradigma en el manejo de la HTA, sugiriendo que el estándar actual de favorecer la administración de la medicación antihipertensiva una vez en la mañana podría no ser la estrategia apropiada para una proporción significativa de pacientes. En efecto, las implicaciones de la atención al PND son profundas y trascendentales, y deben permanecer como cuestión prioritaria en el ámbito de la investigación en medicina cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2018;47(8):1068–1076.
2. Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet*. 1 de octubre de 2017;26(R2):R128-38.
3. Brainard J, Gobel M, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Health implications of disrupted circadian rhythms and the potential for daylight as therapy. *Anesthesiology*. mayo de 2015;122(5):1170-5.
4. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. mayo de 2018;119:108-14.

5. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol*. 1 de abril de 2015;6:71.
6. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Aparna U Pai. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag*. marzo de 2013;9:125-33.
7. World Health Organization. Hypertension [Internet]. 2019 [citado 5 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
8. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoam Hipertens*. 2009;4(2):39-43.
9. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Int*. 2012;4(1):12-7.
10. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce + H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. *Diabetes Int*. 2012;4(1):21-6.
11. Espinoza Diaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Síndr Cardiometabólico*. 2019;9(1):1-5.
12. Siguencia W, Ortiz R, Torres M, Bermúdez V, Cárdenas Calle JP, Figueroa Novillo CR, et al. La actividad física baja se relaciona con hipertensión arterial y obesidad. Un reporte de la población rural de Cumbe, Ecuador. *Síndr Cardiometabólico*. 2017;7(1):67-76.
13. Vargas MÁ, Rosas ME. Impacto de un programa de actividad física aeróbica en adultos mayores con hipertensión arterial. *Latinoam Hipertens*. 2019;14(2):142-9.
14. Ortiz R, Salas Ramirez FN, López Pérez SJ, Rojas Lojano MG, Rodas Méndez OJ, Sinchi Suquilanda JC, et al. Índice cintura cadera y presión arterial en las poblaciones rurales de Cumbe y Quingeo, Ecuador. *Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):396-9.
15. Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, Valencia Naranjo AL, Shiguango Shiguango NN, Morales Carrasco AP, Córdova Córdova HS, et al. Diabetes mellitus tipo 2 y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. *Diabetes Int*. 2018;10(1):8-13.
16. Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M. Acido úrico: Diabetes e hipertensión. *Diabetes Int*. 2010;2(4):76-89.
17. Egan BM, Kjeldsen SE, Grassi G, Esler M, Mancia G. The global burden of hypertension exceeds 1.4 billion people: should a systolic blood pressure target below 130 become the universal standard? *J Hypertens*. junio de 2019;37(6):1148-53.
18. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621.
19. Portaluppi F, Smolensky MH. Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. octubre de 2010;27(8):1652-67.
20. Asayama K, Fujiwara T, Hoshida S, Ohkubo T, Kario K, Stergiou GS, et al. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *J Hypertens*. mayo de 2019;37(5):905-16.
21. Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol*. septiembre de 2009;25(9):e312-316.
22. Dubielski Z, Zamojski M, Wiechecki B, Możejńska O, Petelczyc M, Kosior DA. The current state of knowledge about the dipping and non-dipping hypertension. *Arter Hypertens*. 30 de junio de 2016;20(2):33-43.
23. Gönenç A, Hacışevki A, Tavil Y, Çengel A, Torun M. Oxidative stress in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *Eur J Intern Med*. marzo de 2013;24(2):139-44.
24. Gunbakmaz O, Kaya MG, Duran M, Akpek M, Elcik D, Eryol NK. Red blood cell distribution width in «non-dippers» versus «dippers». *Cardiology*. 2012;123(3):154-9.
25. Biaggioni I. The Pharmacology of Autonomic Failure: From Hypotension to Hypertension. Watts SW, editor. *Pharmacol Rev*. enero de 2017;69(1):53-62.

26. Guo Q, Lu X, Gao Y, Zhang J, Yan B, Su D, et al. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. *Sci Rep.* abril de 2017;7(1):43965.
27. Kabutoya T, Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Shimada K, Kario K. The Effect of Pulse Rate and Blood Pressure Dipping Status on the Risk of Stroke and Cardiovascular Disease in Japanese Hypertensive Patients. *Am J Hypertens.* 1 de julio de 2010;23(7):749-55.
28. Wang C, Ye Z, Li Y, Zhang J, Zhang Q, Ma X, et al. Prognostic Value of Reverse Dipper Blood Pressure Pattern in Chronic Kidney Disease Patients not Undergoing Dialysis: Prospective Cohort Study. *Sci Rep.* diciembre de 2016;6(1):34932.
29. Eguchi K, Kario K. Is Nondipping Harmful in Normotensive, Healthy Subjects? *Am J Hypertens.* 1 de marzo de 2010;23(3):222-3.
30. Irvin MR, Booth JN, Sims M, Bress AP, Abdalla M, Shimbo D, et al. The association of nocturnal hypertension and nondipping blood pressure with treatment-resistant hypertension: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens.* marzo de 2018;20(3):438-46.
31. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, De Giorgi A, Grassi G, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens.* julio de 2017;19(7):713-21.
32. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Comparison of the Efficacy of Morning Versus Evening Administration of Telmisartan in Essential Hypertension. *Hypertension.* octubre de 2007;50(4):715-22.
33. Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2010;32(7):416-22.
34. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in Urinary Albumin Excretion Associated With the Normalization of Nocturnal Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Hypertension.* octubre de 2005;46(4):960-8.
35. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* julio de 2010;27(6):1287-303.
36. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* octubre de 2010;27(8):1629-51.
37. JCS Joint Working Group. Guidelines for the Clinical Use of 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) (JCS 2010). *Circ J.* 2012;76(2):508-19.
38. Turgeon R, Allan GM. Taking blood pressure-lowering medications at night. *Can Fam Physician Med Fam Can.* septiembre de 2012;58(9):965.
39. Xu T, Zhang Y-Q, Tan X-R. The dilemma of nocturnal blood pressure. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* noviembre de 2012;14(11):787-91.
40. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the diurnal blood pressure profile and detection of non-dippers based on home or ambulatory monitoring. *Am J Hypertens.* septiembre de 2012;25(9):974-8.
41. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review. *Am J Med.* enero de 2015;128(1):14-20.