

## Hipertensión Arterial y Cronoterapia\*

### HYPERTENSION AND CHRONOTHERAPY\*

Carlos Calvo (1), Ramón C. Hermida (2)

1. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. España UE.
2. Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología, Universidad de Vigo, Campus Universitario. Vigo. España UE.

\* Parte de la conferencia en el VIII Reunión SOVASHTA-2006. Palacio de Europa. Vitoria-Gasteiz.

#### Resumen

La presión arterial se caracteriza por presentar variación a lo largo de las 24 horas del día. La cronoterapia de la hipertensión arterial contempla esta variación circadiana, con la elevación matutina y el descenso durante el descanso nocturno de la presión arterial, junto con las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antihipertensivos, en función del momento circadiano de su administración. Las diferencias dependientes de la hora de la administración de los fármacos antihipertensivos, tanto en la cinética (cronocinética) como en la efectividad terapéutica (cronodinámica) son conocidas. Así, el patrón de variación circadiano de la presión arterial alterado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica, sólo se normaliza cuando se administra el calcioantagonista Isradipino en la tarde, pero no en la mañana. Por su parte, la curva dosis-respuesta, la eficacia y la duración de la respuesta terapéutica del alfabloqueante Doxazosina GITS dependen del instante circadiano de administración del fármaco. La administración de otro bloqueante de los canales del calcio como Nifedipino GITS, a la hora de acostarse, reduce de forma significativa los efectos secundarios y aumenta la eficacia antihipertensiva en comparación con la administración del fármaco a la hora de levantarse. Además, en pacientes con hipertensión resistente, la Cronoterapia ha demostrado que mejora el control de la presión arterial, al mismo tiempo que revierte el perfil no-dipper, altamente prevalente en este grupo de pacientes. La hipertensión nocturna, caracterizada por la pérdida del descenso del 10-20% en la presión arterial durante las horas de descanso nocturno (patrón no-dipper), aumenta el riesgo de eventos cerebro y cardiovasculares. La Cronoterapia antihipertensiva aporta soluciones en el marco de un tratamiento más individualizado, en función del perfil circadiano de presión arterial de cada paciente, y puede suponer un avance en la optimización del control de la hipertensión arterial y en la reducción del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso. Palabras clave: Cronobiología • cronoterapia • hipertensión arterial • riesgo cardiovascular • monitorización ambulatoria de la presión arterial • dipper • no-dipper.

#### Abstract

Blood pressure displays appreciable predictable-in-time circadian variation. The Chronotherapy of hypertension takes into account the clinically relevant features of the 24h pattern of blood pressure, e.g., the accelerated morning rise and nighttime decline during sleep, plus potential administration circadian time determinants of the pharmacokinetics and dynamics of anti-hypertensive medications. Significant administration-time differences in the kinetics (i.e., Chronokinetics) plus the beneficial and adverse effects (termed Chronodynamics) of anti-hypertensive drugs are well known. Thus, evening, but not morning, dosing with isradipine significantly reduced and normalized nocturnal blood pressure in hypertensive patients with chronic renal failure. Too, the dose-response curve, therapeutic coverage, and efficacy of doxazosin GITS are all markedly dependent on the circadian time of drug administration. The administration of nifedipine GITS at bedtime significantly reduces secondary effects well increasing anti-hypertensive efficacy as compared to the administration of the drug upon awakening. Moreover, in patients with resistant hypertension, Chronotherapy has been shown to improve blood pressure control and to revert the non-dipper profile highly prevalent among these patients. Nocturnal hypertension, which is characterized by the loss or even reversal of the expected 10-20% sleep-time blood pressure decline, increases the risk of cardiac and cerebrovascular events. Chronotherapy provides a mean of individualizing treatment of hypertension according to the circadian profile of blood pressure of each patient. The chronotherapeutic strategy constitutes a new option to optimize blood pressure control and to reduce risk. Key words: Chronobiology • chronotherapy • hypertension • cardiovascular risk • ambulatory blood pressure monitoring • dipper • non-dipper.

#### Laburpena

Arteria-presioa aldatu egiten da egunean zehar. Arteria-hipertentsioaren kronoterapiak kontuan hartzen du aldakuntza zirkadiano hori; alegia, goizeko igoera, eta gaueko atsedenaekin gertatzen den jaitsiera, baita hipertentsioaren kontrako botikak hartzen diren une zirkadianoaren arabera ezaugarri farmakozinetikoetan eta farmakodinamikoetan gerta daitezkeen balizko aldakuntzak ere. Hipertentsioaren kontrako botikak hartzen diren orduaren arabera aldakuntzak ezagunak dira, bai zinetikari (kronozinetika) eragiten diotenak, bai eraginkortasun terapeutikoari eragiten diotenak ere (kronodinamika). Hala, giltzurrintako gutxiegitasun kronikoa duten gaixoen arteria-presioaren aldakuntza-eredua normalizatzeko, Isradipino kaltzioantagonista arratsaldean eman behar zaie, eta ez goizean. Bestalde, dosia-erantzuna kurba eta Doxazosina GITS alfablokeatzailearen erantzun terapeutikoaren iraupena aldatu egiten dira botika hartzen den une zirkadianoaren arabera. Oheratzerakoan kaltzioaren kanalak blokeatzen dituen beste botikaren bat hartuz gero –adibidez Nifedipino GITS–, nabarmen murrizten dira ondorio sekundarioak eta areagotu egiten da hipertentsioaren kontrako eraginkortasuna, botika ohetik altxatzean hartzearekin alderatuta. Gainera, kronoterapiak erakutsi duenez, hipertentsio sendoa duten gaixoetan arteria-presioaren kontrola hobetu dezake, eta, aldi berean, era horretako gaixoetan nagusi den ez-dipper profila aldatzea dakar. Gaueko hipertentsioak, gaueko atsedenean orduetako arteria-presioaren % 10-20 jaitsieraren galera ezaugarri duenak (ez-dipper patroia), garuneko eta bihotzko hodiak gorabeherak izateko arriskua areagotzen du.

Correspondencia:  
Dr. Carlos Calvo  
Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular.  
Hospital Clínico Universitario.  
Travesía de la Choupana s/n.  
15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España UE.  
Correo electrónico: igamevas@usc.es  
Recibido: 03/02/06 Aceptado: 21/02/06

Hipertentsioaren kontrako kronoterapiak irtenbideak ematen ditu tratamendu individualizatuagoetan, gaixo bakoitzaren arteria-presioaren profil zirkadianoaren arabera, eta aurrerapen handiak ekar ditzake arteria-hipertentsioaren kontrola optimizatzeari begira eta hipertentsioa duen gaixoaren arrisku kardiobaskularra murrizteari begira. Hitz giltzarriak: Kronobiología ü kronoterapia ü arteria-hipertentsioa ü arrisku kardiobaskularra ü ospitaleratzetik gabeko arteria-presioaren monitorizatzea ü dipper ü ez-dipper.

**Introducción**

La Cronoterapia se define como “la administración temporalizada de los fármacos”, con el objetivo de obtener concentraciones plasmáticas y tisulares de los mismos, en sincronización con la variación circadiana (tanto del propio proceso patológico como de su sintomatología), para optimizar la efectividad terapéutica (aumentar la eficacia y reducir o eliminar los posibles efectos secundarios) (1-3). La Cronoterapia de la hipertensión arterial (HTA) tiene en cuenta los aspectos relevantes del patrón de variación circadiano de la presión arterial (PA), es decir, el incremento matutino y el descenso esperado durante las horas de descanso nocturno (4,5), así como las posibles modificaciones en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos antihipertensivos en función de su hora de administración (cronocinética y cronodinámica). La Cronoterapia de la HTA se puede abordar desde 2 vertientes: a través de la utilización de tecnología específica (modificaciones galénicas) para la liberación controlada de fármacos (6), o mediante una adecuada temporalización en la administración de los fármacos antihipertensivos convencionales (7).

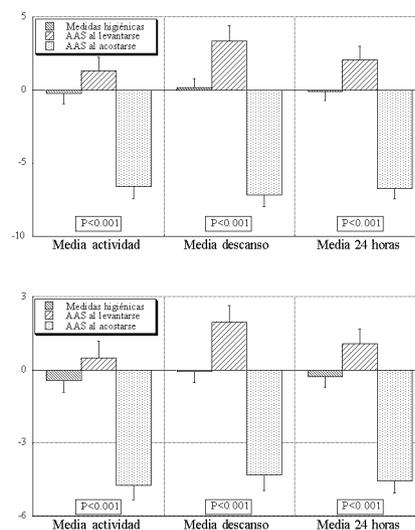
Algunos de los aspectos específicos del patrón de variación circadiano de la PA están ligados al aumento progresivo de daño en órganos diana y a una mayor incidencia de eventos cerebro y cardiovasculares. Por ejemplo, Kario y col. (8) demostraron que la pendiente de incremento matutino de la PA, que coincide con el comienzo de la actividad diurna, parece ser un factor de riesgo independiente de accidente vascular cerebral (AVC) en pacientes hipertensos ancianos. En un estudio previo, los mismos autores habían estudiado la incidencia de AVC en 575 hipertensos ancianos sin tratamiento farmacológico antihipertensivo (9). Los pacientes fueron clasificados en función de la denominada profundidad de la PA (definida como el descenso porcentual relativo de la media nocturna de PA respecto a la media de PA diurna). Así, los pacientes se consideraron dipper-extremo si el descenso nocturno de la PA sistólica (PAS) era >20% de la media diurna, dipper si la profundidad estaba entre el 20 y el 10%, no-dipper si la profundidad era inferior al 10%, y riser si la media nocturna de la PA era superior a la media diurna (profundidad negativa). Los resultados indicaron que existía una curva en J al relacionar la profundidad de la PA y la incidencia de accidente vascular cerebral. Así, los pacientes dipper-extremo se caracterizan por una incidencia de lesiones cerebro vasculares y de infarto de miocardio signi-

ficativamente mayor que los dipper y similar a la de los no-dipper, correspondiendo la mayor incidencia a los pacientes riser (10-12). Curiosamente, los pacientes de mayor riesgo cardiovascular, es decir, aquellos con un patrón de variación riser en la PA, son los que se caracterizan por un descenso, no por una elevación matutina de la PA.

Otros trabajos no restringidos, como los anteriores, al estudio de la incidencia del ictus en pacientes ancianos han demostrado que, el grado de descenso nocturno de la PA en relación a la media diurna, es un factor determinante de daño orgánico y riesgo cardiovascular. La reducción del descenso nocturno de la PA (profundidad inferior al 10%, patrón no-dipper o no-reductor) está asociada a un aumento del daño en órganos diana y a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular, que afecta principalmente al corazón (hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio), cerebro (enfermedad vascular silente, accidente vascular cerebral), y riñón (microalbuminuria, deterioro de la función renal y progresión hacia la insuficiencia renal crónica) (13-19). La Cronoterapia en la hipertensión arterial tiene en cuenta estos aspectos específicos de la variación circadiana de la PA: pretende atenuar el incremento matutino excesivo de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (patrón dipper-extremo), intenta corregir el descenso inadecuado de la PA durante las horas de descanso nocturno (patrón no-dipper y riser) y busca normalizar la PA, tanto durante el periodo de actividad diurna como de descanso nocturno, modulando el patrón de variación de la PA hacia un patrón dipper de menor riesgo cardiovascular (7).

**Cronoterapia Antihipertensiva**

El tratamiento farmacológico de la HTA incluye la utilización de diversas clases de fármacos, incluyendo diuréticos (DIU), betabloqueantes (BB), alfabloqueantes (AB), bloqueadores de los canales de calcio (BCC) o calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), que difieren en su mecanismo de acción antihipertensiva. Si tenemos en cuenta que los factores implicados en la regulación de la PA se caracterizan por una marcada variación circadiana (3,20), no es sorprendente que los fármacos antihipertensivos presenten una dependencia de la hora de su administración, tanto en sus efectos sobre la PA como en sus características farmacocinéticas (2,21,22) y farmacodinámicas (4,23,24). Sin embargo, este último



**Figura 1.** Efectos sobre la media de actividad, de descanso y de 24 horas de la PA sistólica (arriba) y diastólica (abajo) después de aspirina (100 mg/día) administrada a la hora de levantarse o a la hora de acostarse, o después de recomendaciones higiénicas dietéticas no farmacológicas en pacientes con HTA ligera monitorizados durante 48 horas consecutivas. Los P valores corresponden a la comparación del efecto entre los 3 grupos de pacientes mediante análisis de varianza.

aspecto apenas ha sido investigado a pesar del gran número de estudios publicados sobre la eficacia terapéutica de los diferentes fármacos antihipertensivos cuyos resultados apuntan, en la mayoría de los casos, que la administración matutina es eficaz sin tener en cuenta la variación circadiana de la presión arterial. No deja de ser sorprendente que los distintos medicamentos antihipertensivos, con características farmacológicas tan diferentes (dosis, semivida, metabolización, etc), puedan tener una eficacia y duración de efecto similares, cuando se administran a la misma hora (siempre por la mañana). Una posible explicación podría ser que, en los ensayos publicados sobre eficacia antihipertensiva, la mayoría de los paciente hipertensos incluidos tienen un patrón circadiano de PA dipper, ya que no existen muchos datos en la literatura acerca de la eficacia antihipertensiva evaluada en hipertensos no-dipper.

**Cronoterapia con Ácido Acetilsalicílico (Aspirina)**

Antes de abordar la cronofarmacología antihipertensiva, vamos a mostrar un ejemplo de cronoterapia con un fármaco de uso muy frecuente, como es el Ácido Acetilsalicílico (AAS o Aspirina). El AAS es un fármaco anti inflamatorio no esteroideo

**Tabla I.** Estudios de Cronoterapia realizados con distintos Calcioantagonistas

| Fármaco          | Dosis      | Horas de tratamiento     | Sujetos   | Efecto sobre la profundidad |       | Autores                 |
|------------------|------------|--------------------------|-----------|-----------------------------|-------|-------------------------|
|                  |            |                          |           | Mañana                      | Tarde |                         |
| Amlodipino       | 5 mg       | 08:00 vs. 20:00          | 12 HTA    | =                           | =     | Nald et al., 1998       |
| Amlodipino       | 5 mg       | Levantarse vs. acostarse | 49 HTA    | =                           | =     | Hernida et al., 2003    |
| Amlodipino       | 5-10 mg    | 07:00 vs. 21:00          | 62 HTA    | =                           | =     | Qiu et al., 2003        |
| Amlodipino       | 5 mg       | Levantarse vs. Acostarse | 87 HTA-TC | =                           | =     | Calvo et al., 2004      |
| Cilnidipino      | 10 mg      | Levantarse vs. Acostarse | 13 HTA    | =                           | =     | Kitahara et al., 2004   |
| Diltiazem retard | 100-200 mg | 08:00 vs. 19:00          | 13 HTA    | =                           | ↓     | Kobayashi et al., 1997  |
| Isradipino       | 5 mg       | 08:00 vs. 20:00          | 16 IRC    | =                           | ↑     | Portabappi et al., 1995 |
| Isradipino       | 5 mg       | 07:00 vs. 19:00          | 18 HTA    | =                           | =     | Fogari et al., 1993     |
| Nifedipino GITS  | 30 mg      | 10:00 vs. 22:00          | 15 HTA    | =                           | =     | Greminger et al., 1994  |
| Nifedipino GITS  | 30-60 mg   | Levantarse vs. Acostarse | 80 HTA    | =                           | =     | Hernida et al., 2004    |
| Nitrendipino     | 20 mg      | 0800 vs. 22:00           | 85 HTA    | =                           | =     | White et al., 1999      |
| Nitrendipino     | 20 mg      | Mañana vs. Tarde         | 41 HTA    | =                           | =     | Müller et al., 1992     |
| Nitrendipino     | 10 mg      | 06:00 vs. 18:00          | 6 HTA     | =                           | ↑     | Umeda et al., 1994      |

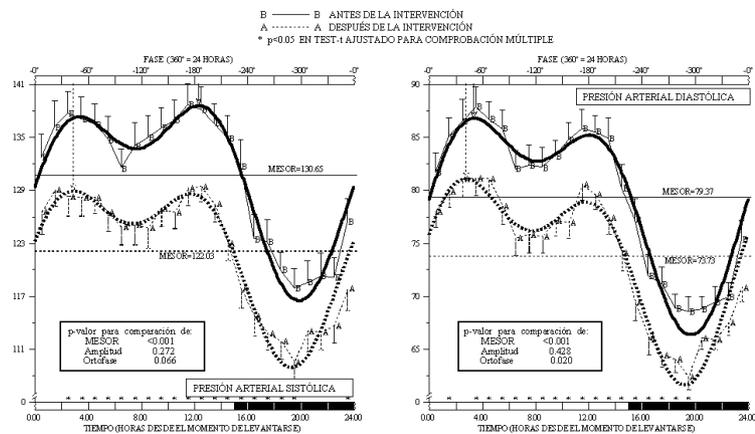
Profundidad: porcentaje de descenso en la media nocturna (descanso) de la PA en relación a la media diurna (actividad). HTA: Hipertensión arterial. HTA-TC: Tratamiento combinado en Hipertensión arterial.

(AINE), inhibidor de las ciclo-oxigenasas, responsables del metabolismo del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas (25). El efecto antiagregante plaquetario del AAS (inhibición selectiva de tromboxano, en función de la dosis) ha sido objeto de gran número de ensayos clínicos que han demostrado que el AAS (por sí solo o en combinación con otros fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes) proporciona importantes beneficios en la prevención de eventos cardiovasculares (26-29). Estudios previos han demostrado que el AAS es un potente agente antioxidante, capaz de reducir la producción vascular de superóxido en ratas normotensas e hipertensas (30). Además, el AAS es capaz de prevenir la HTA inducida por angiotensina II y la hipertrofia cardiovascular, a través de sus propiedades antioxidantes (31). Finalmente, resultados recientes han demostrado que el AAS induce la liberación de óxido nítrico (NO) en el endotelio vascular, posiblemente por la acetilización directa de la proteína NO sintasa endotelial (32,33).

En ninguno de estos estudios, se ha evaluado la posible relación entre los efectos encontrados y la hora de administración del AAS. Existen varios marcadores de estrés oxidativo (8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, malondialdehído y 8-isoprostanos) que tienen una marcada variación circadiana (34), con concentraciones máximas a primeras horas de la tarde y valores mínimos durante las horas de descanso nocturno. Además, este patrón circadiano de estrés oxidativo, está correlacionado con los correspondientes valores máximo y mínimo de NO sérico, observados a lo largo del día (34-36). La variación circadiana también existe en la producción de tromboxano y prostaciclina (37), plaquetas circulantes (38), agregación plaquetaria (37,39,40), inhibidores fibrinolíticos (37) y

en la inhibición de la agregación plaquetaria producida por el AAS (41). Estudios experimentales y ensayos en humanos, han demostrado la existencia de efectos del AAS que dependen de su hora de administración. Así, los efectos sobre lipoperoxidasas, receptores b-adrenérgicos y PA, en sujetos clínicamente sanos, dependen del instante circadiano de administración del AAS (42). Por otra parte, se ha demostrado que el AAS permite restablecer la refractariedad vascular a la angiotensina II (43) y reducir en más del 30% la producción de angiotensina II, en función de la hora de administración (44) y, en un ensayo clínico aleatorizado en mujeres sanas, se ha demostrado la influencia de la administración temporalizada del AAS sobre la PA (42), hallazgos corroborados en ensayos clínicos controlados con placebo, realizados en sujetos normotensos e hipertensos (45-47) y en gestantes con alto riesgo de desarrollar pre-eclampsia (48-50). En resumen, la reducción de la PA se consigue cuando la administración de AAS, a dosis bajas, se realiza a la hora de acostarse; dicho

efecto no se observa cuando Aspirina se administra a la hora de levantarse. Estos resultados han sido ratificados en un reciente estudio cuyo objetivo era investigar los efectos del AAS sobre la PA en pacientes con HTA esencial ligera que recibieron Aspirina a distintas horas del día, en relación con su ciclo de actividad y descanso (51). Participaron 328 pacientes hipertensos (113 varones y 215 mujeres) de 44,0±12,6 años, distribuidos aleatoriamente en 3 grupos de tratamiento, en una proporción 2-1-1: 1) Recomendaciones higiénico-dietéticas (RHD) sin intervención farmacológica; 2) RHD y AAS (100 mg/día), al levantarse; y 3) RHD y AAS (100 mg/día), a la hora de acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente durante 48 horas antes y después de 3 meses de intervención terapéutica. La variación rítmica de la PA para cada grupo de pacientes, antes y después de la intervención terapéutica, se estableció mediante análisis de componentes múltiples poblacional (52), para obtener el MESOR (valor medio de la curva ajustada a los datos), la amplitud global (mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva de componentes múltiples, ajustada a los datos), la ortofase y la batifase (retardo desde una referencia-hora de levantarse, hasta el momento en el que aparece el máximo y el mínimo, respectivamente, de la curva de componentes múltiples ajustada a los datos) (52). Para



**Figura 2.** Cambios en la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) después de 3 meses de administración de amlodipino (5 mg/día) en terapia combinada a la hora de levantarse en pacientes con HTA esencial ligera-moderada monitorizados durante 48 horas. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis de componentes múltiples poblacional. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajustada a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase.

**Tabla II.** Estudios de Cronoterapia realizados con distintos Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs).

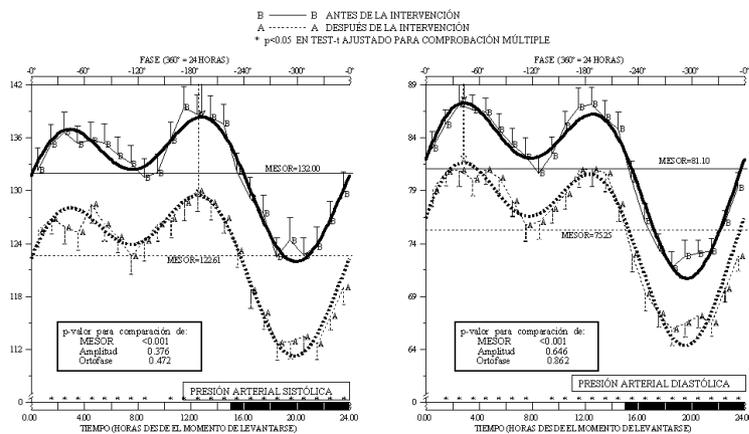
| Fármaco         | Dosis      | Horas de tratamiento     | Sujetos | Efecto sobre la profundidad |       | Autores               |
|-----------------|------------|--------------------------|---------|-----------------------------|-------|-----------------------|
|                 |            |                          |         | Mañana                      | Tarde |                       |
| Bemacepril      | 10 mg      | 09:00 vs. 21:00          | 10 HTA  | =                           | ↑     | Palatini et al., 1993 |
| Captopril + HTZ | 25+12,5 mg | 08:00 vs. 20:00          | 13 HTA  | ↓                           | ↑     | Middleke et al., 1991 |
| Enalapril       | 10 mg      | 07:00 vs. 19:00          | 8 HTA   | ↓                           | ↑     | Witte et al., 1993    |
| Imidapril       | 10 mg      | 07:00 vs. 18:00          | 20 HTA  | =                           | =     | Kohno et al., 2000    |
| Perindopril     | 4 mg       | 09:00 vs. 21:00          | 18 HTA  | =                           | ↑     | Morgan et al., 1997   |
| Quinapril       | 20 mg      | 08:00 vs. 22:00          | 18 HTA  | ↓                           | ↑     | Palatini et al., 1992 |
| Ramipril        | 2,5 mg     | 08:00 vs. 20:00          | 33 HTA  | ↓                           | ↑     | Myburgh et al., 1995  |
| Trandolapril    | 1 mg       | Levantarse vs. Acostarse | 30 HTA  | ↓                           | ↑     | Kuroda et al., 2004   |

Profundidad: porcentaje de descenso en la media nocturna (descanso) de la PA en relación a la media diurna (actividad). HTA: Hipertensión arterial esencial.

la comparación intergrupos de los parámetros circadianos de PA, se utilizó un test no paramétrico pareado (53). Después de 3 meses de RHD, se produjo una ligera reducción de la PA (0,1 y 0,2 mm Hg en la media diaria de la PAS y PA diastólica (PAD), sin significación estadística; P>0,648; Figura 1). Después de administrar AAS a la hora de levantarse, se observó un ligero aumento de la PA, fundamentalmente en las horas de descanso nocturno (2,6 y 1,6 mm Hg, PAS y PAD de 24 horas; P<0,002; Figura 1). En el grupo de pacientes en el que se procedió a la administración nocturna de AAS, se observó una reducción significativa de la PA (6,8 y 4,6 mm Hg, PAS y PAD de 24 horas; P<0,001; Figura 1) (51). Los resultados confirman la existencia un efecto significativo del AAS sobre la PA en pacientes hipertensos leves y sin tratamiento

(tas) Varios estudios han investigado los efectos sobre la PA de la administración matutina versus nocturna de diversos BCC, incluyendo Amlodipino (54-58), Cilnidipino (59), Diltiazem (60), Isradipino (61), Nifedipino (62,63), Nisoldipino (64) y Nitrendipino (65,66) (Tabla 1). En pacientes con HTA esencial, la administración de Verapamilo en una formulación de liberación inmediata, 3 veces al día, no modificó visiblemente el perfil de la PA, pero fue menos efectivo durante la noche (67). La administración en la mañana de Verapamilo de liberación retardada, en unidosis, se tradujo en eficacia antihipertensiva a lo largo de 24 horas (68). Los resultados de un estudio reciente indican que Diltiazem de liberación retardada, es más efectivo sobre la media de 24 horas de la PA cuando se administra al final del ciclo de

actividad, a costa de una pérdida en profundidad y tendencia hacia un patrón más no-dipper (60) (Tabla 1). Con una farmacocinética diferente, otros calcioantagonistas como las Dihidropiridinas reducen la PA de forma sostenida durante el día y la noche, aunque la formulación de los fármacos y el intervalo de dosificación podrían desempeñar un papel importante. Hasta el momento se han realizado varios estudios con un diseño cruzado en pacientes hipertensos con BCC dihidropiridínicos (Tabla 1). Los resultados indican que el Amlodipino, Cilnidipino, Isradipino, Nifedipino en formulación de acción prolongada (GITS, Gastro Intestinal Therapeutic System) y Nisoldipino no modifican la PA de forma diferente cuando se administran en la mañana o en la tarde (54-57,59,61,62,64). Sin embargo, la pendiente de incremento matutino de la PA disminuyó ligeramente después de la administración de Amlodipino en la mañana y aumentó después de administrarlo por la noche, aunque no de forma significativa (55,56). Un estudio reciente evaluó la eficacia antihipertensiva de la administración temporalizada de Amlodipino en terapia combinada en pacientes no controlados con HTA esencial (58). Se estudiaron 87 pacientes de 54,2±12,2 años, que ya estaban tomando una media de 1,8 fármacos antihipertensivos en dosis matutina (en la mayoría de los casos, ARA-II o IECA en monoterapia o combinados con un diurético). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento, en función de la hora de administración de una dosis única de 5 mg/día de Amlodipino a la hora de levantarse o a la hora de acostarse. La PA se monitorizó durante 48 horas, antes y después de 3 meses de terapéutica. Cuando se administró Amlodipino a la hora de levantarse, la reducción de PA fue estadísticamente significativa (8,6 y 5,6 mm Hg en la media de 24-horas de la PAS y PAD, respectivamente; P<0,001; Figura 2). La eficacia fue equivalente cuando Amlodipino se administró a la hora de acostarse (reducción de 9,4 y 5,9 mm Hg en la media de 24-horas de la PAS y PAD, respectivamente; P<0,001; Figura 3). La reducción de PA fue similar en la media diurna y en la media nocturna, con independencia de la hora de administración del fármaco. La relación entre media diurna y nocturna de la PA se redujo ligeramente después del regimen matutino (-0,6 y -1,2 en PAS y PAD) y aumentó después del tratamiento antes de acostarse (1,4 y 1,3 en PAS y PAD), aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas (P=0,137) (58).



**Figura 3:** Cambios en la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) después de 3 meses de administración de amlodipino (5 mg/día) en terapia combinada a la hora de acostarse en pacientes con HTA esencial ligera-moderada monitorizados durante 48 horas. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis de componentes múltiples poblacional. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajustada a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase.

**Tabla II.** Cronoterapia con otros Fármacos Antihipertensivos y Aspirina.

| Fármaco        | Dosis  | Horas de tratamiento     | Sujetos    | Efecto sobre la profundidad |       | Autores                |
|----------------|--------|--------------------------|------------|-----------------------------|-------|------------------------|
|                |        |                          |            | Mañana                      | Tarde |                        |
| Doxosmina GITS | 4 mg   | Levantarse vs. Acostarse | 69 HTA     | ↓                           | =     | Hernández et al., 2004 |
| Nifedipil      | 5 mg   | Levantarse vs. Acostarse | 82 HTA     | ↓                           | ↓     | Hernández et al., 2005 |
| Torsemida      | 5 mg   | Levantarse vs. Acostarse | 55 HTA     | =                           | ↓     | Calvo et al., 2005     |
| Valsartán      | 160 mg | Levantarse vs. Acostarse | 90 HTA     | =                           | ↑     | Hernández et al., 2003 |
| Valsartán      | 160 mg | Levantarse vs. Acostarse | 120 HTA-ND | =                           | ↑     | Hernández et al., 2004 |
| Valsartán      | 160 mg | Levantarse vs. Acostarse | 50 HTA-ANC | =                           | ↑     | Calvo et al., 2004     |
| Aspirina       | 100 mg | Levantarse vs. Acostarse | 328 HTA    | ↓                           | =     | Hernández et al., 2005 |

Profundidad: porcentaje de descenso en la media nocturna (descanso) de la PA en relación a la media diurna (actividad)  
 HTA: Hipertensión arterial esencial  
 HTA-ND: Hipertensión arterial esencial, pacientes no-dipper  
 HTA-ANC: Hipertensión arterial esencial, pacientes ancianos

En otro estudio, la administración de Nitrendipino en el momento de levantarse (06:00 horas), produjo una mayor reducción de la PA que cuando la toma de la medicación se realizó después del desayuno (08:30 horas) (66), lo que abre el interrogante de cuál es la hora que debe considerarse como más efectiva cuando hablamos de “administración matutina” de un fármaco. Los autores concluyen que la administración justo a la hora de levantarse (y no con el desayuno como suele ser lo habitual), podría ser más eficaz en la prevención de eventos cardíaco y cerebrovasculares agudos (ictus, infarto de miocardio y muerte súbita), los cuales presentan una clara variación circadiana en su incidencia, que es máxima entre las 06:00 y las 09:00 horas (69-75). Los mismos resultados demostraron que el efecto de Nitrendipino sobre la PA nocturna fue mayor cuando el fármaco se administró por la noche que permitió, además, aumentar la profundidad (66) (Tabla 1). En la misma línea, el patrón de variación circadiano de PA, en un grupo de 16 pacientes hipertensos con insuficiencia renal crónica (pacientes en los que predomina la elevación de su PA nocturna en relación a la PA diurna, llamados risers) sólo se normalizó cuando Isradipino, en dosis de 5 mg/día, se tomó por la tarde y no lo hizo cuando el mismo calcioantagonista se administró por la mañana, aunque la reducción de la PA media en 24 horas fuera similar con ambas pautas de tratamiento (76).

Un estudio previo, realizado con 10 pacientes, concluyó que la hora de administración de 30 mg/día de Nifedipino GITS no producía ningún cambio sustancial sobre la PA, tanto diurna como nocturna (62). En un trabajo reciente, estudiamos 80 pacientes hipertensos de 52,1±10,7 años de edad (63), asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento, según la hora de administración de Nifedipino GITS en monoterapia (dosis inicial 30 mg/día) durante 8 semanas, a la hora de levantar-

se o a la hora de acostarse. En los pacientes no controlados, la dosis se aumentó a 60 mg/día, hasta completar 16 semanas de tratamiento. La PA se monitorizó ambulatoriamente durante 48 horas, antes y después de cada período de tratamiento. Aunque la reducción de PAS-24h y PAD-24h fue ligeramente superior con la administración nocturna de 30 mg de Nifedipino GITS (12,0 y 7,2 mm Hg vs 10,3

y 6,5 mm Hg, con la dosis matutina), no hubo diferencias significativas; sin embargo, cuando los pacientes fueron titulados a 60 mg/día, la eficacia antihipertensiva fue cronodependiente, mayor cuando Nifedipino GITS se administró a la hora de acostarse (16,0 y 9,3 mm Hg en PAS y PAD de 24 horas versus 8,4 y 4,0 mm Hg, con la dosis matutina;  $p < 0.0001$ ). Además, con respecto al perfil de seguridad del fármaco, la administración nocturna de Nifedipino GITS redujo los efectos secundarios totales en un 77% y los edemas en un 91%, en relación con la pauta matutina ( $p = 0,026$ ). La cronoterapia con calcioantagonistas, para mejorar la tolerabilidad y seguridad, ya se había planteado previamente en el diseño de otros estudios, incluso de morbimortalidad cardiovascular. Así, en el ensayo Syst-Eur, cuyo objetivo era investigar si el tratamiento activo con Nitrendipino (en comparación con el placebo) podía reducir las complicaciones cardiovasculares en 4695 pacientes ancianos con HTA sistólica aislada, el fármaco antihipertensivo se administró por la noche, con el objeto de minimizar el desarrollo de efectos secundarios (principalmente los edemas) (17,77).

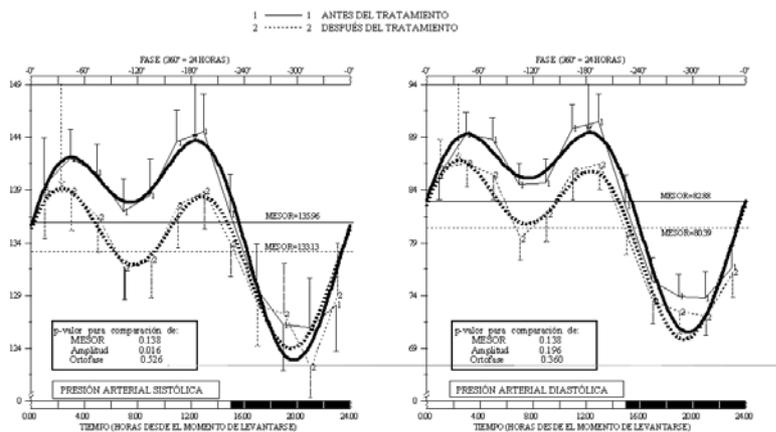
Cronoterapia con Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina

Los efectos del tratamiento antihipertensivo matutino versus vespertino con IECA se abordó en varios estudios cruzados con pacientes hipertensos. Los resultados indican que, en contraste con la administración en la mañana, la utilización de diferentes IECA como Benazepril (78), Enalapril (79), Perindopril (80), Quinapril (81,82) y Ramipril (83), en administración por la noche, produjeron una mayor reducción de la PA nocturna, con la consiguiente modificación del perfil de variación circadiano de la PA (Tabla 2). Kuroda et col. (84) investigaron los efectos de Trandolapril, administrado a la hora de acostarse o en la mañana, en 30 pacientes hipertensos; la toma nocturna de la medicación resultó ser una forma segura y efectiva de

controlar la PA matutina, sin inducir un descenso excesivo de la PA nocturna (84). La combinación fija de Captopril e Hidroclorotiazida redujo la PA diurna después de la administración matutina, pero se observó una disminución más pronunciada de los valores de PA durante el período de descanso nocturno, cuando la combinación se tomaba por la noche (85).

Los resultados de un estudio cruzado realizado con Perindopril, también indicaron un mayor descenso diurno o nocturno, según la administración del IECA se realice por la mañana o por la noche, aunque el perfil circadiano de PA sólo se modificó cuando el Perindopril se tomaba por la noche (80) (Tabla 2). Los mismos resultados se encontraron con Benacepril, con una reducción equivalente en la PA-24 horas, independientemente de la hora de administración; sin embargo, la duración de la eficacia antihipertensiva se redujo a 19 horas, cuando el fármaco se administró por la noche (78). Quinapril presentó justo el efecto contrario; los perfiles de PA ambulatoria post tratamiento indicaban un mayor efecto antihipertensivo con la administración nocturna, en comparación con la dosis matutina; la profundidad disminuyó después de la administración matutina y aumentó después de la toma por la noche (Tabla 2). Los autores concluyeron que la administración nocturna de Quinapril ofrece las ventajas de un mayor control de la PA en las 24 horas y una mejor modulación del patrón circadiano de la presión arterial (81,82).

Por su parte, los efectos antihipertensivos de Ramipril fueron paralelos a su hora de administración, con una mayor reducción de PA diurna cuando se administró por la mañana y de PA nocturna cuando se administró en la noche, posiblemente en relación con sus características farmacocinéticas porque, con una sola dosis diaria del fármaco, la duración del efecto antihipertensivo es inferior a las 24 horas (83). Cabe recordar que, en el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), los pacientes en el grupo de tratamiento activo con IECA, tomaron Ramipril a la hora de acostarse y los resultados del estudio reflejaron una reducción del 22% en el objetivo principal combinado de morbimortalidad, sin que se objetivaran cambios significativos en la presión arterial (medida de manera convencional), por lo cual se concluyó que los beneficios de la intervención con Ramipril eran inherentes a los posibles efectos pleiotrópicos del IECA utilizado (86). Posteriormente, los resultados de un sub-estudio del HOPE, en pacientes evaluados mediante MAPA, demostraron que existía una marcada e importante reducción de la PA durante las

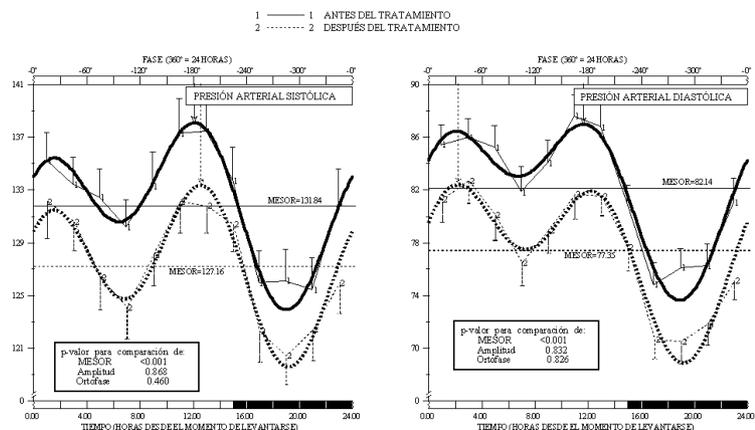


**Figura 4.** Cambios en la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) después de 3 meses de administración de doxazosina GITS (4 mg/día) a la hora de levantarse en pacientes con HTA esencial ligera-moderada monitorizados durante 48 horas. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis de componentes múltiples poblacional. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajusta a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase

horas de descanso nocturno; los autores concluyeron que la reducción significativa en morbilidad y mortalidad cardiovascular del estudio HOPE podría estar relacionada con el aumento de la profundidad (relación de PA diurna/nocturna) por la administración nocturna del fármaco y con la reversión del patrón no-dipper (patrón circadiano de la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio) hacia un patrón dipper de descenso nocturno de la PA, que determina un menor riesgo cardiovascular (87).

La Tabla 2 indica que la mayoría de los IECAs tienden a aumentar la profundidad cuando se administran por la noche y a disminuirla (o a no modificarla, de forma significativa) cuando se administran por la mañana. Hasta el momento y revisada la literatura, la única excepción a esta regla parece ser lmidapril. En un estudio cruzado con 20 pacientes hipertensos (9 dipper y 11 no-dipper), Kohno et col. encontraron que no existían diferencias significativas en la reducción de PA diurna o nocturna, después de la administración de 10 mg/día de lmidapril, tanto por la mañana como por la noche (88). Cronoterapia con Betabloqueantes Hasta el momento, no se ha publicado ningún estudio realizado con un diseño adecuado, que evalúe la eficacia antihipertensiva de los Betabloqueantes adrenergicos, administrados a diferentes horas del día. Resulta difícil sacar conclusiones sobre la importancia de la Cronoterapia

con Betabloqueantes, a partir de resultados en los que no se ha tenido en cuenta la hora de administración del fármaco. Un resumen de una veintena de estudios convencionales (el fármaco se administró sin especificidad temporal) (89) demuestra que los Betabloqueantes, o bien no tienen efecto sobre el perfil circadiano de variación de PA, o bien reducen la profundidad.



**Figura 5.** Cambios en la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) después de 3 meses de administración de doxazosina GITS (4 mg/día) a la hora de acostarse en pacientes con HTA esencial ligera-moderada monitorizados durante 48 horas. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis de componentes múltiples poblacional. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajusta a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase.

En general, los Betabloqueantes tienden a disminuir los valores diurnos de PA y reducen, en menor medida, los valores nocturnos, con escasa o nula influencia en la reducción del incremento matutino de PA (89,90). Un estudio cruzado con Propanolol en sujetos sanos demostró una reducción de PA y frecuencia cardiaca (FC) más pronunciada en el día que en la noche (91). El ritmo circadiano del tono simpático, mayor durante el período de actividad diurna, tal como reflejan las variaciones de catecolaminas plasmáticas, quizás pudiera explicar la eficacia predominante diurna de estos fármacos (92).

En un estudio reciente, hemos investigado los efectos del Nebivolol sobre el perfil circadiano de PA en pacientes hipertensos (93). En el estudio participaron 67 pacientes de 42,1±11,7 años, sin tratamiento farmacológico antihipertensivo previo, que recibieron una dosis de 5 mg/día de Nebivolol en monoterapia a la hora de levantarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente durante 48 horas, antes y después de 3 meses de tratamiento. Se objetivó una reducción significativa de la PAS y PAD de 24 horas (11,7 y 10,3 mm Hg, P<0,001). La eficacia hipotensora de Nebivolol fue significativamente mayor en la media diurna que en la nocturna, tanto de la PAS como de la PAD (P<0,001), por lo que se produjo una reducción significativa en la profundidad de la PA después del tratamiento (P<0,001). Se demostró también una reducción significativa de la FC (9,9

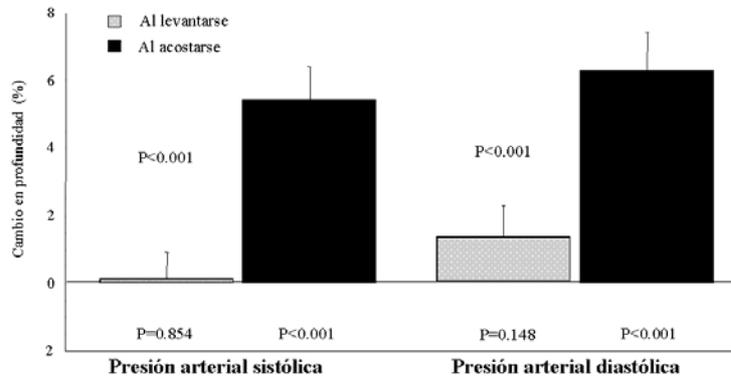


Figura 6: Cambios en la profundidad (expresado en porcentaje) de la PAS (izquierda) y de la PAD (derecha), tras la administración de 160 mg/día de Valsartán en régimen cronoterapéutico, por la mañana al levantarse (columnas de color blanco) versus por la noche antes de acostarse (columnas de color negro).

pulsaciones/minuto en la media de 24 horas,  $P<0,001$ ) (93).

Además de la eficacia antihipertensiva, hemos investigado los efectos de Nebivolol sobre el perfil circadiano de la PA, administrado a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso, en el que constituye el primer estudio de Cronoterapia con un Betabloqueante (Tabla 3) (94). Incluimos 82 pacientes hipertensos de  $45,1\pm 12,3$  años, asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento en función de la hora de administración de 5 mg/día de Nebivolol, a la hora de levantarse o a la hora de acostarse (94). La PA se monitorizó ambulatoriamente durante 48 horas, antes y después de 8 y 16 semanas de tratamiento. Tras 8 semanas de tratamiento, la eficacia del Nebivolol fue ligeramente superior (no significativa) con la dosis matutina (reducción de 13,9 y 12,2 mm Hg en PAS y PAD de 24 horas versus 12,2 y 9,7 mm Hg, a la hora de acostarse;  $P>0,064$  entre grupos). En ambos grupos, la eficacia fue mayor en la PA diurna que en la PA nocturna ( $P<0,029$ ) y se produjo una disminución de la profundidad. El efecto sobre la frecuencia cardiaca fue similar en ambos regímenes de tratamiento. Después de 16 semanas de tratamiento con la misma dosis, no se observó una reducción adicional de la PA ni modificaciones en la profundidad (94). Los resultados indican que la eficacia antihipertensiva de Nebivolol no es cronodependiente, ni en la hora de administración, ni en la duración del tratamiento (94).

#### Cronoterapia con Alfabloqueantes

La administración 2 veces al día de los alfabloqueantes Indoramina (95) y Prazo-

sina (96) no modificó el perfil circadiano de variación de la PA. La administración nocturna de Doxazosina, redujo significativamente la PA sistólica y diastólica, tanto durante el día como durante la noche, pero el mayor efecto se encontró en las primeras horas de la mañana (97). Si tenemos en cuenta que el bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos reducen, de forma más efectiva, las resistencias vasculares periféricas durante las primeras horas del ciclo de actividad que durante el resto del día (98), la administración de Doxazosina estaría recomendada al final del ciclo de actividad. Quizá lo más relevante de este estudio fue que el efecto máximo o pico terapéutico, después de la administración de Doxazosina por la noche, ocurrió mucho más tarde de lo previsto, en función de posibles modificaciones farmacocinéticas (97). Esta observación es similar a la encontrada con Nifedipino (99), Enalapril (79) y Propranolol (91), entre otros fármacos antihipertensivos, en donde se ha objetivado una relación entre el momento cronológico de administración y la dosis-respuesta.

En otro estudio cronofarmacológico, se investigó el efecto de Doxazosina GITS sobre el patrón circadiano de variación de la PA (100). Se estudiaron 69 pacientes hipertensos de  $57,0\pm 10,3$  años de edad, asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento en función de la hora de administración de 4 mg/día de Doxazosina GITS, a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. Después de 3 meses, en el grupo de toma matutina (Figura 4), la reducción de PA no fue significativa (2,8 y 2,4 mm Hg en media de PAS y PAD de 24 horas;  $P>0,138$ ), principalmente debido a la ausencia de eficacia durante las horas de descanso nocturno. La reducción de PA

fue mayor y significativa (4.8 mm Hg en la media de PAS y PAD de 24 horas;  $P<0,001$ ) cuando Doxazosina GITS se administró antes de acostarse (Figura 5); además, dicha reducción de PA fue similar en las horas de actividad diurna y en las horas de descanso nocturno, con una cobertura terapéutica (duración del efecto antihipertensivo) durante casi las 24 horas del día. Los efectos cronoterapéuticos de Doxazosina GITS han sido ratificados en estudios posteriores, utilizando el fármaco en monoterapia o en tratamiento combinado (101).

Cronoterapia con otros fármacos antihipertensivos

Aparte de los estudios mencionados anteriormente, se han evaluado las modificaciones cronoterapéuticas con un diurético y un ARA-II (102-105). En el primer caso, se incluyeron 55 pacientes hipertensos (25 varones y 30 mujeres) de  $48,7\pm 11,9$  años, sin tratamiento farmacológico antihipertensivo previo, que fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento en función de la hora de administración de 5 mg/día del diurético Torasemida, a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. La PA se monitorizó durante 48 horas, antes y después de 6 semanas de tratamiento. La reducción de PA fue mayor con la administración nocturna (11,2 y 8,0 mm Hg en la media PAS y PAD 24 horas) que con la administración matutina (6,2 y 3,7 mm Hg en la media PAS y PAD) (102). El porcentaje de pacientes con PA ambulatoria controlada, fue casi el doble cuando la Torasemida se administró a la hora de acostarse (52%) que cuando el diurético se tomó a la hora de levantarse (28%). Las curvas de eficacia indican una cobertura terapéutica de 24 horas, sólo cuando el fármaco se administró a la hora de acostarse. La eliminación urinaria de sodio y potasio no se modificaron y fueron similares en ambos grupos y los efectos secundarios no aumentaron con la administración nocturna de Torasemida (102). En relación con los ARA-II, sólo se ha publicado un estudio de administración temporalizada con Valsartán (103). En ese estudio, se incluyeron 90 pacientes con HTA esencial ligera-moderada (30 varones y 60 mujeres) de  $49,0\pm 14,3$  (media $\pm$ DE) años, asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento con Valsartán 160 mg/día en función su hora de administración, al levantarse o al acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente, antes y después de 3 meses de intervención terapéutica. La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento en monoterapia con Valsartán ( $P<0,001$ ) fue similar con la dosis matutina (17,0 y 11,3 mm Hg en la media de PA sistólica (PAS) y diastó-

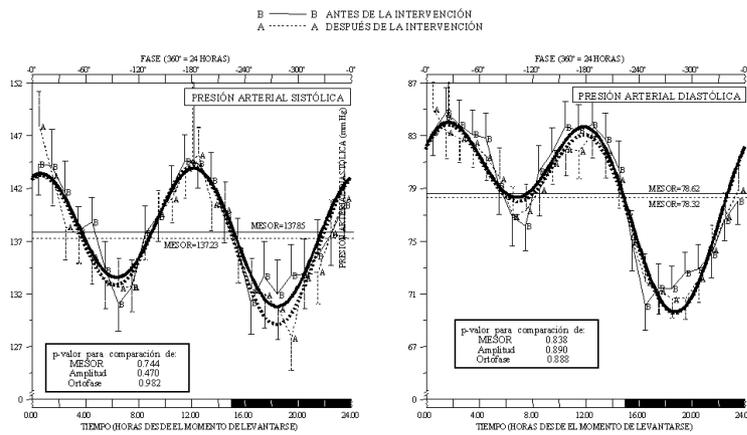


Figura 7: Cambios en el patrón circadiano de la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) en pacientes con HTA refractaria tomando 3 fármacos a la hora de levantarse. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención terapéutica (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis poblacional de componentes múltiples. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajustada a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase.

lica (PAD) de 24 horas) que con la dosis nocturna (14,6 y 11,4 mm Hg) (103). La duración del efecto también fue igual en ambos grupos de tratamiento, con eficacia antihipertensiva en las 24 horas del día. Por otro lado, la dosis nocturna de Valsartán fue particularmente eficaz en la reducción de la media nocturna de la PA, con un aumento significativo ( $P < 0,001$ ) del 6% en la profundidad de la presión arterial (Figura 6), lo que se tradujo en una reducción relativa del porcentaje de pacientes no-dipper (73%) con la administración nocturna (103).

Los resultados del primer estudio de Cronoterapia con un ARA-II indican que, la administración de Valsartán en una dosis diaria de 160 mg en el momento de levantarse, reduce de manera significativa y uniforme la PA durante las 24 horas. Aunque la misma dosis de Valsartán tomada a la hora de acostarse produce una reducción similar de PA durante las 24 horas, la modificación de la curva de respuesta terapéutica conlleva a una modificación de la relación PA diurna/nocturna hacia un patrón más dipper. De esta forma, los resultados sugieren que la hora óptima de administración de Valsartán podría elegirse en función del perfil circadiano basal dipper o no-dipper de cada paciente, con el objeto de mejorar la efectividad del tratamiento (103).

Esta hipótesis, de individualización en el abordaje terapéutico según el perfil circadiano del sujeto, ha sido ratificada en 2 estudios recientes, en pacientes hiperten-

sos no-dipper (104) y en hipertensos ancianos (105).

**Cronoterapia en pacientes con Hipertensión Refractaria**

Aunque hemos hecho referencia a resultados con fármacos como Captopril (85), Amlodipino (58) o Doxazosina GITS (101), administrados en terapia combinada, no

existen estudios sobre cronoterapia y combinoterapia. Esto es importante en los hipertensos que no responden a la monoterapia y, particularmente, en la HTA refractaria o resistente (pacientes que reciben 3 o más fármacos antihipertensivos y no están controlados), los cuales tienen una elevada prevalencia de daño en órganos diana y un elevado riesgo cardiovascular. Habitualmente, la estrategia terapéutica en estos pacientes incluye añadir un nuevo fármaco o cambiar un fármaco por otro, buscando una mejor combinación sinérgica, aunque la mayoría de los pacientes, siguen recibiendo toda la medicación antihipertensiva en administración matutina (106). Como ejemplo de las implicaciones de la Cronoterapia en el control de la HTA, en pacientes con HTA refractaria se ha valorado el impacto sobre el perfil circadiano de la PA del cambio de la hora de administración del tratamiento, sin modificar la dosis ni el número de fármacos (107).

En este estudio piloto se estudiaron 78 pacientes con HTA no controlada de  $60,4 \pm 11,5$  años de edad, que recibían 3 fármacos antihipertensivos, todos ellos en dosis matutina. El esquema básico de tratamiento basal de los pacientes era una combinación fija de un DIU+IECA o una combinación fija de DIU+ARA II; el tercer fármaco era un calcioantagonista dihidropiridínico (CADH) o un AB. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento, de acuerdo con la modificación de su esquema terapéutico: Grupo

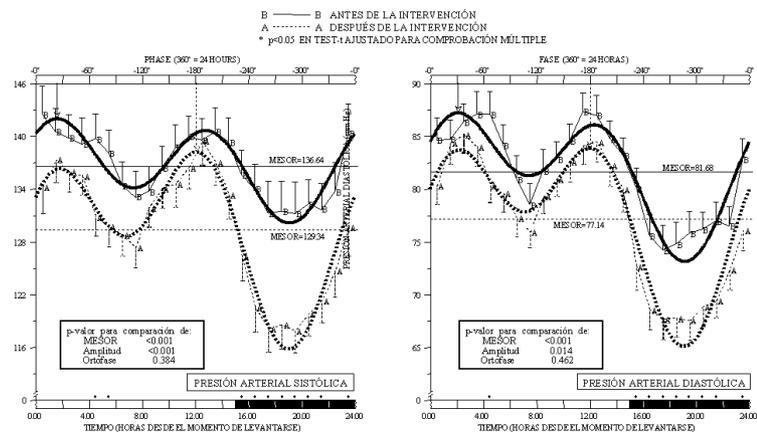


Figura 8: Cambios en el patrón circadiano de la PA sistólica (izquierda) y diastólica (derecha) en pacientes con HTA refractaria tomando 3 fármacos a la hora de levantarse después de cambiar un fármaco a la hora de acostarse. Cada gráfica muestra las medias y errores estándar (trazo fino) de los datos obtenidos antes (línea continua) y después de la intervención terapéutica (línea discontinua). Las curvas no sinusoidales (trazo grueso) representan en cada caso el mejor modelo ajustado a los datos mediante análisis poblacional de componentes múltiples. El eje horizontal inferior representa el tiempo circadiano en horas transcurridas desde el momento de levantarse. Las horas de descanso nocturno (promedio de todos los sujetos) están indicadas por la barra negra situada sobre el eje horizontal inferior. MESOR: valor medio de la curva ajustada a los datos. Amplitud: Mitad de la diferencia entre el máximo y el mínimo de la mejor curva ajustada a los datos. Ortofase: Retardo desde un instante de referencia (aquí hora de levantarse) hasta el momento de valor máximo de la mejor curva ajustada a los datos. Las flechas desde el eje horizontal superior indican la situación de la ortofase.

1) Intercambio de CADH y AB, con administración de los 3 fármacos por la mañana. Grupo 2) DIU+IECA o DIU+ARA II en administración matutina y CADH o AB en administración nocturna. La PA se monitorizó durante 48 horas consecutivas, antes y después de 3 meses de tratamiento con el nuevo esquema terapéutico.

Cuando se mantuvieron los 3 fármacos en dosis matutina, se produjo una leve y no significativa reducción de la PA (0,6 y 0,3 mm Hg en la media PAS y PAD 24 horas;  $P=0,744$ ; Figura 7). En la monitorización basal, sólo un 27% de los pacientes en este grupo eran dipper, porcentaje que se redujo hasta el 19% después de 3 meses de terapia con 3 fármacos en la mañana. La reducción de PA fue, sin embargo, mucho mayor y significativa (7,3 y 4,5 mm Hg en la media de PAS y PAD 24 horas;  $P<0,001$ ; Figura 8) cuando uno de los fármacos pasó a ser administrado en la noche. Esta reducción de PA fue marcadamente superior en la media nocturna de PA que en la media diurna. Mientras que sólo un 16% de los pacientes de este grupo eran dipper en el perfil basal, un 52% lo fueron en el perfil post-intervención ( $P<0,001$ ) (107). Los resultados de este estudio, en pacientes con HTA refractaria, indican que la hora del tratamiento puede ser tan o más importante que el aumento de dosis o el cambio en la combinación terapéutica, en el control de la PA y en el modelado adecuado del perfil circadiano de la presión arterial.

## Conclusiones

La estrategia antihipertensiva basada en la Cronoterapia está basada en la elevada incidencia de un patrón circadiano de presión arterial alterado en pacientes con HTA esencial y su posible repercusión fisiopatológica. Resultados recientes indican que el porcentaje de pacientes no-dipper, en hipertensos no tratados, es del 38%; no menos importante es el hecho de que, dicho porcentaje aumentó hasta el 62%, cuando los pacientes fueron evaluados nuevamente, después de recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo (106). El porcentaje de pacientes que recibían medicación sólo en dosis matutina fue significativamente mayor entre los pacientes no-dipper (91%) que entre los pacientes dipper (59%). Así, en pacientes hipertensos tratados, la reducción en el descenso esperado de PA durante la noche podría ser debido, en gran medida, a la ausencia de una cobertura terapéutica adecuada a lo largo de las 24 horas y a la utilización de un esquema terapéutico inadecuado.

Los estudios de Cronoterapia antihipertensiva (Tablas 1-3) indican que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la mayoría de los fármacos dependen de su hora de administración, lo que se traduce en cambios en la eficacia y duración del efecto antihipertensivo. El “momento cronoterapéutico” de la medicación antihipertensiva, debe adaptarse al inicio del ciclo de actividad y descanso de cada sujeto (el paciente deberá tomar siempre la medicación en el “momento de levantarse” y/o en el “momento de acostarse”). Finalmente, la hora de administración de los fármacos antihipertensivos es un factor determinante de la influencia del tratamiento sobre el perfil circadiano de la PA. Los resultados en las Tablas 1-3 resumen los efectos sobre la profundidad de los diferentes fármacos estudiados en Cronoterapia y constituyen un excelente fundamento para individualizar el tratamiento antihipertensivo, en función del perfil circadiano de PA basal (dipper o no-dipper) de cada paciente hipertenso.

En resumen, la Cronoterapia antihipertensiva además de proporcionar un “tratamiento a la carta”, que contribuirá a mejorar el control del paciente hipertenso, puede modular la variación circadiana de la PA y ofrecer protección a los sujetos con un importante incremento matutino de la PA (very-dipper) y a los pacientes con alteración del perfil circadiano normal (no-dipper), considerados como pacientes de elevado riesgo cardiovascular, lo que podría facilitar la reducción de la morbimortalidad en estos sujetos.

## Referencias Bibliográficas

- (1) Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine. *Am J Hypertens*. 1996;9:11S-21S.
- (2) Smolensky MH. Chronobiology and chronotherapeutics: Applications to cardiovascular medicine. En: Deedwania PC, ed. *Circadian Rhythms of Cardiovascular Disorders*. Armonk, N.Y.: Futura Publishing Co., Inc, 1997;173-206.
- (3) Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms in clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(issue 9, Part 2):280S-290S.
- (4) Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. En: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1992;418-427.
- (5) Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2002;19:461-481.
- (6) Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F, Haus E, Reinberg A. Progress in the chronotherapy of hypertension. In: Oparil S, Weber M, eds. *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia: Elsevier, 2004;in press.

- (7) Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:501-505.
- (8) 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;107:1401-1406.
- (9) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-857.
- (10) Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke*. 1995;26:1373-1378.
- (11) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly patients. Advanced cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27:130-135.
- (12) Hoshida Y, Kario K, Schwartz JE, Hoshida S, Pickering TG, Shimada K. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme-dippers and reverse-dippers). *Am J Hypertens*. 2002;15:844-850.
- (13) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet (letter)*. 1988;13:397.
- (14) 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;24:793-801.
- (15) Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi G, Verdura C, Monarca C, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol*. 1995;43:382-387.
- (16) Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit*. 1997;2:333-338.
- (17) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-546.
- (18) 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;20:2183-2189.
- (19) Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-245.
- (20) Portaluppi F, Smolensky MH. Circadian rhythm and environmental determinants of blood pressure regulation in normal and hypertensive conditions. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000:79-118.
- (21) Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. Importance of timing of dosing. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000;255-271.
- (22) Labrecque G, Beauchamp D. Rhythms and pharmacokinetics. En: Redfern P, ed. *Chronot-*

- herapeutics. London, England: Pharmaceutical Press, 2003;75-110.
- (23) Lemmer B. Differential effects of antihypertensive drugs on circadian rhythm in blood pressure from the chronobiological point of view. *Blood Press Monit.* 1996;1:161-169.
- (24) Witte K, Lemmer B. Rhythms and pharmacodynamics. En: Redfern P, ed. *Chronotherapeutics*. London, England: Pharmaceutical Press, 2003;111-126.
- (25) Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclo-oxygenase inhibition. *Circulation.* 1985;72:1177-1184.
- (26) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998;351:1755-1762.
- (27) The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet.* 1998;351:233-241.
- (28) Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet.* 2001;357:89-95.
- (29) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324:71-86.
- (30) Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation.* 2002;105:387-392.
- (31) Wu R, Laplante MA, de Champlain J. Prevention of angiotensin II-induced hypertension, cardiovascular hypertrophy and oxidative stress by acetylsalicylic acid in rats. *J Hypertens.* 2004;22:793-801.
- (32) Grosser N, Schroder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric-oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1345-1351.
- (33) Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schroder H, Grundemann D, Schomig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol.* 2004;143:159-165.
- (34) Kanabrocki EL, Murray D, Hermida RC, Scott GS, Bremner WF, Ryan MD, et al. Circadian variation in oxidative stress markers in healthy and type II diabetic men. *Chronobiol Int.* 2002;19:423-439.
- (35) Kanabrocki EL, Third JLHC, Ryan MD, Nemchausk BA, Shirazi P, Scheving LE, et al. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA.* 2000;283:2240-2241.
- (36) Kanabrocki EL, George M, Hermida RC, Messmore HL, Ryan MD, Ayala DE, et al. Day-night variations in blood levels of nitric oxide, T-FFPI and E-selectin. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis.* 2001;7:339-345.
- (37) Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-anatrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol Int.* 1990;7:203-216.
- (38) Haus E, Lakatua D, Swoyer J, Sackett-Lundeen L. Chronobiology in hematology and immunology. *Am J Anatomy.* 1983;168:467-517.
- (39) Toffler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Eng J Med.* 1987;316:1514-1518.
- (40) Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. Circadian variations in platelet functions and blood coagulation parameters. En: Reinberg A, Smolensky M, Labrecque G, eds. *Annual Review of Chronopharmacology*, Vol. 7. Oxford: Pergamon Press, 1990:153-156.
- (41) Grégoire C, Labrecque G. Chronopharmacology of increasing doses of collagen and aspirin on the in vitro platelet aggregation. *Biological Rhythms and Medications. Proc Sixth Int Conf Chronopharmacol Chronotherapeutics*, Amelia Island, Florida, July 5-9, 1994:XIV-1.
- (42) Cornéilissen G, Halberg F, Prikryl P, Dankova E, Siegelova J, Dusek J, International Womb-To-Tomb Chronome Study Group. Prophylactic aspirin treatment: The merits of timing. *JAMA.* 1991;266:3128-3129.
- (43) Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans N. Effect of low-dose aspirin on vascular refractoriness in angiotensin-sensitivity primigravid women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:1169-1173.
- (44) Abacioglu N. Effects of drugs and electroshock on blood angiotensin II concentrations. Ankara University, Department of Pharmacology, Ph.D. Dissertation; 1982.
- (45) Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Iglesias M, Halberg F. Time-dependent effects of ASA administration on blood pressure in healthy subjects. *Chronobiologia* 1994;21:201-213.
- (46) Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Iglesias M. Influence of aspirin usage on blood pressure. Dose and administration-time dependencies. *Chronobiol Int.* 1997;14:619-637.
- (47) Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Administration-time dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. *Hypertension.* 2003;41:1259-1267.
- (48) Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojón A, Silva I, Uceda R, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension.* 1997;30:589-595.
- (49) Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Silva I, et al. Administration-time dependent effects of aspirin in women at differing risk for preeclampsia. *Hypertension.* 1999;34:1016-1023.
- (50) Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Administration-time dependent influence of aspirin on blood pressure in pregnant women. *Hypertension.* 2003;41:651-656.
- (51) Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:975-983.
- (52) Fernández JR, Hermida RC. Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int.* 1998;15:191-204.
- (53) Fernandez JR, Mojón A, Hermida RC. Comparison of parameters from rhythmometric models with multiple components on hybrid data. *Chronobiol Int.* 2004;21:467-482.
- (54) Mengden T, Binswanger B, Gruene S. Dynamics of drug compliance and 24-hour blood pressure control of once daily morning vs evening amlodipine. *J Hypertens.* 1992;10(Suppl 4):S136.
- (55) Nold G, Strobel G, Lemmer B. Morning vs evening amlodipine treatment: effect on circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 1998;3:17-25.
- (56) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, et al. Administration-time dependent effects of amlodipine on blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21(suppl 4):S62-S63.
- (57) Qiu YG, Chen JZ, Zhu JH, Yao XY. Differential effects of morning or evening dosing of amlodipine on circadian blood pressure and heart rate. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17:335-341.
- (58) Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Domínguez MJ, Covelo M. Administration time-dependent effects on ambulatory blood pressure of amlodipine as added therapy in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2004;22 (Suppl. 2):S117.
- (59) Kitahara Y, Saito F, Akao M, Fujita H, Takahashi A, Taguchi H, et al. Effect of morning and bedtime dosing with cilnidipine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:68-73.
- (60) Kohno I, Iwasaki H, Okutani M, Mochizuki Y, Sano S, Satoh Y, et al. Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol Int.* 1997;14:71-84.
- (61) Fogari R, Malacco E, Tettamanti F, Gnemmi AE, Milani M. Evening vs. morning isradipine sustained release in essential hypertension: a double-blind study with 24 h ambulatory monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;35:51-54.
- (62) Greminger P, Suter PM, Holm D, Kobelt R, Vetter W. Morning versus evening administration of nifedipine gastrointestinal therapeutic system in the management of essential hypertension. *Clin Invest.* 1994;72:864-869.
- (63) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Covelo M, López JE. Efectos de la administración temporalizada de nifedipino GITs en monoterapia sobre la presión arterial ambulatoria en pacientes con hipertensión arterial esencial. *Hipertensión Clínica.* 2004;5:249.
- (64) White WB, Mansoor GA, Pickering TG, Vidt DG, Hutchinson HG, Johnson RB, et al. Differential effects of morning and evening dosing of nisoldipine ER on circadian blood pressure and heart rate. *Am J Hypertens.* 1999;12:806-814.
- (65) Meilhac B, Mallion JM, Carre A, Chanudet X, Poggi L, Gosse P, et al. Study of the influence of the time of administration on the antihypertensive effect and nitrendipine tolerance in mild to moderate essential hypertensive patients. Value of ambulatory recording of blood pressure on 24 hours. *Thérapie.* 1992;47:205-210.
- (66) Umeda T, Naomi S, Iwaoka T, Inoue J, Sasaki M, Ideguchi Y, et al. Timing for administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension. *Hypertension.* 1994;23(Suppl 1):I211-I214.
- (67) Gould BA, Mann S, Kieso H, Balasubramanian V, Raftery EB. The 24-hour ambulatory

- blood pressure profile with verapamil. *Circulation*. 1982;65:22-27.
- (68) Caruana M, Heber M, Brigden G, Raftery EB. Assessment of 'once daily' verapamil for the treatment of hypertension using ambulatory, intra-arterial blood pressure recording. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;32:549-553.
- (69) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-1322.
- (70) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Kiangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75:131-138.
- (71) Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79:733-743.
- (72) Alberts MJ. Circadian variation of stroke. *Arch Neurol*. 1991;48:790.
- (73) Wroe SJ, Snadercock P, Bamford J, Dennis M, Slattery J, Warlow C. Diurnal variation in incidence of stroke: Oxfordshire community stroke project. *BMJ*. 1992;304:155-157.
- (74) Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke. A hospital-based study. *Stroke*. 1998;29:1873-1875.
- (75) Chasen CA, Muller JE. Circadian rhythm of myocardial infarction and sudden death. En: White WB, ed. *Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000:219-241.
- (76) Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, degli Uberti EC, Fersini C. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am J Hypertens*. 1995;8:719-726.
- (77) 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;350:757-764.
- (78) Palatini P, Mos L, Motolese M, Mormino P, Del Torre M, Varotto L, et al. Effect of evening versus morning benazepril on 24-hour blood pressure: a comparative study with continuous intraarterial monitoring. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1993;31:295-300.
- (79) Witte K, Weisser K, Neubeck M, Mutschler E, Lehmann K, Hopf R, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:177-186.
- (80) Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens*. 1997;15:205-211.
- (81) Palatini P. Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hours?. *Am Heart J*. 1992;123:1421-1425.
- (82) Palatini P, Racioppa A, Raule G, Zaninotto M, Penzo M, Pessina AC. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:378-383.
- (83) Myburgh DP, Verho M, Botes JH, Erasmus ThP, Luus HG. 24-Hour pressure control with ramipril: comparison of once-daily morning and evening administration. *Curr Ther res*. 1995;56:1298-1306.
- (84) Kuroda T, Kario K, Hoshida S, Hashimoto T, Nomura Y, Saito Y, et al. Effects of bedtime vs. morning administration of the long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on morning blood pressure in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2004;27:15-20.
- (85) Middeke M, Kluglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int*. 1991;8:506-510.
- (86) 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;342:145-153.
- (87) Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures. A HOPE substudy. *Hypertension*. 2001;38:e28-e32.
- (88) Kohno I, Ijiri H, Takusagawa M, Yin DF, Sano S, Ishihara T, et al. Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: comparison between morning and evening administration. *Chronobiol Int*. 2000;17:209-219.
- (89) Stanton A, O'Brien E. Auswirkungen der Therapie auf das zirkadiane Blutdruckprofil. *Kardio*. 1994;3:1-8.
- (90) Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. En: Redfern P, Lemmer B, eds. *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 125, Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 1997:251-297.
- (91) Langner B, Lemmer B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33:619-624.
- (92) de Leeuw PW, Falke HE, Kho TL, Vandongen R, Wester A, Birkenhäger WH. Effects of beta-adrenergic blockade on diurnal variability of blood pressure and plasma noradrenaline levels. *Acta Med Scand*. 1977;202:389-392.
- (93) Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Domínguez MJ, Covelo M. Effects of nebivolol monotherapy on ambulatory blood pressure in patients with grade 1-2 essential hypertension. *J Hypertens*. 2004;22 (Suppl. 2):S386.
- (94) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE, Covelo M. Administration time-dependent effects of nebivolol on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18: en prensa.
- (95) Gould BA, Mann S, Davies A, Altman DG, Raftery EB. Indoramin: 24-hour profile of intraarterial ambulatory blood pressure, a double blind placebo controlled crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(Suppl):67s-73s.
- (96) Weber MA, Tonkon MJ, Klein RC. Effect of antihypertensive therapy on the circadian blood pressure pattern. *Am J Med*. 1987;82(Suppl 1A):50-52.
- (97) Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P, for the Hypertension and Lipid Trial Study Group. Night-time dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am J Hypertens*. 1994;7:844-847.
- (98) Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med*. 1991;325:986-990.
- (99) Lemmer B, Nold G, Behne S, Kaiser R. Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int*. 1991;8:485-494.
- (100) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, et al. Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21(suppl 4):S182.
- (101) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2004;21:277-296.
- (102) Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Covelo M, Rodríguez M, López JE. Administration time-dependent effects of torasemide on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18: en prensa.
- (103) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, et al. Administration-time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2003;42:283-290.
- (104) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in nondipper hypertensive patients. *J Hypertens*. 2004;22 (Suppl. 2):S243.
- (105) Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Domínguez MJ, Mojón A, et al. Effects of morning versus evening administration of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients. *J Hypertens*. 2004;22 (Suppl. 2):S382.
- (106) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, López JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and nondipper hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20:1097-1104.
- (107) Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, López JE, Domínguez MJ, Covelo M. Administration time-dependent effects of pharmacologic treatment on ambulatory blood pressure in patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(5):109A.