



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

Cronoterapia en hipertensión arterial



M. Bendersky

Departamento de Farmacología Aplicada, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Recibido el 24 de marzo de 2015; aceptado el 7 de abril de 2015

Disponible en Internet el 26 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Ritmo circadiano de la presión;
Cronoterapia;
Presión nocturna;
Ascenso matinal

KEYWORDS

Circadian rhythm of BP;
Chronotherapy;
Nocturnal blood pressure;
Blood pressure morning surge

Resumen En la actualidad conocemos el perfil tensional en la mayoría de los sujetos normo- e hipertensos, y el impacto que sus modificaciones inducen sobre el riesgo cardio- y cerebrovascular. La monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) ha contribuido en gran medida al conocimiento de estos parámetros. Se intenta corregir con cambios en el horario de la administración de fármacos (cronoterapia) alguno de los componentes del perfil tensional que presentan mejor correlación con el riesgo, entre ellos, el descenso nocturno y el ascenso brusco matinal de la presión. Las investigaciones en ese sentido son todavía escasas, y es necesario programar trabajos multicéntricos que puedan contestar acerca del verdadero impacto preventivo de dichas modificaciones.

© 2015 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Chronotherapy in arterial hypertension

Abstract The blood pressure profile in most normo- and hypertensive subjects are currently known, as well as the impact their changes induced on the cardio- and cerebrovascular risk. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) has contributed greatly to the knowledge of this parameter. It to correct the schedule of drug administration (chronotherapy) with changes in any component of the BP profile that have better correlation with risk. These include the nocturnal decrease and the morning BP surge. Investigations in this direction are still scarce, and multicenter studies need to be conducted that can answer the true preventive impact of such modifications.

© 2015 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La presión arterial y la FC, entre otras funciones orgánicas, tienen cambios circadianos definidos, con relación directa con los períodos vigilia-sueño.

La actividad del paciente parece contribuir parcialmente al comportamiento tensional, pues hay ritmos circadianos

Correo electrónico: mariobendersky@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2015.04.001>

1889-1837/© 2015 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

neuroendocrinos (SRA, melatonina, entre otros) que también contribuyen, y que se pueden desplazar horariamente en los sujetos que «viven» de noche.

Tanto en normotensos como en hipertensos *la presión arterial tiene un período de valores elevados, entre las 10 y 18 h*, que luego comienza a descender hasta aproximadamente las 3 h. Después comienza un lento aumento, que a veces coincide con el período de movimientos oculares rápidos, hasta que aproximadamente *a las 6 h comienza un período de elevación tensional más brusca que precede el despertar* y comenzar las actividades, y que se prolonga por 4-6 h, ocupando casi toda la mañana. En este período el ascenso se calcula en 3 mmHg de sistólica/h y 2 mmHg de diastólica/h¹⁻³.

Lógicamente en hipertensos se conserva el perfil pero en valores paralelos más elevados.

Uno de los mecanismos que regulan el ritmo circadiano de muchas funciones orgánicas ha sido identificado hace corto tiempo. Son neuronas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo que expresan un neuropéptido llamado *neuro-medina S* y que son necesarias y suficientes para el control del ritmo circadiano⁴.

A pesar de que la repetitibilidad de los cambios nocturnos no es perfecta, revela una forma reaccional en muchos pacientes, y lo más importante, esta modalidad ha demostrado correlacionar con daños de órganos blanco y con el pronóstico de los pacientes. Muchas funciones CV, renales y gastrointestinales tienen un patrón día-noche, y pueden influir la farmacocinética de la medicación antihipertensiva.

La MAPA es una herramienta que ha permitido conocer mejor la fisiología tensional, el perfil de la presión arterial durante las 24 h, y además tiene mejor reproducibilidad y mayor correlación con el pronóstico que las mediciones en consultorio⁵⁻⁷.

El *promedio diurno* refleja los valores tensionales del paciente en sus actividades habituales, en general más bajos que la presión arterial en el consultorio, influidos por la actividad física y mental. Hay 2 períodos (siesta y posprandial) en los que la presión arterial baja, y debemos tenerlos en cuenta porque pueden modificar el promedio diurno.

El *promedio nocturno* es superior al diurno para predecir riesgos probablemente por ser mediciones libres de la actividad diaria del paciente, o por un manejo más independiente de la actividad simpática, también del SRA, con cambios en la sensibilidad al sodio en ese período. También la presión arterial nocturna puede constituir un marcador de enfermedades asociadas (causalidad reversa). La hipertensión (HTA) aislada nocturna, con promedios diurnos normales, se asocia a más daños en órganos blanco (DOB) y mayor morbimortalidad CV y total⁸⁻¹².

En la evaluación de la eficacia de los tratamientos, las reducciones medias de la presión arterial medida con MAPA son entre un 25 y un 33% menores que las reducciones de presión arterial de consultorio, y también se observa una menor reducción en la presión arterial nocturna en comparación con la diurna.

Para el diagnóstico de HTA, es importante tener en cuenta los diferentes patrones, considerando la PA diurna, la PA de 24 h, que incluye el período nocturno, y los casos de HTA aislada nocturna.

El descenso nocturno de la presión arterial

Podemos *clasificar* a los pacientes según el porcentaje de descenso nocturno de la presión, en «dippers» aquellos que bajan la presión nocturna entre un 10 y un 20% (entre un 65 y un 75% de los pacientes), en «non dippers», que bajan menos de un 10% su presión arterial nocturna (20-25% de los pacientes), unos pocos que elevan la presión nocturna, y podemos definirlos como pacientes con «ritmo circadiano invertido» y, por último, pacientes en los que desciende más de un 20% su presión arterial nocturna («overdippers»). Los niveles de corte son arbitrarios, y la reproducibilidad del patrón es pobre y depende de la calidad de sueño, por ello a veces se prefiere tomar en cuenta los valores de presión arterial nocturna absolutos más allá del nivel de descenso¹¹⁻¹³.

En la *figura 1* se pueden observar los perfiles tensionales circadianos de 140 hipertensos esenciales estudiados hace un tiempo en nuestro centro. La línea amarilla representa el promedio de todos los pacientes, con un *descenso a la siesta*, y luego el *descenso nocturno*, seguido del *ascenso brusco matinal*. Se puede observar también que una mayoría de los hipertensos presentan comportamiento dipper, aunque hay pacientes non dippers y una minoría de pacientes (7%) invierten el ritmo, con ascenso nocturno.

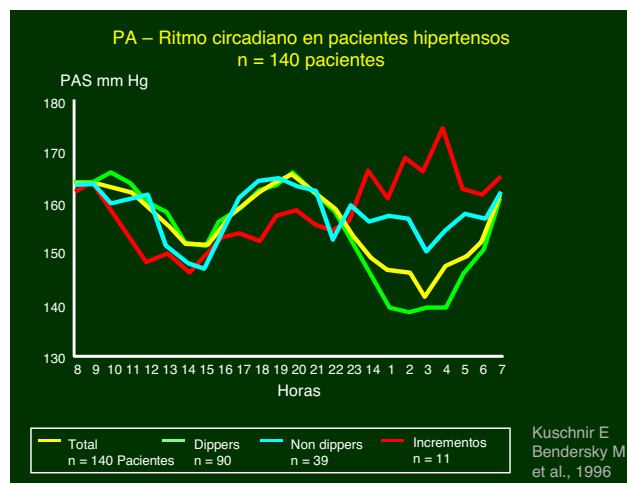


Figura 1 Perfil tensional en hipertensos no tratados.

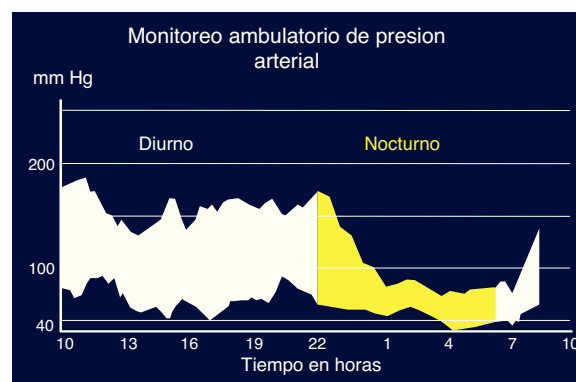


Figura 2 Paciente overdipper, descenso nocturno exagerado de la presión arterial.

En la [figura 2](#) se observa el perfil tensional de un paciente overdipper, que llega a niveles muy bajos de su presión arterial en medio de la madrugada.

Distintos estudios han demostrado menos daños tisulares y mejor pronóstico en *pacientes dippers*, que parece ser el comportamiento más benigno.

En pacientes añosos, obesos, con ingesta excesiva de sal, en algunas HTA secundarias, en diabéticos y otras enfermedades con compromiso autonómico, y en hipertensos muy severos, apneicos del sueño y cardiotrasplantados, el descenso tensional es frecuentemente menor al 10% (comportamiento non dipper), aunque los mecanismos que subyacen para inducir ese patrón no están suficientemente aclarados y son motivo de controversias.

Los pacientes *non dippers* presentan mayores daños en órganos blanco que los dippers, por lo que ese comportamiento tiene valor clínico, al permitir identificar grupos de mayor riesgo.

Los pacientes *overdippers* también parecen ser un grupo de mayor riesgo, pues son más frecuentes los episodios de isquemia miocárdica silente, y las lesiones cerebrovasculares, a veces también silentes, en ellos¹⁴⁻¹⁸.

La importancia que la pérdida del ritmo circadiano tensional tiene sobre el riesgo CV no solo se observa en hipertensos. El tipo de *descenso nocturno* tiene valor pronóstico. Los normotensos dippers son los de mejor pronóstico y los hipertensos non dippers los de peor pronóstico de mortalidad CV.

Como conclusión, la identificación de pacientes con distinto cambios en la presión arterial nocturna ayuda a estratificar el riesgo CV.

Ascenso matinal de la presión arterial

Como vimos en las [figuras 1 y 2](#), la presión arterial aumenta en forma brusca en las primeras horas de la mañana, y coincide con la mayor incidencia de eventos CV en esas horas (*IAM y accidente cerebro vascular [ACV]*) en especial¹⁹⁻²².

En general la incidencia de IAM es mayor entre las 6 y 12 h, y la incidencia de IAM es el triple a las 9 comparado con las 21 h.

También se ha probado una *incidencia matinal mayor para episodios de isquemia*, detectados por holter en pacientes coronarios, o descubiertos en las unidades coronarias en pacientes internados por angor inestable. En la mayoría de estos casos existe un aumento de presión arterial y FC previos al trastorno de repolarización del ECG, que indudablemente juegan un rol en el aumento de la demanda de oxígeno que generará la isquemia transitoria.

Hay distintas *modificaciones fisiológicas* que podrían explicar la mayor incidencia de eventos en horarios matinales, además del ascenso matinal de presión arterial.

Dentro de los factores neuroendocrinos, las catecolaminas y la renina causan vasoconstricción, y favorecen las arritmias, y el cortisol eleva la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores. En los pacientes hipertensos está bloqueado el aumento de óxido nítrico matinal.

Los factores sanguíneos se conjugan para elevar en esas horas la predisposición a la trombosis: aumenta la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea y el hematocrito,

Relación valle-pico sistólica

R V/P PAS = 0.91
(IC 95% 0,60 -1,32)

Ind Alisado: 2,86
(IC 95% 1,84-3,7)

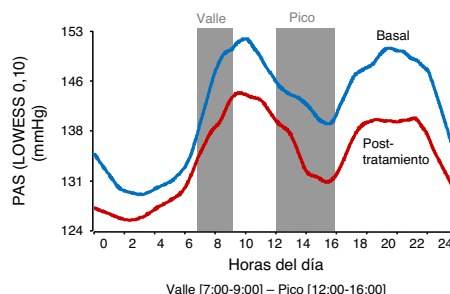


Figura 3 Losartán de acción prolongada.

se reducen las euglobulinas plasmáticas, y el equilibrio entre tPA y PAI-1 se dirige a este último.

Todos estos factores favorecen el accidente de placas ateroscleróticas vulnerables, resultando IAM o ACV los 2 eventos más frecuentes²³⁻²⁶.

El ascenso matinal brusco también tiene relación con DOB en pacientes hipertensos. En pacientes hipertensos cuyos promedios tensionales de 24 h eran similares, a mayor ascenso matinal de presión arterial sistólica, más hipertrofia ventricular. Hay algunas divergencias acerca de cómo cuantificar el ascenso matinal y de cuáles son los niveles patológicos, y si este parámetro tiene importancia clínica, pero hay bases de datos que al aumento más brusco lo relacionan con mayor morbimortalidad⁹. No tenemos estudios de intervención que prueben que corrigiendo este comportamiento mejora el pronóstico.

La terapéutica antihipertensiva debería tratar de conservar el ritmo circadiano e impedir los ascensos bruscos matinales de la presión arterial.

En este intento se deben evitar también los descensos excesivos nocturnos, que pueden inducir DOB²⁶⁻²⁸.

La mayor parte de los fármacos antihipertensivos modernos actúan más cuando la RP es mayor y menos en caso contrario, de allí que el efecto es más antihipertensivo que hipotensor, y entonces, en general, se evitan estos excesivos descensos nocturnos.

También se preferirán aquellos fármacos que tengan vida media (VM) prolongada, que permita su uso en única dosis y cubra las 24 h, cubriendo el ascenso matinal brusco, que como vimos, se relaciona con más DOB y peor pronóstico.

Hace unos años estudiamos la duración del efecto antihipertensivo, con MAPA, de telmisartán, que posee una VM prolongada, valorando la relación valle pico (Rel V:P, efecto residual a las 24 h de la administración). Lo encontrado justifica su administración una vez al día, pues la Rel V:P fue superior al 80%.

Hay varios ejemplos de fármacos con Rel V:P inferior a lo requerido para monodosis diaria (50%), pero que usan formas farmacéuticas de liberación lenta y prolongada, y logran cubrir las 24 h. Uno de estos ejemplos son las formas prolongadas de losartán, una de las cuales ha sido analizada por nuestro grupo ([figs. 3 y 4](#)), encontrándose la Rel

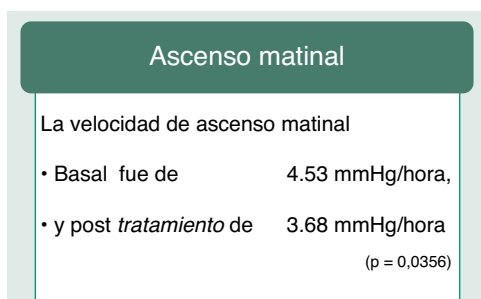


Figura 4 Losartán de acción prologada, reducción de la velocidad de ascenso matinal.

V:P elevada, el efecto que se mantiene durante las últimas 4 h, un descenso de la velocidad de ascenso tensional matinal y un elevado índice de alisado («smoothness index»), que valora la homogeneidad del efecto, sin picos ni valles exagerados²⁹⁻³⁴.

La monodosis diaria con fármacos de VM prolongada aumenta la adherencia de los pacientes, lo que es un detalle mayor en la terapéutica antihipertensiva³⁵.

Es habitual que, tanto clínicamente como en ensayos clínicos, la administración de la medicación antihipertensiva se realice de mañana, sin mayores bases científicas testeadas, pero desde que se ha demostrado el valor pronóstico de la presión arterial nocturna, del descenso nocturno de la presión arterial y del ascenso matinal brusco, hay intentos de comparar los efectos tensionales y la incidencia en el pronóstico de los pacientes, al trasladar, aunque sea parcialmente, la administración de antihipertensivos al horario vespertino.

La administración temporalizada de la medicación antihipertensiva, para aumentar su eficacia, se denomina cronoterapia. Es una estrategia que despierta interés, y que se está investigando, basada en los perfiles de riesgo que, sobre todo la MAPA, permite reconocer.

No tenemos todavía estudios de intervención que demuestren que la corrección de estos comportamientos mejora el pronóstico de los pacientes. Por ello, no podemos tomar determinaciones clínicas basadas en evidencias al respecto, aunque los trabajos indicarían que el comportamiento dipper es el deseable, y muchos expertos aconsejan cambiar el horario de medicación al horario vespertino o al momento de acostarse para lograr un patrón dipper (cronoterapéutica)^{36,37}.

En el estudio HOPE la administración de ramipril se programó vespertina, y el fármaco mostró resultados preventivos importantes, aunque no hubo grupo control con administración matinal, de ahí que difícilmente se puedan extraer conclusiones válidas³⁸.

Es atractiva la idea de reducir el ascenso matinal brusco con administración vespertina de antihipertensivos, sobre todo si bloquean el sistema simpático, pero no se han realizado todavía los estudios que lo valoren y lo relacionen directamente con el riesgo vascular.

La revisión Cochrane de 2011 no encontró estudios en los que se compararan objetivos duros cuando se cambia el horario de la administración de fármacos, y solamente se informó sobre un efecto mayor (pequeño pero significativo) sobre la presión arterial 24 h con la dosis vespertina.

Uno de los ensayos que intentó testear la eficacia de la cronoterapia sobre el pronóstico de los pacientes fue la Monitorización Ambulatoria de la Presión arterial y Eventos Cardiovasculares (MAPEC) realizado en un único centro de España, y tanto en el estudio global como en los subestudios en diabéticos y en enfermos renales, la administración vespertina al menos de un fármaco antihipertensivo durante un seguimiento medio de 5,6 años indujo una reducción del 70% del objetivo primario: mortalidad total y eventos cardiovasculares. En las mediciones tensionales en consultorio no se encontraron diferencias significativas. Pero en la evaluación con MAPA de 48 h la administración al acostarse mostró una correlación directa con la reducción de la presión arterial nocturna, con la reducción de los casos non dipper, y con un mejor control de la presión arterial ambulatoria de 24 h. Semejantes resultados indujeron a sus autores a indicar que la administración nocturna es un nuevo e importante objetivo terapéutico en hipertensos.

La reducción marcada de una variable tan fuerte en HTA como es la morbimortalidad cardiovascular, en un único estudio, muestra la necesidad de corroborar los resultados del MAPEC con otros estudios multicéntricos que, de repetirse, nos permitan modificar estrategias horarias en la terapéutica antihipertensiva^{39,40}.

Del mismo grupo de investigación, un estudio en pacientes con HTA resistente que recibían 3 fármacos, si uno de ellos pasa a tomarse a la noche, los cambios en las mediciones en consultorio no cambian, pero la presión ambulatoria baja más, y disminuyen en 40% los pacientes non dippers⁴¹⁻⁴³.

Podemos concluir que la cronoterapia, basada en el conocimiento del perfil tensional de cada paciente, puede ser una opción interesante para optimizar los resultados preventivos en HTA, y se necesitan grandes estudios diseñados para ello, a los fines de validar y poder incluir dicha metodología en la práctica médica cotidiana.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. White WB, Zanchetti A. Chronobiology in cardiovascular disease. *Proceedings from the European Society of Cardiology. Blood Press Monit.* 1998; 3:27.
2. Quyyumi AA. Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1990;120:726-33.

3. Smolensky MH, Bing ML. Chronobiology and chronotherapeutics in primary care: Patient care. *Clin Focus*. 1997;1:1-15.
4. Lee I, Chang A, Manandhar M, Shan Y, Fan J, Izumo M, et al. Neuromedin S-producing neurons act as essential pacemakers in the suprachiasmatic nucleus to couple clock neurons and dictate circadian rhythms. *Neuron*. 2015;85:1086-102.
5. Bendersky M, Kuschnir E. El MAPA en la evaluación de la efectividad de drogas antihipertensivas. *Rev Fed Arg Cardiol*. 1994; 23:19.
6. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18:308-47.
7. Consenso de Hipertensión Arterial. Cons Arg de Hipertensión Arterial *Rev Arg Cardiol*. 2007;75 Supl 3.
8. 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.
9. Staessen J, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal BP fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension*. 1997; 29:30.
10. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension published erratum appears in hypertension. *Hypertension*. 1995;3:462. Erratum in: *Hypertension*. 1995;25(3):462.
12. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
13. Mancia G, Parati G, Omboni S, Ulian L, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:703-15.
14. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens*. 24(9):1841-1848.
15. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165-73.
16. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida T, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38: 852-7.
17. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*. 2004;22:273-80.
18. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al., IDACO investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Blood Press Monit*. 2007;12: 393-5.
19. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE. Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1997;79: 1512-5.
20. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first 3 hours after awakening. *Am J Cardiol*. 1992;70:65-8.
21. Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Cocurullo A, Goldoni C, Bigoni M. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases. *Acta Neurol Scand*. 1993;87:482-7.
22. Mulcahy D. Circadian variation in cardiovascular events. *Blood Press Monit*. 1998;3:29-34.
23. White WB. Analysis of ambulatory BP data in antihypertensive drug trials. *J Hypertens*. 1991;9(Sup I):27S.
24. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
25. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
26. Anwar YA, White WB. Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs*. 1998;55, 631-143.
27. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14: 453-9.
28. Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, Baibas NM, Roussias LG, Mountokalakis TD. Comparison of the smoothness index, the trough: Peak ratio and the morning: Evening ratio in assessing the features of the antihypertensive drug effect. *J Hypertens*. 2003;21:913-20.
29. Segá R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. Follow-up results from the PAMELA study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
30. Bendersky M, Resk J, Roldán E, Kuschnir E. Relación valle:pico por MAPA en HTA esencial. *Rev Fed Arg Cardiol*. 1996, 25:317.
31. Sanchez R, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al., on behalf of the Latin America Expert Group. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:905-22.
32. Kuschnir E, Bendersky M, Resk J, Pañart MS, Guzman L, Mancia G, et al. Effects of the combination of low-dose nifedipine GITS 20mg and losartan 50mg in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:300-5.
33. Bendersky M, Orias M, Pañart M, Volmaro D, Ayup F. Evaluación de la eficacia de drogas antihipertensivas con MAPA: Un estudio con telmisartán. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2002;31:421.
34. Bendersky M, Juncos L, Waisman G, Piskorz D, López Santi R, Montaña Ó, et al. Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de losartán de liberación sostenida (CRONOS). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2012;69:213-8.
35. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2313-21.
36. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990;150:1881-4.
37. Cronopres Investigators. Chronotherapy in Hypertension. The Cronopres project. *J Hypertens*. 2005;23 Suppl 2:S30.
38. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165-73.
39. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.

40. 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*. 2010;27:1629–51.
41. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1270–6.
42. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Efectos de la administración temporalizada de fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:364–72.
43. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Pres Monit*. 2003;8:181–5.