



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

Hipertensión nocturna

M. Doménech Feria-Carot^a y J. Sobrino Martínez^{b,*}

^a Unidad de HTA y RCV, Servicio de Medicina Interna, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, España

^b Unidad de HTA, Fundació Hospital de l'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

Recibido el 17 de marzo de 2011; aceptado el 30 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 24 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Hipertensión
nocturna;
Monitorización
ambulatoria de la
presión arterial;
MAPA

KEYWORDS

Nocturnal
Hypertension;
Ambulatory blood
pressure monitoring;
ABPM

Resumen Recientemente han aparecido numerosas evidencias que sugieren que la reducción en el descenso de las cifras de presión arterial (PA) nocturnas se asocia con un incremento de las complicaciones cardiovasculares, y posicionan el valor ambulatorio de PA nocturna como el mejor predictor de enfermedad cardiovascular, independientemente de los valores de PA ambulatorios diurnos y del patrón *dipper/ no dipper*. La presente revisión resume la evidencia disponible sobre el significado y el valor pronóstico de la hipertensión arterial nocturna, así como las posibles implicaciones en el manejo diagnóstico y terapéutico.

© 2011 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Nocturnal hypertension

Abstract A large number of studies has recently suggested that lower nocturnal BP reduction is associated with an increased cardiovascular outcome and enhanced nocturnal blood pressure as a better predictor of subclinical damage and cardiovascular events, independently of diurnal ambulatory blood pressure and the dipping or non-dipping pattern. The present review summarizes the evidence available on the significance and prognostic value of nocturnal blood pressure and the possible implications on diagnostic diagnosis and treatment.

© 2011 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El significado y la relevancia clínica de la hipertensión arterial (HTA) nocturna es actualmente motivo de debate, ya que las evidencias de las que disponemos son, en ocasiones, controvertidas. Si bien es cierto que la HTA nocturna es frecuente en el patrón *no dipper*, no siempre se asocian ambas circunstancias, por lo que su significado clínico y pronóstico

puede no ser el mismo. Es por ello que discernir la relevancia de cada uno de estos parámetros de forma independiente puede aportar una valiosa información de cara a optimizar el manejo terapéutico de los pacientes hipertensos.

Numerosos estudios han demostrado que la presión arterial (PA) ambulatoria estima de forma más precisa y con mayor reproducibilidad el riesgo cardiovascular (RCV) y la lesión de órgano diana (LOD)^{1,2} que la PA clínica, si bien las últimas evidencias apuntan que el valor ambulatorio de PA nocturna es el mejor predictor de ECV de forma independiente a los valores de PA ambulatorios diurnos en pacientes hipertensos³. Un metaanálisis reciente⁴ incluso sugiere que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsobrino@hes.scs.es (J. Sobrino Martínez).

Tabla 1 Porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media del periodo de actividad de la presión arterial

> 20%: dipper extremo
>10%: dipper
< 10%: no dipper
< 0% (elevación descanso): riser

el componente sistólico de la PA nocturna es el predictor más potente de ECV, por encima del valor de la PAS obtenida en el periodo diurno.

Todas estas evidencias tambalean los principios del manejo tradicional del paciente hipertenso por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que comporta reconocer la importancia que la HTA nocturna puede aportar al cálculo del riesgo cardiovascular global de los pacientes hipertenso.

Definición de la hipertensión arterial nocturna

La monitorización ambulatoria nos permite obtener valores de PA durante 24 horas, permitiendo definir el periodo nocturno, bien de forma prefijada en un intervalo de tiempo (00 h-06 h) bien según el diario del paciente¹. El perfil circadiano normal se caracteriza por del descenso de entre un 10-20% de las cifras de PA nocturna frente a las cifras de PA diurnas o de actividad (perfil *dipper*). La ausencia del descenso de las cifras de PA nocturnas < 10% se considera un patrón *no dipper*. Otra manera de definir el patrón *dipper/ no dipper* es mediante el cociente noche/ día, de forma que los pacientes *dipper* presentarían un cociente entre 0,90 y 0,80, los *no dippers* entre 0,91-1,00, los *dipper* extremo (descenso PA nocturna > 20% de las cifras de PA diurna) es < 0,80 y el *riser* (media de los valores de PA nocturnos superiores a la media de los diurnos) tiene un cociente > 1,00¹ (tabla 1).

La ausencia de descenso nocturno de la PA, el patrón *no dipper*, clásicamente se ha asociado con mayor riesgo y peor pronóstico cardiovascular que el patrón *dipper*, si bien estudios recientes reafirman la baja reproducibilidad del patrón *dipper/ no dipper*. Una revisión de Mc Gowan et al⁵ concluyó que, a largo plazo, el descenso nocturno de la PA expresado como variable continua era un parámetro mucho más estable (coeficiente de correlación = 0,60) y mejor predictor de riesgo cardiovascular que el patrón *dipper/ no dipper* (Índice Kappa de 0,29).

En una revisión recientemente publicada por Tsioufilis et al⁶, en la que se aborda la controversia de qué parámetro ambulatorio de la PA predice mejor la presencia de lesión orgánica subclínica y el desarrollo de un evento cardiovascular, en la que se incluyó tanto estudios longitudinales como transversales de diferentes cohortes de pacientes en los últimos 10 años, concluye que los valores de PA nocturna, incluyendo la hipertensión nocturna aislada (HNA), definida por cifras de PA ambulatorias diurnas < 135/85 mm Hg y cifras de PA nocturnas > 120/ 70 mm Hg, se asocia mejor con la lesión y evento cardiovascular que el patrón *dipper/ no dipper*.

Se considera una PA nocturna adecuada la mínima PA necesaria para permitir una correcta perfusión orgánica durante el descanso, de forma que los individuos con niveles

Tabla 2 Condiciones frecuentemente asociadas a la HTA nocturna o a la ausencia de descenso de la PA nocturna

Un 25% presenta HTA esencial
Entre un 50-80% de los pacientes presenta HTA resistente
Presencia de enfermedad renal crónica y fases avanzadas de enfermedad renal
Hiperaldosteronismo primario
Feocromocitoma y paraganglioma
Síndrome de Cushing
Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Neuropatía autonómica o fallo autonómico
Transplante orgánico
Preclampsia y eclampsia
Insuficiencia cardíaca congestiva

elevados de PA durante la noche presentan una mayor lesión cardíaca, renal y vascular⁷.

Según la guía de la ESH/ ESC¹, actualmente se considera que la PA nocturna está elevada cuando se encuentra > 120/70 mm Hg.

Fisiopatología de la hipertensión arterial nocturna

La fisiopatología implicada en la elevación de la PA nocturna comprende tanto mecanismos ambientales como neuro-hormonales imbricados entre sí. Entre ellos destaca un incremento adrenérgico nocturno asociado a una disminución de la actividad parasimpática⁸, una hiperactivación del sistema renina- angiotensina- aldosterona (SRAA)⁹ y una excreción urinaria de sodio elevada durante el periodo nocturno¹⁰. Sin embargo, el mecanismo que asocia las cifras elevadas de PA nocturna con la lesión orgánica es todavía una incógnita; se desconoce si la elevación ambulatoria de las cifras de PA nocturna es anterior, posterior o subsecuente a la lesión orgánica. Parece razonable suponer que el desarrollo y la progresión de la lesión orgánica cardíaca y extracardíaca se potencian ante la persistencia de unas cifras de PA elevadas durante todo el periodo de 24 horas, diurno y nocturno. Asimismo, la regulación presora durante el sueño permite reducir las cifras de PA cuando las estructuras vasculares se encuentran intactas, pero esta respuesta se encuentra disminuida en los hipertensos con daño orgánico¹¹.

Por otro lado, se postulan diversas condiciones frecuentemente asociadas con la HTA nocturna y/ o ausencia de descenso de PA nocturna y que se resumen en la tabla 2¹².

Diversos estudios han descrito la existencia de variaciones raciales¹³ en cuanto al descenso de la PA nocturna, de forma que en un metaanálisis de Agyemang et al¹⁴, que incluyó 17 estudios, los individuos de raza negra de EE.UU. e Inglaterra presentan un menor descenso medio de las cifras de PA nocturnas y una elevada prevalencia del patrón *no dipper* frente a lo individuos de raza blanca. Asimismo, hay que tener en cuenta que otros factores como el grado de actividad física durante el día¹⁵, la siesta¹⁶, la presencia de nicturia¹⁷ o la actividad durante la noche¹⁸ pueden tener un marcado impacto sobre el grado de descenso de la PA nocturna.

Tabla 3 Características de HTA nocturna

Estudio IDACO			
	NT (n = 3.837)	HTNA (n = 577)	p
Varones (%)	43,5	61,2	< 0,001
Consumo alcohol	41,8	47,5	< 0,01
HTA clínica	8,1	20,8	< 0,01
ECV	4,4	6,4	< 0,05
Edad	48,5 ± 15,1	54,9 ± 15,2	< 0,001
IMC	24,4 ± 3,7	25,4 ± 4,2	< 0,001
Colesterol (mmol/ l)	5,45 ± 1,14	5,54 ± 1,19	< 0,001
Glucosa (mmol/ l)	4,95 ± 0,98	5,3 ± 1,69	< 0,001
Estudio ESTHEN			
	NT (n = 259)	HTNA (n = 178)	p
Varones (%)	59,1	45,1	0,004
Sobrepeso/ obesidad ^a	71,8	52,1	< 0,001
PAS clínica	128,3	122,9	< 0,001
PAD clínica	79,8	75,9	< 0,001
Edad	47,01	44,1	0,006
IMC	26,9	25,5	< 0,001
Colesterol LDL (mg/ dl)	130,4	122,3	0,011
Colesterol HDL (mg/ dl)	51,5	55,04	0,012

ECV: enfermedad cardiovascular; HTNA: hipertensión nocturna aislada; IMC: índice de masa corporal; NT: normotensión; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ^aIMC > 25 kg/ m².

Prevalencia de hipertensión arterial nocturna

Realmente no hay muchos datos sobre cuál es la prevalencia «real» de HTA nocturna, ya que la mayor parte de los datos de los que disponemos provienen de estudios poblacionales y/ o registros con una población y estrategia terapéutica muy heterogénea.

Los primeros datos que tenemos sobre prevalencia de HTA nocturna provienen del Registro de Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPAPRES)¹⁹ de la SEHLEHA, en el que en una cohorte de 33.820 hipertensos tratados la prevalencia de HTA nocturna fue del 60,8%, y un 16,3% presentaron HNA. Asimismo, el Grupo para el estudio de la hipertensión arterial enmascarada (ESTHEN)²⁰ observó una prevalencia de HTA nocturna del 33% en una cohorte de 501 voluntarios sanitarios normotensos, y que fue del 41,8% en una cohorte más reciente de 438 sujetos normotensos con antecedentes familiares de HTA²¹. En comparación con los sujetos sin HTA nocturna, los que presentaron HTA nocturna fueron significativamente de mayor edad, predominantemente varones y con un peor perfil metabólico caracterizado por un mayor índice de masa corporal (IMC), mayores cifras de PA clínica y una dislipemia aterogénica.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio IDACO (*International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes*)²² que incluyó 8.711 sujetos de 10 poblaciones diferentes, de los que un 6,6% presentó HNA. En comparación con los sujetos ambulatoriamente normotensos, los resultados son similares a los obtenidos en nuestro país, ya que los sujetos eran predominantemente varones, de mayor edad, con un consumo de alcohol ligeramente elevado, mayor IMC, mayor

frecuencia cardiaca nocturna y mayores niveles de colesterol y glucosa plasmática (tabla 3).

Implicaciones pronósticas

Numerosos estudios han demostrado que la ausencia de descenso de PA nocturna se asocia con un incremento del riesgo cardiovascular y renal, así como una mayor mortalidad cardiovascular frente aquellos pacientes en los que el descenso y los niveles de PA nocturna son normales²³ (tabla 4).

En los últimos años han aparecido numerosas evidencias que sugieren, si bien no de una manera unánime, que la reducción del descenso de las cifras de PA nocturnas se asocia con un incremento de las complicaciones cardiovasculares²⁴. En una revisión¹¹ que incluyó 3.877 individuos se observó una relación positiva entre el patrón *no dipper* y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, siendo esta asociación especialmente significativa en tres estudios en los que la definición de *no dipper* se realizó de forma extraordinariamente precisa basándose en dos determinaciones ambulatorias de PA.

Es un hecho ampliamente conocido que la lesión de sustancia blanca (LSB) es un hallazgo frecuente en la población anciana, si bien en los sujetos hipertensos las LSB aparecen en fases muy precoces y con mayor severidad²⁵. En el estudio de Heskens et al²⁶, realizado en una cohorte de 210 hipertensos sin enfermedad cardiovascular ni cerebrovascular, se demostró una relación lineal entre las cifras medias de PA nocturnas y la presencia de LSB. Más recientemente Yano et al²⁷ demostraron en una cohorte de 148

Tabla 4 Lesión orgánica y eventos cardiovasculares más frecuentes en pacientes con HTA nocturna

Lesión orgánica silente	Evento vascular
Hipertrofia ventricular izquierda y disfunción ventricular	Eventos coronarios: infarto de miocardio, Angina inestable o revascularización miocárdica
Descenso sensibilidad de los barorreceptores	Insuficiencia cardíaca congestiva
Aumento del grosor íntima/ media	Ictus
Lesiones silentes cerebrales	Enfermedad renal crónica y diálisis
Proteinuria/ microalbuminuria	Mortalidad cardiovascular
Incremento de la rigidez arterial	Mortalidad total

ancianos hipertensos y tratados, con una edad media de edad de 75,5 años (30% varones) que una actividad física reducida y/ o el deterioro cognitivo son marcadores que significativamente se asocian con cifras elevadas de PA nocturna, con independencia del sexo, la edad, el IMC, las cifras de PA clínicas, la frecuencia cardíaca u otros parámetros de remodelado vascular.

Asimismo, la microalbuminuria también es un conocido marcador de lesión orgánica subclínica. Si bien esta se encuentra elevada en la mayor parte de los hipertensos que no alcanzan los objetivos terapéuticos de control de PA clínica, en ocasiones la observamos en pacientes «aparentemente» bien controlados por PA clínica. Un subestudio del proyecto MAPAPRES, recientemente publicado por Oliveras et al²⁸, que evaluó la excreción urinaria de albúmina determinada por cociente albúmina/ creatinina (EUAC) en una cohorte de 356 pacientes con HTA resistente, observó que un 46,6% de los pacientes presentaron microalbuminuria (definida por EUAC $\geq 2,5$ mg/ mmol en varones y $\geq 3,5$ mg/ mmol en mujeres). En el análisis de regresión logística, y tras ajustar por edad y sexo, se observó que tanto el descenso del FG < 60 ml/ min/ $1,73$ m² (OR: 2,79; IC 95%: 1,57- 4,96; $p = 0,0005$) y cifras elevadas de PAS nocturna (OR: 1,014; IC 95%: 1,001 – 1,026; $p = 0,029$) se asociaban independientemente con la presencia de microalbuminuria, reafirmando el papel de la PAS nocturna como marcador predictor de lesión orgánica. En un análisis posterior, en el que se clasificaron los pacientes en función de presentar cifras de PAS nocturna > 120 mm Hg o no, se observó que el 77% de los pacientes con cifras nocturnas de PAS superiores a 120 mmHg presentaron microalbuminuria de forma estadísticamente significativa ($p = 0,006$). Un estudio prospectivo llevado a cabo por Lurbe et al²⁹ también demostró que la PAS nocturna desempeñaba un papel importante en el desarrollo de nefropatía diabética, de forma que la elevación de la PAS durante el sueño induce la progresión de normoalbuminuria a microalbuminuria.

Numerosos estudios confirman pues el papel predictor de la HTA nocturna como inductor de daño orgánico en diversos territorios: cardíaco, renal y como se observó en el estudio de Syrseloudis et al³⁰ también vascular, con un incremento de la rigidez arterial. Este estudio incluyó 402 pacientes nunca tratados con HTA ligera-moderada, de los que 127 presentaron patrón *dipper*. Los pacientes *dipper* con hipertensión nocturna presentaron significativamente mayor velocidad de la onda de pulso (VOP), EUAC y mayores niveles de proteína C reactiva. En el análisis de regresión múltiple la PA nocturna se correlacionó mejor con la VOP

y EUAC que la PA diurna. Estos resultados reafirman que incluso en los pacientes *dipper* los valores absolutos de PA nocturna son relevantes a la hora de predecir lesión orgánica subclínica.

El interés creciente en los últimos años sobre el valor pronóstico de la HTA nocturna, en términos de morbimortalidad, ha suscitado diversas publicaciones que avalan el valor absoluto de las cifras de PA nocturna más que el patrón *dipper/ no dipper*. Desde el primer estudio de Kario et al³¹, que observó en 519 ancianos hipertensos que la elevación excesiva de PA a primera hora de la mañana («*morning surge*») era predictora de ictus, independientemente de los valores de PA ambulatorios y LOD, numerosos estudios posteriores han confirmado el valor pronóstico de la PA nocturna. Más recientemente, el estudio IDACO³², que incluyó 7.458 pacientes hipertensos, demostró que tras 9,6 años de seguimiento los valores de PA nocturna predicen la mortalidad total (HR:1,18-1,24; $p < 0,01$) independientemente de los valores de PA diurna y el ictus (HR:1,39-1,47; $p < 0,0001$), mientras que los valores de PAS diurna predicen la mortalidad total y cardiovascular (HR: 1,09-1,29; $p < 0,05$), pero no la mortalidad de causa no cardiovascular (HR: 0,96-0,97; $p > 0,31$). Finalmente, la PAS nocturna mantuvo la significación estadística ($p < 0,05$) como predictor de mortalidad total y cardiovascular, independientemente de recibir o no tratamiento farmacológico. Un análisis posterior de este mismo grupo²² sobre el valor pronóstico de la HNA en una cohorte de 8.711 pacientes, demostró, tras 2,5 años de seguimiento, que los pacientes con HNA presentaban un incremento de la mortalidad total (HR: 1,29; $p = 0,045$) y los eventos cardiovasculares (HR 1,38; $p = 0,037$). La HR para la mortalidad cardiovascular (HR: 1,30; $p = 0,29$), eventos cardíacos (HR 1,41; $p = 0,096$), el ictus (HR 1,21; $p = 0,46$) fueron de magnitud similar, si bien no alcanzaron significación estadística debido al relativo bajo número de eventos en dichos objetivos.

Estudios recientes en esta misma línea, como el de Redon et al³³ que incluyó 79 sujetos con filtrado glomerular calculado por MDRD < 60 ml/ min/ $1,73$ m² observó que una PAS nocturna > 130 mm Hg se asociaba con el doble de riesgo (HR: 2,07; IC 95%: 1,01– 4,25) de progresión a enfermedad renal y muerte que presentar cifras de PAS nocturna < 120 mm Hg ($p = 0,047$). Ni la PA ambulatoria diurna ni el patrón *no dipper* fueron determinantes en el pronóstico del objetivo primario.

Numerosos estudios pretenden evaluar el valor predictivo de la PA nocturna mediante monitorización ambulatoria de la PA, como se refleja en el metaanálisis de Hansen

et al⁴, que concluye el potente valor predictivo de la PA nocturna ambulatoria cuando esta se ajusta con los valores de PA diurna y viceversa. Cuando se ajusta con los valores de 24 horas, tanto la relación noche/ día como el patrón *dipper* mantienen su significado pronóstico de evento cardiovascular, si bien aportan poca información pronóstica a los valores ambulatorios de 24 horas.

Tratamiento de la hipertensión nocturna

A pesar de la creciente evidencia sobre el marcado valor pronóstico de los valores ambulatorios nocturnos de la PA, las últimas recomendaciones de la ESH/ ESC³⁴ no especifican ninguna estrategia terapéutica en función de los valores ambulatorios de la PA, ya que la evidencia actual sobre «cronoterapia» es escasa y poco consistente por el momento. La «cronoterapia antihipertensiva»³⁵ implica la administración de un fármaco antihipertensivo en función de las cifras de PA obtenidas de forma ambulatoria, preservando el perfil *dipper* de la PA. La reciente publicación de los datos del estudio MAPEC³⁶, diseñado específicamente para evaluar la hipótesis que la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo ejerce mejor control de la PA y reducción del RCV que el tratamiento tradicional, abre sin duda un largo camino que deberá ser confirmado en estudios posteriores y en diferentes poblaciones. Este estudio, que incluyó 2.156 hipertensos aleatorizados a recibir el tratamiento antihipertensivo por la mañana o ≥ 1 fármaco antihipertensivo por la noche, observó que los pacientes con administración nocturna antihipertensiva redujeron la prevalencia del perfil *no dipper* en *dipper* (34 versus 62%; $p < 0,001$), y presentaron un mayor control de la PA ambulatoria (62 versus 53%; $p < 0,001$). Tras 5,6 años de seguimiento este subgrupo de pacientes presentó una reducción significativa del riesgo relativo total de ECV (RR: 0,39; 0,29-0,51; $p = 0,01$) y mortalidad cardiovascular. Si bien estos resultados son alentadores, estos datos deben ser confirmados en el futuro.

Asimismo, identificar aquellos pacientes con HTA secundaria, como el síndrome de apnea/ hipopnea del sueño (SAOS), es fundamental para beneficiarse de tratamientos específicos con marcada eficacia en reducir los valores de PA. Un reciente estudio de Duran-Cantolla³⁷, que incluyó 340 hipertensos diagnosticados de SAOS aleatorizados a tratamiento con aparatos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) vs falso CPAP durante tres meses, observó una reducción significativa y más marcada de los valores de PA nocturna que diurna (reducción PAS/PAD: -3,1/-1,5 vs. 1,6/1,1).

No hay que olvidar que numerosos mecanismos parecen estar implicados en el desarrollo de HTA nocturna (disfunción autonómica nocturna, hiperactividad del SRAA, alteración de la sensibilidad de los barorreceptores, alteraciones de la excreción de sodio...), por lo que son necesarios nuevos estudios que evalúen también el efecto de dichas alteraciones. Por todo ello, es evidente que todavía queda un largo camino por recorrer en el tratamiento de la HTA nocturna, con nuevos estudios que refuercen la evidencia sobre si un tratamiento específico de los valores de PA nocturna implicaría una mejoría en la reducción de la morbilidad cardiovascular.

Conclusión

A tenor de lo expuesto podemos afirmar que la HTA nocturna se posiciona como un elemento más a integrar en el cálculo del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso, si bien son necesarias nuevas evidencias para acabar de discernir si lo importante son los valores *per se* de la PA nocturna, o como parte de un patrón *dipper/ no dipper*.

Indudablemente, un nuevo reto será averiguar qué estrategias terapéuticas y no terapéuticas serán las más adecuadas en este subgrupo de pacientes, y si ello comporta una verdadera reducción del RCV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the Management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
2. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Office versus ambulatory pressure study Investigators Prognostic Value of ambulatory-blood pressure recording in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407–15.
3. Fagard RH, Celis H, Thijis L, Staessen J, Clement D, De Buyzere M, et al. Ayttime and ningt tie blood pressure as predictors of death and ause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
4. Hansen T, Li Y, Boggia J, Thies L, Richard T, Staessen JA. Predictive role of nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3–10.
5. McGowan N, Gough K, Padfield P. Nocturnal dipping is reproducible in the long term. *Blood Pres Monit*. 2009;14:185–9.
6. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Sterigiu G, Stefanadis C. Increased nighttime blood pressure or non dipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens*. 2011;25:281–93.
7. Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11:507–16.
8. Nielsen FS, Hansen HP, Jacobsen P, Rossing P, Smidt UM, Christensen NJ, et al. Increased sympathetic activity during sleep and nocturnal hypertension in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 1999;16:555–62.
9. Portaluppi F, Bagni BM, Degli Uberti E, Montanari L, Cavallini R, Trasforini G, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, rennin, aldosterone, cortisol, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens*. 1990;8:85–95.
10. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal soium excretion, blood pressure dipping and sodium sensitivity. *Hypertension*. 2006;48:527–33.
11. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hipertensión:an update review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:781–92.
12. Rajiv V, Peixoto AJ. Management of nocturnal hypertension. *Expert Rev Cardiovas Ther*. 2009;7:607–18.

13. Hyman DJ, Ogbonnaya K, Taylor AA, Ho K, Pavlic VN. Ethnic differences of nocturnal blood pressure decline in treated hypertensives. *Am J Hypertens*. 2000;13:884–91.
14. Agyemang C, Bhopal R, Bruijnzel M, Redekop WK. Does nocturnal blood pressure fall in people of African and south Asian descent differ from that in European white populations? A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2005;23:913–20.
15. Leary AC, Donnan PT, Mc Donald TM, Murphy MB. Physical activity level is an independent predictor of the diurnal variation in blood pressure. *J Hypertens*. 2000;18:405–10.
16. Stergiou GS, Malakos JS, Zourbaki AS, Achimastos AD, Moutakalakis TD. Blood pressure during siesta: effect on 24-h ambulatory blood pressure profiles analysis. *J Hum Hypertens*. 1997;11:125–31.
17. Perk G, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. Dipping status may be determined by nocturnal urination. *Hypertension*. 2001;37:749–52.
18. Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel LA. Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension*. 2009;54:646–51.
19. Banegas JR, Segura J, Sobrino J, Rodridez-Artalejo F, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al., for the Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Effectiveness of Blood Pressure Control Outside the Medical Setting. *Hypertension*. 2007;49:62–8.
20. Sobrino J, Doménech M, Vila J, Adrian MJ, Perdiguerro M, Gonzalez C, en representacion de los investigadores del grupo ESTHEN. Prevalence and risk factors of nocturnal hypertension in normotensive subjects. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl 4:S44.
21. Sobrino J, Doménech M, Camafort M, Vinyoles E, Coca A, en nombre de los investigadores del grupo ESTHEN. Prevalencia y características de la hipertensión arterial enmascarada nocturna en familiares de hipertensos. *Hipertensión*. 2011;28:75.
22. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurements in 8,711 individuals from 10 population. *J Hypertens*. 2010;28:2036–45.
23. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Portaluppi F, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59:923–39.
24. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of nocturnal decline in blood pressure in subjects with and without high 24-hour blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183–9.
25. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125:765–72.
26. Heskens L, Kroon A, Van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Hofman PA, Lodder J, et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27:1446–52.
27. Yano Y, Inokuchi T, Hoshida S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2011;24:285–91.
28. Oliveras A, Armário P, Martell N, Ruilope LM, De la Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*. 2011;57:556–60.
29. Lurbe E, Redón J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in Type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347:797–805.
30. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihos C, et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2011;34:120–5.
31. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401–6.
32. Li Y, Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegard K, et al. Is blood pressure during the night more predictive of cardiovascular outcome than during the day? *Blood Press Monit*. 2008;13:145–7.
33. Redon J, Plancha E, Swift A, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens*. 2010;28:602–7.
34. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei, Ambrosini E, Burnier M, Caulfield M, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–57.
35. Scarpelli PT, Gallo M, Chiari G. Chronobiology of blood pressure. *J Nephrol*. 2000;13:197–204.
36. Hermida RC, Ayala D, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: Results of MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27:1629–51.
37. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballesta E, Terán-Santos J, Aguirregamascorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5991.