

REVISIÓN

Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular



Ramón C. Hermida^{a,*}, Ana Moyá^{a,b} y Diana E. Ayala^a

^a Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología, Atlantic Research Center for Information and Communication Technologies (AtlantTIC), Universidad de Vigo, Vigo, España

^b Centro de Salud de Lárez, Gerencia Única Integrada Pontevedra-Salnés, Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Pontevedra, España

Recibido el 19 de febrero de 2015; aceptado el 27 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 26 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Monitorización ambulatoria de la presión arterial;
Hipertensión;
Cronoterapia;
Riesgo vascular;
Presión arterial nocturna

Resumen Habitualmente, el diagnóstico de hipertensión y las decisiones clínicas para su tratamiento se basan en un número limitado de valores de presión arterial (PA) obtenidos en la consulta clínica. Sin embargo, la correlación entre el nivel de PA y el riesgo de daño en órganos diana y eventos cardiovasculares (CV) es mucho mayor para la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), tanto en población general como en pacientes con diabetes. Además, numerosos estudios independientes han demostrado que la media de PA durante el sueño es mejor marcador de riesgo CV que la PA clínica y que las medias de actividad o de 24 h derivadas de la MAPA. La prevalencia de un patrón circadiano de la PA alterado y de hipertensión nocturna es muy elevada en pacientes con diabetes, por lo que en estos pacientes el diagnóstico de hipertensión y su control terapéutico son frecuentemente inadecuados en ausencia de valoración de la PA a lo largo de las 24 h mediante MAPA. Por todo ello, la MAPA debe ser la herramienta de elección en pacientes con diabetes para el correcto diagnóstico de hipertensión y para establecer el esquema terapéutico más adecuado que permita el control de la PA nocturna elevada, lo que podría redundar a su vez en una reducción significativa de eventos CV.

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

KEYWORDS

Diabetes;
Ambulatory blood pressure monitoring;
Hypertension;
Chronotherapy;
Vascular risk;
Asleep blood pressure

Ambulatory blood pressure monitoring in diabetes for the assessment and control of vascular risk

Abstract The diagnosis of hypertension and the clinical decisions regarding its treatment are usually based on daytime clinic blood pressure (BP) measurements. However, the correlation between BP levels and target organ damage, cardiovascular (CV) risk, and long-term prognosis, is higher for ambulatory (ABPM) than clinic measurements, both in the general population as well as in patients with diabetes. Moreover, there is consistent evidence in numerous studies that

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rhermida@uvigo.es (R.C. Hermida).

the asleep BP better predicts CV events than either the awake or 24 h means. The prevalence of abnormal BP pattern and sleep-time hypertension is extensive in diabetes, often leading to inaccurate diagnoses of hypertension and its therapeutic control in the absence of complete and careful assessment of the entire 24 h, i.e., daytime and night-time, BP pattern. Accordingly, ABPM should be the preferred method to comprehensively assess and decide the optimal clinical management of patients with diabetes directed to properly reduce elevated sleep-time BP, which might also lead to a significant reduction of CV events.

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

Introducción

La presión arterial (PA) presenta una variación diaria en gran parte predecible que resulta de la interrelación de diversos factores fisiológicos, neuroendocrinos y ambientales: (i) cambios en el comportamiento asociados al patrón de actividad-descanso; (ii) divergencia con relación al ciclo de luz-oscuridad en temperatura ambiental, humedad y ruido y (iii) variación circadiana (~24 h) endógena en parámetros neuroendocrinos, endoteliales, vasoactivos y hemodinámicos, por ejemplo, noradrenalina y adrenalina plasmáticas (sistema nervioso autónomo), péptido natriurético auricular y calcitonina, renina, angiotensina y aldosterona (sistema renina-angiotensina-aldosterona, RAAS)^{1,2}. Diversos ritmos circadianos en funciones y procesos fisiológicos y bioquímicos afectan también de forma significativa la farmacocinética y farmacodinámica de la medicación antihipertensiva, como se ha descrito ampliamente³⁻⁵.

El diagnóstico de hipertensión y las decisiones clínicas para su tratamiento se basan habitualmente en un número limitado de valores de PA obtenidos en la clínica, ocasionalmente complementados por automedida domiciliaria siempre durante el ciclo de actividad⁶. Sin embargo, la correlación entre el nivel de PA y el riesgo de daño en órganos diana y eventos cardiovasculares (CV) es mucho mayor para la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), tanto en población general^{7,8} como en pacientes con diabetes^{9,10}. Una de las ventajas adicionales de la MAPA es que permite la descripción y cuantificación del perfil de variación circadiana de la PA.

En las últimas décadas se ha explorado el valor de diversos parámetros calculados a partir de la MAPA como biomarcadores o mediadores de daño en órgano diana y de riesgo de eventos CV. En concreto, diversos estudios prospectivos de MAPA han demostrado el aumento de riesgo de daño en órganos diana y de incidencia de eventos CV fatales y no fatales asociado con la disminución en la profundidad de la PA (es decir, porcentaje de descenso de PA durante el sueño con respecto a la media de PA durante el periodo de actividad) que caracteriza a los sujetos con perfil *no-dipper* (profundidad de la PA sistólica [PAS] <10%), no solo en pacientes hipertensos tanto sin diabetes^{8,11-14} como con ella^{9,10,15-17}, sino también en sujetos normotensos¹⁸. Además, numerosos estudios independientes han demostrado que la media de descanso (periodo de sueño) de la PA es mejor marcador de riesgo CV que la PA clínica convencional y que las medias de actividad o de 24 h derivadas de la

MAPA^{8,12-14,19-25}, también en pacientes con diabetes^{10,17,26}.

En general, estos estudios demuestran que, cuando se analizan conjuntamente las medias de actividad y de descanso ajustadas por variables de influencia significativas (incluyendo sexo, edad, diabetes, enfermedad renal crónica, tabaquismo, evento CV previo, etc.), solo la media de descanso, pero no la de actividad, es un marcador significativo e independiente de morbimortalidad CV. Esta revisión presenta nuevas perspectivas emergentes sobre las alteraciones del patrón circadiano de la PA en pacientes con diabetes y su potencial normalización mediante la temporalización (cronoterapia) del tratamiento antihipertensivo al acostarse con el doble objetivo de aumentar el control de la PA y de disminuir el riesgo CV^{8,10,27-30}.

Patrón de presión arterial ambulatoria en pacientes con y sin diabetes

Los pacientes con diabetes constituyen uno de los grupos de mayor interés a la hora de evaluar el potencial de la MAPA como herramienta de diagnóstico, debido a la fuerte asociación entre esa enfermedad y el aumento de riesgo de daño en órganos diana, ictus y morbimortalidad CV. El patrón *no-dipper* y la hipertensión nocturna, condiciones que requieren necesariamente de la MAPA para su diagnóstico, son frecuentes en diabetes³¹⁻³⁷. Sin embargo, la prevalencia reportada en la literatura médica del patrón *no-dipper* en diabetes es altamente inconsistente, entre el 30 y el 73%, posiblemente como consecuencia de las disparidades entre los diferentes estudios en las poblaciones evaluadas (pacientes tratados vs. no tratados, pacientes con diferente severidad de su condición clínica, etc.), tamaño de la muestra relativamente reducido, utilización de un único registro de MAPA de 24 h y, por ello, de escasa reproducibilidad^{38,39}, e inadecuada definición de los periodos de actividad y descanso mediante intervalos horarios prefijados para todos los pacientes estudiados. Además, varios investigadores han evaluado el patrón circadiano de la PA de pacientes con diabetes sin la requerida comparación con sujetos no diabéticos.

En uno de los primeros estudios sobre PA ambulatoria en diabetes, Fogari et al.³¹ evaluaron la prevalencia del perfil *no-dipper* en 96 pacientes con diabetes tipo 2 (48 normotensos y 48 hipertensos) y en 103 controles sin diabetes (50 normotensos y 53 hipertensos). En contraposición con los resultados de estudios posteriores en poblaciones de mucho

mayor tamaño⁴⁰, las medias de 24 h y de actividad de la PA (definida de forma arbitraria como la franja de 06:00 a 22:00 h, independientemente del ciclo de sueño/vigilia de cada paciente) fueron equivalentes en pacientes con y sin diabetes. La media de descanso de la PA (arbitrariamente de 22:00 a 06:00 h) fue ligera, pero no significativamente mayor en pacientes con diabetes que en pacientes sin diabetes, tanto normotensos como hipertensos. La prevalencia del patrón *no-dipper* fue de las más bajas reportadas hasta la fecha, concretamente del 30 y 31% en pacientes con diabetes normotensos e hipertensos, respectivamente.

Cuspidi et al.³⁴ evaluaron 2 veces en un periodo de 4 semanas mediante MAPA de 24 h a 36 pacientes hipertensos tratados con diabetes de larga duración (>10 años) y a 61 pacientes hipertensos no tratados sin diabetes. La prevalencia del patrón *no-dipper* fue del 63,9 y 36,3% en pacientes con y sin diabetes, respectivamente, aunque estos resultados podrían estar sesgados debido a la ausencia de tratamiento antihipertensivo en el grupo de pacientes no diabéticos. Los autores también documentaron que (i) la variabilidad intraindividual del patrón *no-dipper* es menor en pacientes con diabetes; (ii) la clasificación de pacientes como *dipper* o *no-dipper* basada en un único registro de MAPA de 24 h es más fiable en pacientes con diabetes y (iii) el perfil *no-dipper* más frecuente y reproducible en pacientes con diabetes está asociado con una mayor prevalencia de daño en órganos diana.

Pistrosch et al.³⁶ reportaron una prevalencia del patrón *no-dipper* incluso mayor, 73%, en 107 pacientes hipertensos con diabetes evaluados una sola vez con MAPA de 24 h. Estos autores concluyeron también que la alteración en la variación circadiana de la PA está más asociada con la hiperglucemia posprandial que con la basal en ayunas.

Por su parte, Afsar et al.³⁵ encontraron una prevalencia del 56,3% del perfil *no-dipper*, definida por ellos como una profundidad <10% tanto en PA sistólica (PAS) como en PA diastólica (PAD), en 96 pacientes hipertensos con diabetes evaluados mediante MAPA de 24 h. El requerimiento de incluir una profundidad <10% en PAD seguramente disminuyó de forma significativa la prevalencia real del perfil *no-dipper*, más adecuadamente definido de forma frecuente a partir de un descenso inadecuado solamente de PAS durante el sueño; teniendo en cuenta que el rango de variación a lo largo de las 24 h es marcadamente diferente para la PAS y la PAD y que la definición de un perfil *no-dipper* se basa en un umbral arbitrario del porcentaje de la diferencia entre las medias de actividad y descanso de la PA, dicho umbral no puede en ningún caso ser el mismo para la PAS y la PAD⁴¹. Afsar et al.³⁵ también concluyeron que el perfil de variación circadiana de la PA está relacionado con la resistencia a la insulina y que, por ello, el índice Homeostatic Model Assessment (HOMA) de resistencia a la insulina puede ser un predictor del perfil *no-dipper* en pacientes hipertensos con diabetes.

Recientemente, Ayala et al.⁴⁰ investigaron la influencia de la diabetes sobre el perfil circadiano de la PA entre los pacientes hipertensos reclutados en el Proyecto Hygia, un estudio multicéntrico, prospectivo y controlado en el que participan actualmente 292 investigadores a través de una red de 40 centros sanitarios (mayoritariamente centros de Atención Primaria) en Galicia, diseñado para evaluar el

valor pronóstico de la MAPA y la influencia de la hora de tratamiento antihipertensivo en el riesgo CV, cerebrovascular, metabólico y renal^{40,42-46}. La muestra representa una población de pacientes hipertensos de ≥ 18 años de edad con una rutina habitual de actividad diurna y descanso nocturno. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión específicos para este estudio transversal, los autores identificaron a 12.765 pacientes hipertensos (6.797 hombres y 5.968 mujeres) de $58,1 \pm 14,1$ (media \pm DT) años de edad (rango, 18 a 97 años) que completaron el estudio y proporcionaron toda la información requerida. Entre los participantes, 2.954 (1.799 hombres y 1.155 mujeres) tenían diabetes tipo 2, definida como glucemia basal ≥ 126 mg/dl al menos en 2 ocasiones con ≥ 3 meses de diferencia o tratamiento para reducción de glucosa⁴⁷. En el momento de la valoración, 525/3.314 pacientes con/sin diabetes no recibían tratamiento antihipertensivo y los restantes 2.429/6.497 pacientes con/sin diabetes estaban tratados. La PA fue evaluada de modo automático cada 20 min entre las 7:00 y 23:00 h y cada 30 min durante la noche durante 48 h consecutivas con el objetivo de aumentar la reproducibilidad de los resultados^{38,39}. Los participantes rellenaron un diario donde registraban la hora de acostarse por la noche, la hora en que se levantaban por la mañana, los horarios de las comidas, la realización de ejercicio físico y episodios de actividad física inusual, estados de alteración emocional y otros eventos que pudieran afectar a la PA. La PA ambulatoria se consideró controlada si la media de PAS/PAD en actividad y en reposo era <135/85 y <120/70 mmHg, respectivamente^{6,41}.

Los pacientes hipertensos con diabetes fueron predominantemente hombres, de mayor edad, con diagnóstico de albuminuria, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño u obesidad, y presentaban mayores niveles de creatinina, ácido úrico y triglicéridos, pero menores niveles de colesterol total y filtrado glomerular estimado que los pacientes sin diabetes⁴⁰. La PAS clínica fue significativamente mayor y la PAD significativamente menor en pacientes con diabetes; como consecuencia, se documentó una marcada diferencia entre grupos en presión de pulso (PP, diferencia entre PAS y PAD) medida en la clínica, significativamente mayor en pacientes con diabetes incluso después de corregir los resultados por la edad ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con $PP \geq 65$ mmHg y, por tanto, con mayor riesgo CV⁴⁸, fue significativamente mayor en pacientes con diabetes que sin ella, 57 vs. 35% ($p < 0,001$)⁴⁰.

En pacientes con diabetes, la PAS ambulatoria fue significativamente más elevada ($p < 0,001$), principalmente durante las horas de descanso nocturno y primeras horas del ciclo de actividad, independientemente de la presencia/ausencia de tratamiento antihipertensivo (fig. 1, panel izquierdo). La PAD ambulatoria, sin embargo, fue significativamente menor ($p < 0,001$) en pacientes con diabetes, principalmente durante las horas de actividad diurna (fig. 1, panel derecho). Como consecuencia de estas diferencias en PAS y PAD, la PP ambulatoria fue significativamente mayor ($p < 0,001$) en pacientes con diabetes a lo largo de las 24 h del día (fig. 2, panel derecho). La proporción de pacientes con una media de 48 h de la $PP > 53$ mmHg, un umbral asociado con mayor riesgo CV⁴⁹, fue significativamente mayor en pacientes con diabetes (63 vs. 34%; $p < 0,001$). La frecuencia cardíaca fue significativamente mayor durante las horas de

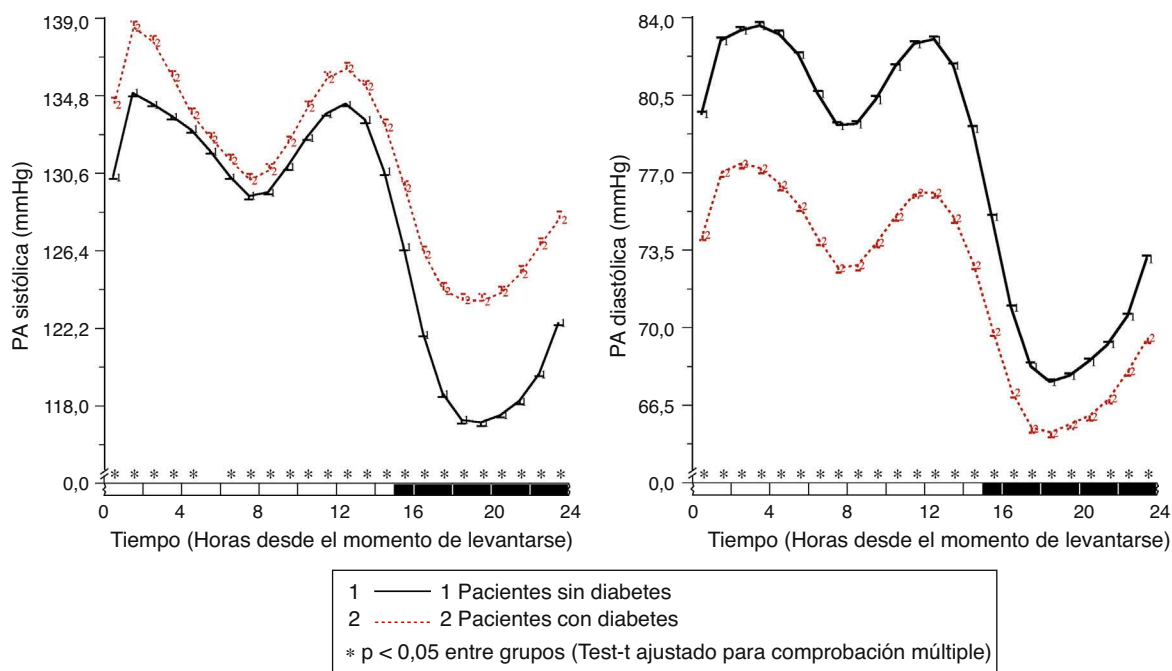


Figura 1 Patrón circadiano de la PAS (izquierda) y PAD (derecha) en pacientes hipertensos sin (línea continua) y con diabetes (línea discontinua) evaluados mediante MAPA de 48 h. La barra sombreada en el eje horizontal de las gráficas indica el horario promedio de descanso nocturno de los pacientes.

Fuente: Modificado a partir de Ayala et al.⁴⁰.

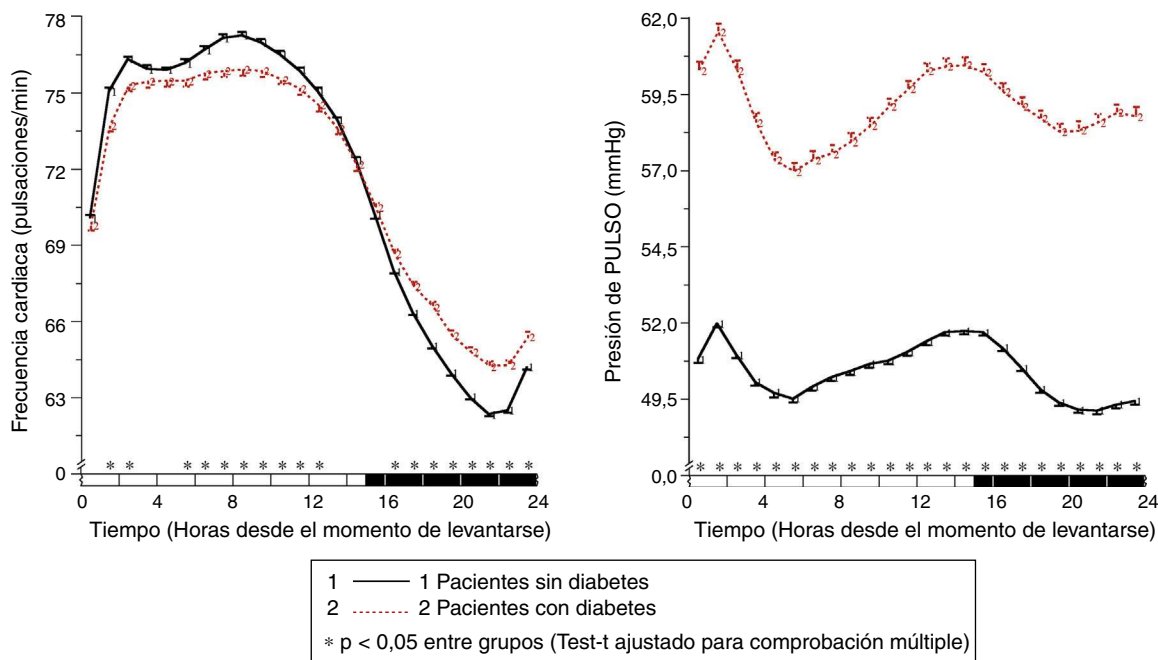


Figura 2 Patrón circadiano de la frecuencia cardiaca (izquierda) y PP (derecha) en pacientes hipertensos sin (línea continua) y con diabetes (línea discontinua) evaluados mediante MAPA de 48 h. La barra sombreada en el eje horizontal de las gráficas indica el horario promedio de descanso nocturno de los pacientes.

Fuente: Modificado a partir de Ayala et al.⁴⁰.

descanso nocturno y menor durante la mayor parte del ciclo de actividad en pacientes con diabetes que sin ella (fig. 2, panel izquierdo). La prevalencia del patrón *no-dipper* fue significativamente mayor en pacientes con diabetes (62,1

vs. 45,9%; $p < 0,001$), tal y como ha sido ya recientemente corroborado⁵⁰. La mayor diferencia entre grupos fue en la prevalencia del patrón *riser* (profundidad de la PAS $< 0\%$; 19,9 vs. 8,1%; $p < 0,001$). El factor principal en el diagnóstico de

hipertensión o inadecuado control de PA en pacientes con diabetes fue la elevada PA durante el sueño; así, el 89,2% de los pacientes hipertensos con diabetes no controlados tenían hipertensión nocturna⁴⁰.

Adicionalmente, Ayala et al.⁴⁰ utilizaron los datos recogidos de los 12.765 participantes en su estudio transversal para investigar posibles factores de influencia sobre el perfil *no-dipper* en pacientes hipertensos. El análisis de regresión logística indicó que el perfil *no-dipper* (como variable categórica) se asoció simultánea y significativamente, en orden de importancia, con reducido filtrado glomerular estimado, edad avanzada, presencia de diabetes, colesterol-HDL bajo, no fumar (debido al esperado aumento de PA de actividad asociado al efecto presor del tabaco), triglicéridos bajos, índice de masa corporal elevado y cociente albúmina/creatinina elevado (tabla 1). Además, el patrón *no-dipper* se asoció significativamente con el aumento de fármacos antihipertensivos en dosis única matutina. Estos resultados indican la fuerte asociación entre la ausencia de descenso adecuado de PA durante el sueño (patrón *no-dipper*) y la diabetes, la presencia de enfermedad renal, envejecimiento y obesidad central.

Efectos de la hora de ingesta de antihipertensivos sobre la presión arterial ambulatoria

En general, los sujetos hipertensos, incluyendo los pacientes con diabetes, ingieren toda su medicación antihipertensiva por la mañana. Sin embargo, se ha documentado que diversos ritmos circadianos en las funciones y procesos fisiológicos y bioquímicos pueden afectar de forma significativa la farmacocinética (procesos de liberación, absorción, distribución, metabolización y eliminación) y la farmacodinámica (efectos farmacológicos) de los fármacos antihipertensivos. Por lo tanto, el tiempo circadiano o el momento de administración del fármaco a lo largo de las 24 h pueden modificar la farmacocinética o los efectos terapéuticos y adversos de los fármacos³⁻⁵.

Un buen número de ensayos clínicos aleatorizados con fármacos antihipertensivos de 6 clases diferentes (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de angiotensina-II [ARA-II], antagonistas del calcio, α -bloqueantes, β -bloqueantes y diuréticos) han documentado diferencias relevantes en su eficacia para reducir la PA, duración de acción, perfil de seguridad y efectos sobre el patrón circadiano de la PA que dependen de la hora del día de su administración (cronoterapia)³⁻⁵. Por ejemplo, la ingesta en monoterapia de IECA o de ARA-II a la hora de acostarse, en lugar de al levantarse, reduce en mayor medida la PA durante el sueño sin pérdida de eficacia durante las horas de actividad, lo que conlleva un aumento significativo de profundidad hacia un perfil más *dipper*. Estos resultados, además, son independientes de la vida media terminal del fármaco (habitualmente calculada solo a partir de estudios en los que los pacientes fueron tratados por la mañana) y parecen estar más bien relacionados con la activación del RAAS durante la segunda mitad del periodo de sueño². Recientemente se ha documentado también de forma consistente la mayor reducción de PA

durante el sueño con la ingesta por la noche, en comparación con la mañana, de diversas combinaciones fijas, incluyendo captopril-hidroclorotiazida (HCTZ), valsartán-amlodipino, fosinopril-amlodipino, olmesartán-amlodipino, amlodipino-HCTZ y valsartán-HCTZ⁴.

A pesar de la existencia de toda esta información, los efectos de la hora de administración de antihipertensivos sobre la regulación de la PA en pacientes con diabetes han sido escasamente investigados. Tofé y García⁵² utilizaron un diseño cruzado para evaluar en 38 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 los efectos sobre la PA ambulatoria del ARA-II olmesartán (40 mg una vez al día durante 8 semanas) ingerido al levantarse o a la hora de acostarse. El tratamiento al acostarse, en comparación con su ingesta a la hora de levantarse, resultó en una reducción significativamente mayor de la media de descanso de la PAS (-16,2 vs. -11,8 mmHg; $p=0,007$) y en un aumento de la profundidad de la PA hacia un perfil más *dipper* (7,4 vs. 2,2%; $p<0,001$).

Moyá et al.⁴² investigaron recientemente la influencia de la hora del día (con relación al ciclo de reposo/vigilia de cada sujeto) de tratamiento antihipertensivo sobre el perfil circadiano y el grado de control de la PA ambulatoria, así como sobre parámetros clínicos y analíticos de interés, en pacientes hipertensos con diabetes, utilizando para ello la cohorte de pacientes participantes en el Proyecto Hygia descrito en la sección anterior⁴⁰. Entre los 2.429 pacientes hipertensos con diabetes evaluados bajo tratamiento antihipertensivo (1.465 hombres y 964 mujeres, de $65,9 \pm 10,6$ años de edad), 1.176 (700 hombres y 476 mujeres) ingerían toda su medicación a la hora de levantarse, 336 (177 hombres y 159 mujeres) tomaban toda la medicación al acostarse y 917 (588 hombres y 329 mujeres) ingerían la dosis completa de algunos fármacos al acostarse y el resto al levantarse. Toda la medicación se administró una vez al día en dosis terapéuticas recomendadas. En este estudio, el protocolo no permitió la división de la dosis de ningún fármaco antihipertensivo para su ingesta varias veces al día. Así, los pacientes que ingerían un medicamento al acostarse tomaban la dosis completa a esa hora y no una parte del fármaco también al levantarse.

Los resultados del estudio de Moyá et al.⁴² indicaron, en primer lugar, que los pacientes con diabetes que ingerían la dosis completa de ≥ 1 fármacos antihipertensivos al acostarse, en comparación con los que tomaban toda la medicación al levantarse, tenían menor prevalencia de síndrome metabólico y enfermedad renal crónica (49 vs. 54%; $p=0,023$); tenían el cociente albúmina/creatinina, glucosa, colesterol total y colesterol-LDL significativamente menor ($p<0,001$); y tenían un filtrado glomerular estimado y colesterol-HDL significativamente mayor ($p<0,001$). Además, los pacientes que tomaban no solo alguno, sino todos los fármacos al acostarse tenían, en comparación con los otros grupos de tratamiento, los menores valores de glucosa, creatinina, ácido úrico y prevalencia de proteinuria (5,5%) y enfermedad renal crónica (40%; $p<0,001$ en comparación con los otros grupos). Por otra parte, la ingesta de ≥ 1 fármacos antihipertensivos en dosis completa al acostarse se asoció con una media de descanso de la PA significativamente menor que el tratamiento con toda la medicación al levantarse ($p<0,001$; fig. 3). La profundidad fue significativamente menor y la prevalencia del patrón *no-dipper* mayor con toda la medicación al levantarse (68,6%) que

Tabla 1 Modelo de regresión logística del perfil circadiano (*dipper/no-dipper*) de la PA ambulatoria en pacientes hipertensos

Variable	Coefficiente	Error estándar	p	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%
Filtrado glomerular estimado	0,012	0,001	<0,001	1,012	(1,010-1,015)
Edad	-0,015	0,002	<0,001	0,985	(0,981-0,988)
Diabetes	-0,352	0,052	<0,001	0,703	(0,635-0,778)
Colesterol-HDL	0,009	0,001	<0,001	1,009	(1,006-1,012)
Consumo de tabaco	0,322	0,062	<0,001	1,381	(1,223-1,559)
Triglicéridos	0,007	0,003	0,007	1,008	(1,002-1,013)
Índice de masa corporal	-0,012	0,005	0,007	0,988	(0,979-0,997)
Cociente albúmina/creatinina	-0,002	0,001	0,006	0,998	(0,997-0,999)
Constante	-0,125	0,217	0,564		

Odds ratio con sus intervalos de confianza del 95% para la profundidad de la PA sistólica como variable discreta (0 = *no-dipper*, 1 = *dipper*), calculado para cada ml/min/1,73 m² de aumento en filtrado glomerular estimado; cada año de aumento en edad; cada mg/dl de aumento en colesterol-HDL; cada 10 mg/dl de aumento en triglicéridos; cada kg/m² de aumento en índice de masa corporal; y cada 10 mg/gCR de aumento en cociente albúmina/creatinina. Diabetes definida como 0=no, 1=sí. Consumo de tabaco definido como 0=no, 1=sí. El filtrado glomerular se estimó mediante la ecuación CKD-EPI⁵¹. Las variables del modelo se listan en su orden de importancia, obtenido mediante selección de variables por análisis de regresión logística escalonado hacia delante.

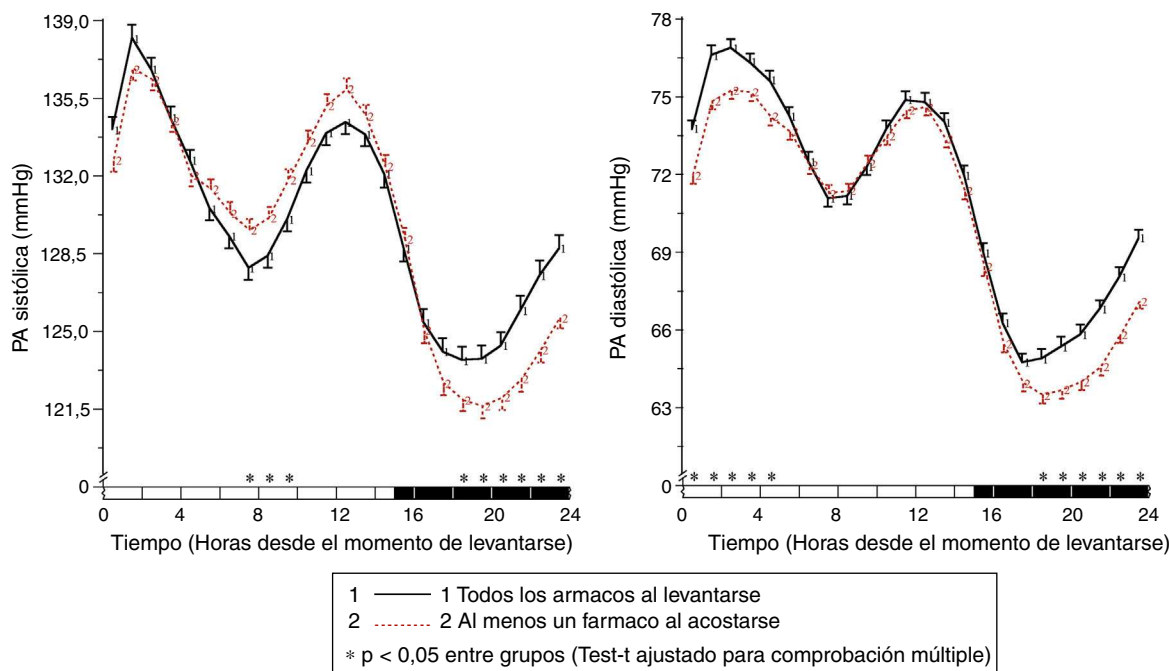


Figura 3 Patrón circadiano de la PAS (izquierda) y PAD (derecha) en pacientes hipertensos con diabetes evaluados mediante MAPA de 48 h y clasificados en función de su esquema de tratamiento antihipertensivo: ingesta de toda la medicación al levantarse (línea continua) o ingesta de la dosis completa de ≥ 1 fármaco al acostarse (línea discontinua). La barra sombreada en el eje horizontal de las gráficas indica el horario promedio de descanso nocturno de los pacientes.

Fuente: Modificado a partir de Moyá et al.⁴².

con ≥ 1 fármaco al acostarse (55,8%; $p < 0,001$), y se redujo todavía más en los pacientes que tomaban toda la medicación al acostarse (49,7%; $p < 0,001$), debido a que este último grupo se caracterizó por tener la menor media de descanso de la PAS (fig. 4). La prevalencia del patrón *riser* fue mucho mayor (23,6%) en los pacientes que tomaban toda la medicación al levantarse que en los que tomaban bien alguno (20,0%), bien todos los fármacos al acostarse (12,2%; $p < 0,001$). Este último grupo presentó la mayor tasa de pacientes con PA ambulatoria bien controlada ($p < 0,001$), lo cual se consiguió con un número menor de fármacos

antihipertensivos ($P < 0,001$) en comparación con los pacientes tratados al levantarse⁴².

Por su parte, Suzuki y Aizawa⁵³ aleatorizaron 34 pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 que ya estaban recibiendo tratamiento antihipertensivo en 3 grupos en función del régimen terapéutico consistente en añadir 160 mg del ARA-II valsartán: (i) la dosis plena con el desayuno; (ii) la dosis plena con la cena y (iii) la mitad de la dosis (80 mg) 2 veces al día. Los autores reportaron la ausencia de diferencias entre los 3 grupos en la reducción tanto de la PA clínica como de la PA medida en el domicilio durante el ciclo de

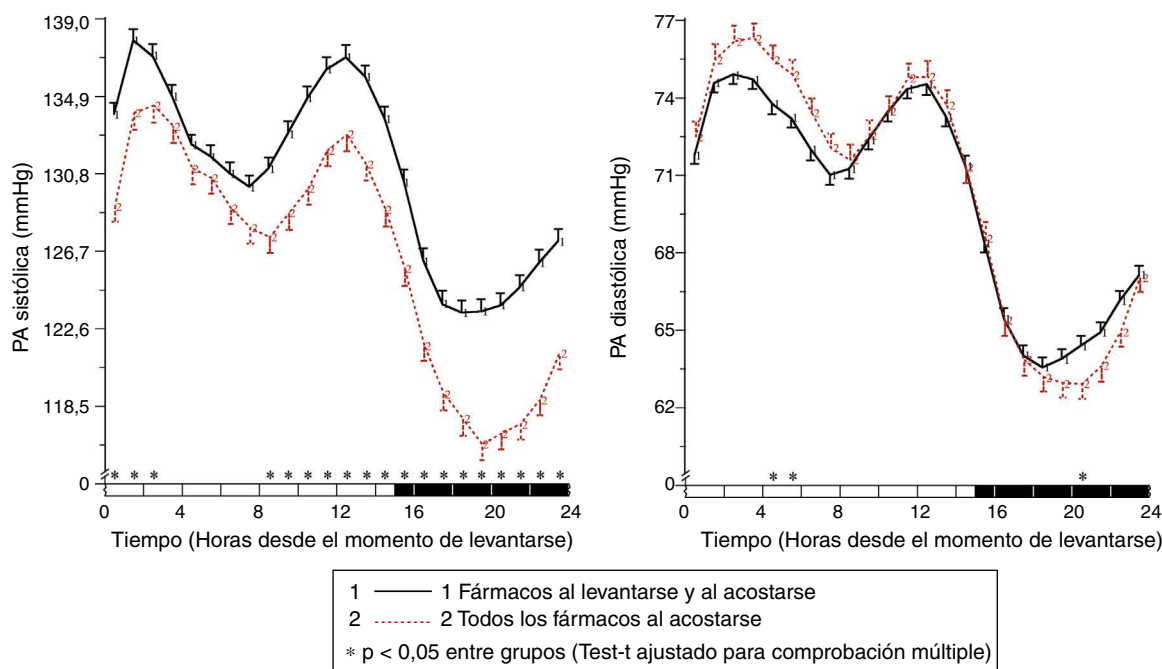


Figura 4 Patrón circadiano de la PAS (izquierda) y PAD (derecha) en pacientes hipertensos con diabetes evaluados mediante MAPA de 48 h y clasificados en función de su esquema de tratamiento antihipertensivo: ingesta de fármacos tanto al levantarse como al acostarse (línea continua) o ingesta de toda la medicación al acostarse (línea discontinua). La barra sombreada en el eje horizontal de las gráficas indica el horario promedio de descanso nocturno de los pacientes.

Fuente: Modificado a partir de Moyá et al.⁴².

actividad de los pacientes. Los resultados de este y otros estudios sobre los posibles efectos de la hora de administración de los antihipertensivos basados exclusivamente en la valoración de la PA clínica o domiciliaria son de escaso interés práctico por diversas razones. Primero, el «efecto bata-blanca» puede comprometer la validez de los valores de PA determinados en la clínica, mientras que la inconsistencia en la técnica de automedida y reducido cumplimiento por parte del paciente puede comprometer las medidas de PA domiciliaria. Segundo, la elección de los tiempos de ingesta de medicación se basó en horas de reloj en lugar de utilizar la información biológica relevante asociada al ciclo individual de actividad y descanso de cada paciente, como se recomienda actualmente⁴¹. Tercero, y más importante, el protocolo de investigación de estos estudios no recogió datos de PA a lo largo de las 24 h con el objeto de poder determinar las características clínicamente relevantes del perfil de variación circadiano de la PA que están más relacionadas con el riesgo CV, en particular la media de descanso y la profundidad de la PAS. Por ello, las conclusiones de esos estudios basados en protocolos inadecuados no solo son de escaso valor científico sino que incluso pueden ser engañosas, al añadir confusión en la literatura médica y la correspondiente e innecesaria controversia sobre el manejo más adecuado de los pacientes que requieren tratamiento⁵.

Influencia de la cronoterapia sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con y sin diabetes

La mayoría de los estudios de MAPA realizados hasta el momento tienen muchas limitaciones, incluyendo: (i) el uso

de franjas fijas arbitrarias de horas de reloj para definir vigilia/reposo (o erróneamente día/noche), lo que deriva en el cálculo de unos valores que no representan las verdaderas medias de actividad y descanso de PA de cada individuo; y (ii) la mayoría de los resultados publicados se derivan de estudios basados en un único registro de MAPA de cada paciente en el momento de inclusión, bajo la aparente presunción errónea de que el perfil de PA ambulatoria se mantiene inalterado durante los años de seguimiento a pesar de los efectos del tratamiento antihipertensivo, el envejecimiento y el desarrollo de daño en órganos diana o enfermedades concomitantes^{8,14,24}. Así, la posible modificación de riesgo CV asociada a la normalización del perfil circadiano de la PA con el tratamiento antihipertensivo, es decir, la reducción específica de la media de descanso de la PA o el aumento de profundidad hacia un perfil más reductor (*dipper*) es todavía motivo de debate.

En este sentido, el estudio Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares (MAPEC) se diseñó para (i) investigar prospectivamente el valor pronóstico comparativo de diversos parámetros derivados de la MAPA y (ii) si la ingesta de la dosis completa de al menos un fármaco antihipertensivo a la hora de acostarse ejerce mejor control de la PA y de la reducción de riesgo CV que la terapia convencional basada en administrar toda la medicación por la mañana al levantarse^{8,14,23,27-30}. En este estudio prospectivo participaron 3.344 sujetos, de los cuales 2.610 eran pacientes hipertensos según criterios de MAPA^{6,41}. En el momento de inclusión y luego anualmente (o con mayor frecuencia si era necesario ajustar el tratamiento antihipertensivo en función de los resultados de la MAPA) durante una mediana de 5,6 años de seguimiento, la PA y la actividad

física (actigrafía de muñeca) se monitorizaron simultáneamente durante 48 h a fin de determinar de forma precisa e individualizada las medias de actividad y descanso de la PA. Los resultados del estudio MAPEC, primero y único publicado hasta el momento en el que los participantes fueron evaluados de forma periódica mediante MAPA, indican, en primer lugar, que la media de descanso, pero no la de actividad, de la PAS es el predictor más significativo de eventos CV en un modelo de supervivencia ajustado por las variables significativas de sexo, edad, diabetes, anemia y enfermedad renal crónica (por cada 1-DT de elevación, hazard ratio [HR] 1,63; IC 95% [1,44-1,85]; $p < 0,001$ para la media de descanso; 0,94 [0,81-1,08]; $p = 0,348$ para la media de actividad). La valoración de la posible contribución conjunta de varios parámetros derivados de la MAPA como predictores de riesgo CV reveló que el mejor modelo ajustado incluye únicamente la media de descanso de la PAS (HR = 1,23; IC 95% [1,16-1,32]; $p < 0,001$) y la profundidad de la PAS (HR = 0,98; IC 95% [0,97-0,99]; $p = 0,019$). Además, cuando la media de descanso de la PAS se ajustó tanto por la media de actividad de la PAS como por la PA clínica, solo la primera predijo significativamente el aumento de riesgo de eventos CV, tanto en población general^{8,14} como específicamente en pacientes con diabetes¹⁰. Lo que es más importante, el análisis de los cambios en PA ambulatoria durante los años de seguimiento reveló una disminución del 17% de riesgo CV por cada 5 mmHg de reducción de la media de descanso de la PAS, con independencia de cambios en PA clínica o en la media de actividad calculada a partir de la MAPA^{8,14,24}. Estos resultados, en conjunto, indican que la media de descanso de la PA podría ser un nuevo objetivo terapéutico para reducción de riesgo CV que requiere, como es obvio, la evaluación precisa de los pacientes mediante MAPA⁴¹.

Por otra parte, los resultados de un reducido número de ensayos clínicos prospectivos permite valorar el impacto de la hora de tratamiento antihipertensivo sobre el riesgo CV. Así, en los estudios Syst.-Eur⁵⁴, Syst.-China⁵⁵, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)⁵⁶ y Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE)⁵⁷ el fármaco bajo investigación (nitrendipino, ramipril, verapamilo-COER) se administró por la noche. El objetivo en CONVINCE era reducir la PA a primeras horas de la mañana y no la PA durante el sueño nocturno; de hecho, la formulación de liberación retardada de verapamilo administrada al acostarse reduce en mucha mayor medida la PA de actividad que la de descanso⁵⁸, por lo que su hora de administración más apropiada si el objetivo terapéutico es reducir la media de descanso de la PA no sería en ningún caso al acostarse. A pesar de ello, la comparación de los resultados de estos estudios de ingesta nocturna de medicación con los de 170 ensayos clínicos en los que el fármaco de investigación se administró por la mañana⁵⁹ indica una reducción del 46% ($p = 0,008$) en el riesgo relativo de evento CV cuando se ingiere la medicación antihipertensiva al acostarse en lugar de al levantarse⁶⁰. Desafortunadamente, la medicación investigada en esos 4 ensayos con tratamiento nocturno no se aleatorizó para poder valorar los efectos de la misma medicación ingerida por la mañana.

El estudio MAPEC constituye así el primer y único ensayo prospectivo hasta el momento del impacto de la cronoterapia antihipertensiva sobre el riesgo CV. En este estudio,

los pacientes aleatorizados a ingerir medicación al acostarse se caracterizaron por tener en su última evaluación con MAPA, después de 5,6 años de seguimiento, menor media de descanso de la PA, mayor profundidad, menor prevalencia del patrón *no-dipper* y mayor prevalencia de PA ambulatoria controlada que los pacientes que tomaban toda la medicación al levantarse²⁷. Los pacientes tratados al acostarse tuvieron un HR de eventos CV totales significativamente menor que los pacientes tratados al levantarse (0,39; IC 95% [0,29-0,51]; $p < 0,001$). La diferencia entre grupos también fue significativa para el total de eventos mayores, es decir, la suma de muerte CV, infarto de miocardio e ictus isquémico y hemorrágico (0,33; IC 95% [0,19-0,55]; $p < 0,001$). Estos resultados se validaron en subgrupos de elevado riesgo CV y caracterizados, además, por una elevada prevalencia de hipertensión nocturna, incluyendo pacientes con diabetes²⁸, hipertensión resistente²³ y enfermedad renal crónica²⁹.

Conclusiones

Los estudios de MAPA publicados hasta el momento aquí revisados concuerdan en documentar la alta prevalencia de un patrón circadiano de la PA alterado en pacientes con diabetes. Lo que es más importante, la prevalencia del patrón *riser*, asociado con el mayor riesgo CV entre todos los posibles patrones de PA, es más del doble en pacientes con diabetes que sin ella. Los pacientes con diabetes presentan, además, una significativa elevación de PP ambulatoria a lo largo de las 24 h, lo que refleja mayor rigidez arterial y puede ser así una causa añadida del documentado mayor riesgo CV en ellos. Una de las características determinantes del perfil de PA en diabetes es la elevada media de PA durante las horas de descanso nocturno, causa a su vez de una alta prevalencia de hipertensión nocturna y, como consecuencia, de errores en el diagnóstico de hipertensión cuando este se basa exclusivamente en la medida clínica de la PA o incluso en las automedidas domiciliarias. Estos resultados, en su conjunto, explican en gran parte el mayor riesgo CV de los pacientes con diabetes y justifican la necesidad de utilizar la MAPA como herramienta indispensable de diagnóstico de hipertensión en pacientes con diabetes, tanto para la correcta valoración de su riesgo CV como para establecer el esquema terapéutico más adecuado para el control de las elevadas PA nocturna y PP ambulatoria, lo que podría redundar a su vez en una reducción significativa de eventos CV, como ya ha sido demostrado²⁸. Sin embargo, el injustificado alto coste de los dispositivos de MAPA comercializados en la actualidad se ha argumentado frecuentemente como posible limitación de la MAPA⁴¹, aunque el coste real por paciente de la MAPA es actualmente la mitad del de la determinación de glucemia. Por otra parte, el grado de tolerancia de los pacientes a la MAPA a lo largo del día y la noche se ha planteado como otra posible limitación de la MAPA, especialmente porque esta técnica de medida de PA puede provocar en algunos pacientes perturbaciones del sueño⁴¹. Además, el grado de reproducibilidad del perfil circadiano de la PA en registros de MAPA de 24 h repetidos en los mismos sujetos con un intervalo relativamente corto de solo varias semanas también se ha descrito como una posible limitación de la MAPA. No obstante, en términos de reproducibilidad, la

MAPA es marcadamente superior de la medida clínica de PA, especialmente si el periodo de monitorización se extiende a 48 h como ha sido ya claramente demostrado^{38,39}.

La meta del tratamiento antihipertensivo es reducir la PA con el objetivo de prevenir el daño en órganos diana y disminuir el riesgo de eventos CV. Los efectos beneficiosos asociados a la reducción de la PA son consistentes y, en cierto grado, independientes de la medicación utilizada. Desafortunadamente, las estrategias terapéuticas actuales, casi exclusivamente centradas en reducir la PA clínica⁶, no permiten eliminar los riesgos asociados a la PA elevada; por el contrario, permiten reducir el riesgo CV en aproximadamente un 33%, un resultado claramente subóptimo⁶¹. La revisión de la incidencia de eventos CV en los estudios prospectivos publicados revela que solo se ha podido conseguir un nivel relativamente bajo de eventos CV principales en los ensayos que incluyeron a pacientes hipertensos de riesgo CV basal bajo, es decir, estudios que excluyeron, entre otros, a pacientes de alto riesgo con diabetes, enfermedad renal crónica o eventos CV previos⁶². Además, los resultados colectivos de estudios previos sobre morbilidad CV que sí incorporaron a pacientes de esos grupos de alto riesgo mencionados indican que el tratamiento antihipertensivo no es capaz de reducir suficientemente el riesgo CV, lo que ha llevado a la creencia de que esos pacientes tienen un «riesgo residual» que no se puede aliviar con el tratamiento convencional⁶³. Esta conclusión, no solo cuestionable sino rebatible³⁰, se basa en los resultados de estudios cuyo único objetivo terapéutico fue disminuir la PA clínica convencional mediante la ingesta de fármacos en dosis única matutina.

Esta estrategia terapéutica, todavía habitual, no tiene en cuenta que (i) la correlación entre el nivel de PA y el riesgo CV es mucho mayor para la MAPA que para las medidas clínicas de PA⁷⁻⁹; (ii) la media de descanso de la PA, pero no la media de actividad o de 24 h ni la PA clínica, es un marcador pronóstico independiente de riesgo CV^{8,10,14,20-24} y (iii) la eficacia para reducir el nivel (fundamentalmente de la media de descanso) y mejorar el patrón circadiano de la PA hacia un perfil más *dipper* de un buen número de fármacos antihipertensivos de 6 familias diferentes y de sus combinaciones depende marcadamente de su hora de ingesta con relación al ciclo de actividad y descanso del paciente³⁻⁵. En el ámbito concreto de la diabetes, los resultados del estudio de Moyá et al.⁴² a partir de datos de los participantes en el Proyecto Hygia documentan una prevalencia significativamente menor de marcadores de riesgo CV y un mejor perfil metabólico en pacientes con diabetes tratados al acostarse en comparación con los que tomaban toda la medicación al levantarse; los resultados documentan también una menor media de descanso de la PA y reducida prevalencia del patrón *no-dipper/riser* de alto riesgo CV en pacientes con diabetes tratados al acostarse. Estos resultados indican que el tratamiento al acostarse, junto con la valoración con MAPA para establecer el diagnóstico correcto de hipertensión y evitar la posible hipotensión nocturna asociada al tratamiento, deben ser el esquema terapéutico de preferencia en los pacientes con diabetes⁴².

Por otra parte, los resultados del estudio MAPEC^{8,14,23,27-30}, a la espera de su posible confirmación por parte de otros estudios prospectivos como el Proyecto Hygia actualmente en curso^{40,42-46}, indican que (i) reducir la media de descanso de la PA y aumentar la

profundidad hacia un perfil más *dipper* -2 nuevos objetivos terapéuticos que requieren la evaluación de los pacientes con MAPA- disminuyen significativamente la morbimortalidad CV y (ii) la ingesta de la dosis completa de al menos un antihipertensivo, preferentemente todos, al acostarse reduce significativamente el riesgo de eventos CV tanto en población hipertensa general²⁷ como específicamente en pacientes con diabetes²⁸. En este sentido, es notorio que la American Diabetes Association haya reconocido la relevancia clínica de la cronoterapia antihipertensiva al recomendar que los pacientes hipertensos con diabetes deben ser tratados con ≥ 1 fármaco al acostarse⁴⁷. Esta recomendación implica de hecho de que el tratamiento al acostarse debe ser el esquema terapéutico de elección en todo paciente con diabetes de nuevo diagnóstico de hipertensión. Esta misma recomendación, complementada con la indicación de utilizar la MAPA como nueva regla de oro para diagnóstico de hipertensión y valoración individualizada de riesgo CV, ha sido recientemente extendida a otros grupos, incluyendo los sujetos ancianos y los pacientes con enfermedad renal crónica, evento CV previo e hipertensión resistente o secundaria⁴¹.

Conflicto de intereses

Los autores reportan no tener ningún conflicto de interés. Los autores son los únicos responsables del contenido de este manuscrito.

Bibliografía

1. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev.* 2012;16:151-66.
2. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: Circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013;30:17-30.
3. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effect of blood pressure-lowering medications: Basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15:173-80.
4. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time-differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int.* 2013;30:280-314.
5. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Crespo JJ, et al. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: Simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-013-0412-x>.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
7. Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:2407-15.
8. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory

- monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165–73.
9. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz J, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2008;21:443–50.
 10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2012;25:325–34.
 11. 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.
 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. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: A cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219–29.
 14. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A. Sleep-time blood pressure: Prognostic value and relevance as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *Chronobiol Int*. 2013;30:68–86.
 15. Nakano S, Fukuda M, Hotta F, Ito T, Ishii T, Kitazawa M, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal events in NIDDM subjects. *Diabetes*. 1998;47:1501–6.
 16. Sturrock NDC, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000;17:360–4.
 17. Astrup AS, Nielsen FS, Rossing P, Ali S, Kastrup J, Smidt UM, et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: A follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25:2479–85.
 18. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level. The «normotensive non-dipper» paradox. *Chronobiol Int*. 2013;30:87–98.
 19. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring. Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49:1235–41.
 20. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
 21. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28:2036–45.
 22. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011;171:1090–8.
 23. Ayala DE, Hermida RC, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of resistant hypertension: Dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiol Int*. 2013;30:340–52.
 24. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens*. 2014;28:567–74.
 25. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts on 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332–40.
 26. Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2008;34:560–7.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2313–21.
 30. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Cardiovascular risk of essential hypertension: Influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications. *Chronobiol Int*. 2013;30:315–27.
 31. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Destro M, Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes. Prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am J Hypertens*. 1993;6:1–7.
 32. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Scherthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 1996;9:1139–43.
 33. Rutter MK, McComb JM, Forster J, Brady S, Marshall SM. Increased left ventricular mass index and nocturnal systolic blood pressure in patients with Type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med*. 2000;17:321–5.
 34. Cuspidi C, Meani S, Lonati L, Fusi V, Valerio C, Sala C, et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens*. 2006;24:647–53.
 35. Afsar B, Sezer S, Elsurer R, Ozdemir FN. Is H.O.M.A index a predictor of nocturnal nondipping in hypertensives with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus? *Blood Press Monit*. 2007;12:133–9.
 36. Pistrosch F, Reissmann E, Wildbrett J, Koehler C, Hanefeld M. Relationship between diurnal blood pressure variation and diurnal blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2007;20:541–5.
 37. Palmas W, Pickering T, Teresi J, Schwartz JE, Eguchi K, Field L, et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:12–20.
 38. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojón A, Calvo C. Influence of measurement duration and frequency on ambulatory blood pressure monitoring. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:131–8.
 39. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure monitoring: Importance of sampling rate and duration—48 versus 24 hours—on the accurate assessment of cardiovascular risk. *Chronobiol Int*. 2013;30:55–67.
 40. Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, Castiñeira C, Domínguez-Sardiña M, Gomara S, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int*. 2013;30:99–115.
 41. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Joint recommendations from the International Society for Chronobiology (ISC), American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics (AAMCC), Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk (SECAC), Spanish Society of

- Atherosclerosis (SEA), and Romanian Society of Internal Medicine (RSIM). *Chronobiol Int.* 2013;30:355–410.
42. Moyá A, Crespo JJ, Ayala DE, Ríos MT, Pousa L, Callejas PA, et al. Effects of time-of-day of hypertension treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30:116–31.
 43. Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castiñeira C, Ríos MT, Regueiro A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30:159–75.
 44. Hermida RC, Ríos MT, Crespo JJ, Moyá A, Domínguez-Sardiña M, Otero A, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiol Int.* 2013;30:192–206.
 45. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30:145–58.
 46. Ríos MT, Domínguez-Sardiña M, Ayala DE, Gomara S, Sineiro E, Pousa L, et al. Prevalence and clinical characteristics of isolated-office and true resistant hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring. *Chronobiol Int.* 2013;30:207–20.
 47. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care.* 2012;35 Suppl 1:S11–63.
 48. Asmar R, Vol S, Brisac AM, Tichet J, Topouchian J. Reference values for clinic pulse pressure in a nonselected population. *Am J Hypertens.* 2001;14:415–8.
 49. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: A potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension.* 1998;32:983–8.
 50. Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, Segura J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, et al. Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res.* 2011;34:1185–9.
 51. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.
 52. Tofé S, García B. 24-hour and nighttime blood pressures in type 2 diabetic hypertensive patients following morning or evening administration of olmesartan. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11:426–31.
 53. Suzuki K, Aizawa Y. Evaluation of dosing time-related anti-hypertensive efficacy of valsartan in patients with type 2 diabetes. *Clin Exper Hypertens.* 2011;33:56–62.
 54. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet.* 1997;350:757–64.
 55. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J Hypertens.* 1998;16:1823–9.
 56. 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: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145–53.
 57. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289:2073–82.
 58. White WB, Black HR, Weber MA, Elliott WJ, Brysinski B, Fakhouri TD. Comparison of effects of controlled-onset extended-release verapamil at bedtime and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on arising on early morning blood pressure, heart rate, and the heart rate-blood pressure product. *Am J Cardiol.* 1998;81:424–31.
 59. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
 60. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: A third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:561–8.
 61. Gradman AH. Sleep-time blood pressure. A validated therapeutic target. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1174–5.
 62. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens.* 2009;27:1509–20.
 63. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121–58.