

Hipertensión arterial nocturna: durmiendo con el enemigo

Nocturnal high blood pressure: sleeping with the enemy

 Juan David Orozco-Burbano¹  Alex Jhonier Imbachi-Salamanca¹  Manuel Felipe Cáceres-Acosta²  Nelson Adolfo López Garzón²

 Andrés Marcelo Piarpuzán-Yasnó³  Juan Sebastián Delgado-Caravali⁴

¹Especialista en medicina interna, Hospital Universitario San José de Popayán.

²Especialista en medicina interna, Hospital Universitario San José de Popayán.

³Especialista en medicina interna, cardiología, Universidad del Cauca.

⁴Especialista en medicina interna, cardiología, Universidad del Cauca.

⁵Médico general, Hospital Francisco de Paula Santander ESE, Santander de Quilichao.

⁶Estudiante de medicina, Universidad del Cauca.

Filiación: Departamento de medicina interna, Universidad del Cauca, Colombia.

Autor de correspondencia: Juan David Orozco Burbano, correo electrónico: jdorozco@unicauca.edu.co

Fuente de financiación: Ninguna

Received: 02/24/2022 Accepted: 05/19/2022 Published: 06/25/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7012944>

260

Resumen

La hipertensión arterial es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por lo general, se hace énfasis en el control de la presión arterial diurna. Sin embargo, diversas condiciones pueden generar alteraciones en la regulación del ritmo circadiano que conllevan a la presencia de hipertensión nocturna, descrita como una presión arterial elevada en la noche en presencia de una presión diurna normal. Esta condición ha sido estipulada como predictora de eventos cardiovasculares mayores, por lo cual amerita un reconocimiento temprano por parte del personal médico para su correcto enfoque y manejo. A continuación, se realiza una revisión de los aspectos más relevantes de aproximación diagnóstica y terapéutica de esta condición.

Palabras clave: cronoterapia; hipertensión; presión arterial; ritmo circadiano.

Abstract

Arterial hypertension is a risk factor for cardiovascular disease with high rates of morbidity and mortality. The emphasis is usually on daytime blood pressure control. However, different conditions can generate disturbance in the regulation of circadian rhythm that lead to the presence of nocturnal hypertension, describe as high blood pressure at night with a normal pressure at daytime. This condition has been stipulated as a predictor of major cardiovascular events, which requires early recognition by medical staff for a correct approach and treatment. A review of the most relevant aspects of the diagnostic and therapeutic approach of this condition is discussed in this article

Keywords: chronotherapy; hypertension; blood pressure; circadian rhythm.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo modificables de enfermedad cardiovascular, siendo un sello distintivo de la desregulación cardiovascular, con altas tasas de morbilidad y mortalidad debido al impacto en diferentes órganos de la anatomía corporal (Jaeger et al., 2020; Zabawa et al., 2020). La Organización Mundial de la Salud estima que la HTA causa el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular y el 45% de las muertes por enfermedad coronaria alrededor del planeta (O'Flynn et al., 2015).

Actualmente se recomienda la medición de cifras tensionales de manera ambulatoria, para la detección de grupos de pacientes con alteraciones en el ritmo circadiano, con el fin de guiar un manejo farmacológico personalizado. La hipertensión nocturna (HN) hace parte de uno de estos grupos, representando un 7% del total de pacientes hipertensos (O'Brien et al., 2013). Esta condición se ha asociado con mayor daño de órgano inducido por hipertensión (HMOD), como hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria y una reducción en la compliance arterial (Redon & Lurbe, 2008). Por este motivo se ha decidido realizar una revisión bibliográfica narrativa acerca de la definición, epidemiología y tratamiento de esta condición.

Las bases de datos que se revisaron fueron PubMed, Google Scholar y SciELO, estableciendo un límite de tiempo de 15 años, sin restricción idiomática (desde el 01/10/2007 hasta el 01/10/2021). Las palabras clave utilizadas fueron: hipertensión, cronoterapia, presión arterial, ritmo circadiano cuales fueron combinadas con el término booleano "AND". La búsqueda arrojó un total de 456 artículos, de los cuales se tomaron 42 artículos, los cuales incluían en su título principal o en su resumen las palabras clave. Se excluyeron los artículos que no tuvieran disponible el texto completo o no tuvieran relación con el objetivo de esta revisión, estudios duplicados y reportes de casos.

Definición

La HN se describió por primera vez en el 2007 como una presión arterial (PA) nocturna elevada en presencia de una PA diurna normal. Actualmente, se establece el diagnóstico por un promedio de presión arterial nocturna $\geq 120/70$ mm Hg por medio de monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) (Li & Wang, 2013).

Habitualmente la PA sigue un patrón circadiano, con un descenso de la presión sistólica y diastólica de $> 10\%$ en horas tardías de la noche comparado con el día llegando al nadir alrededor de la medianoche, con posterior ascenso en las primeras horas de la mañana. Este fenómeno de variación, depende de la interacción entre diferentes grupos hormonales como el sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (Tadic et al., 2020). Sin embargo, en algunos individuos este comportamiento se ve alterado, dándose así un fenómeno denominado non dipper, el cual consiste en una disminución nocturna de la PA $< 10\%$ respecto a la PA diurna (Kristanto et al., 2016).

La HN se puede presentar en la vigilia y en el sueño, se asocia con estadios iniciales de HTA y un incremento en HMOD, catalogándose como un predictor fuerte de eventos cardiovasculares y mortalidad asociada. En contraste, el patrón non dipper está relacionado con estadios avanzados de la HTA y condiciones subyacentes (diabetes, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hiperaldosteronismo y enfermedad renal crónica (ERC)), reflejando una alteración en los mecanismos de regulación de la PA como disfunción autonómica, sobrecarga de volumen nocturna y alteraciones en el manejo de sodio. Además, se ha asociado con mayor riesgo de deterioro cognitivo, enfermedad cardíaca hipertensiva, lesión vascular y ERC (Kario, 2018). La presencia de ambas condiciones, conlleva a peores desenlaces cardiovasculares y a un incremento en la mortalidad de origen cardiovascular (De La Sierra et al., 2014; Redon & Lurbe, 2008).

Epidemiología

No existe información puntual acerca de la prevalencia de esta condición. La mayoría de datos se han obtenido de estudios heterogéneos por lo que la prevalencia puede variar entre el 33% al 60,8% según la población estudiada, siendo más frecuente en asiáticos y afroamericanos (Doménech Feria-Carot & Sobrino Martínez, 2011).

Un estudio coreano realizado en una población general reportó una prevalencia de HN del 42,8%, encontrándose HN aislada en el 22,8% de los casos; estas cifras incrementaron en pacientes con pre hipertensión hasta un 34,5% y un 66,2% respectivamente (Rhee et al., 2021). Por otra parte, el estudio SCAPIS realizado en Suecia, evaluó mediante AMBP a 5881 individuos entre los 50 a 64 años de edad, documentando una preva-

lencia de HN del 37,6%. Además, se encontró que el patrón *non dipper* estaba presente en el 31% de las personas evaluadas (Lin et al., 2021).

En Latinoamérica, un estudio de cohorte realizado en La Plata, Argentina reportó una prevalencia del 61,5% de HN, siendo esta aislada en el 12,9% y combinada (diurna-nocturna) en el 48,7%. Este mismo estudio encontró un incremento progresivo de la hipertensión combinada entre las categorías óptima, normal, normal alta e hipertensión, siendo del 12,2%, 33%, 40% y 71,8% respectivamente. Sin embargo, encontró una menor prevalencia de HN aislada entre sujetos hipertensos en el consultorio respecto a los que tuvieron un hallazgo normal (Salazar et al., 2020). Un estudio descriptivo realizado en Barranquilla – Colombia, reportó que los sujetos con alto riesgo cardiovascular tienen una mayor representación de los trastornos del ritmo circadiano de la PA, siendo documentados hasta en un 84% de los casos, además, describiendo la presencia de HN en un 65,6% y un patrón *non dipper* y *riser* en el 43,2%, 40,5% de los casos respectivamente (Navarro-Ulloa et al., 2020).

Fisiopatología

La PA presenta un patrón circadiano típico dado por dos picos diurnos, el primero justo después del inicio de la actividad diurna (entre las 08:00-10:00 horas), y el segundo de menor magnitud, 10 a 12 horas más tarde (entre las 19:00-21:00 horas); en el medio, hay un pequeño nadir en la tarde alrededor de las 15:00 horas. En condiciones normales, la PA disminuye en promedio entre un 10-20% durante el sueño, fenómeno denominado "inmersión", y corresponde a los individuos con patrón "dipper" (Fabbian et al., 2013; Kario, 2018; Kristanto et al., 2016).

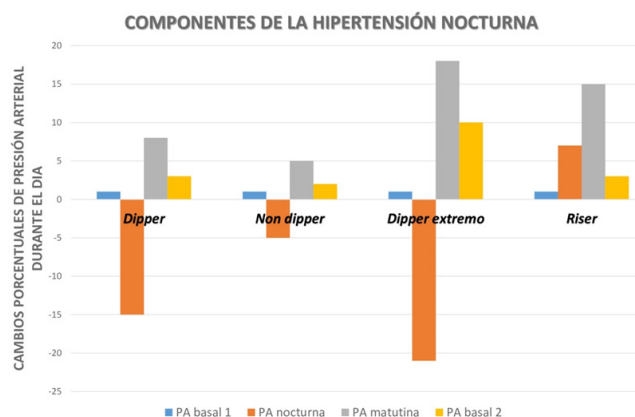
Estas variaciones están mediadas por el ciclo sueño-vigilia, el cual genera estados de activación e inhibición de importantes estructuras anatómicas y componentes fisiológicos endógenos. Sin embargo, cada célula del organismo posee un propio sistema de reloj biológico, tal como se expresa en la ritmicidad circadiana intrínseca del tejido y células cardiovasculares (Fabbian et al., 2013). La melatonina es uno de los principales efectores neuroendocrinos implicados en este proceso, debido a que genera una máxima activación del tono simpático en horas de la mañana por una mayor liberación de catecolaminas desde la médula suprarrenal en este periodo. Otros efectores neuro humorales que influyen sobre el patrón circadiano, son la vasopresina, la hormona adrenocorticotropa, insulina, grelina, adiponectina, leptina y el SRAA (Tadic et al., 2020).

Existen factores externos como el cambio en la exposición solar, alteraciones del sueño y condiciones patológicas que condicionan el aumento de la PA nocturna generando un estado de hiperactividad simpática, el

cual se transforma en el principal condicionante de HN. Además, el subsecuente estímulo del SRAA y otros efectores neuro humorales que generan aumento en la rigidez vascular y disminución en la respuesta barorrefleja, favorecen la persistencia de esta alteración (Kario, 2018).

Estas anomalías en el ritmo circadiano pueden llevar a la presentación de tres patrones, los cuales parten de un valor normal de cifras tensionales (PA basal 1), y que conforme avanza la noche, varían debido al porcentaje de descenso de la PA nocturna que presente cada individuo: *dipper extremo* >20%, *non dipper* 0-10%, *riser* <0% (Fabbian et al., 2013; Kario, 2018). Estos cambios condicionan a un aumento del valor basal de las cifras tensionales (PA basal 2), lo que conlleva a condiciones y riesgos importantes (Figura 1).

Figura 1. Componentes de la Hipertensión nocturna. (Elaborado por el autor). Adaptado de Kario, K. (2018).



Etiologías asociadas a HN

La presencia de HN se ha asociado con diferentes condiciones crónicas, las cuales deben ser tenidas en cuenta a la hora de abordar esta condición entre ellas las más importantes son: diabetes mellitus, SAHOS, obesidad, envejecimiento, aumento de la sensibilidad al sodio y dietas elevadas en sal (O'Brien et al., 2013; Salazar et al., 2020) (Figura 2).

Figura 2. Condiciones asociadas a hipertensión nocturna. Adaptado y tomado de Ref. 1- 4. SAHOS (Síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño), DM (Diabetes Mellitus), ERC (Enfermedad renal crónica) (Kario, 2018; O'Brien et al., 2013; Salazar et al., 2020; Zabawa et al., 2020).



Hipertensión nocturna y sueño

Los trastornos del sueño están fuertemente ligados con la HN. De manera habitual, en horas de la noche la actividad simpática se encuentra disminuida, con predominio de actividad parasimpática, generando una disminución de la frecuencia cardíaca y la PA. Por lo tanto, cualquier alteración en la cantidad o calidad del sueño, puede favorecer la desregulación de este fenómeno fisiológico (Pepin et al., 2014).

El SAHOS es una de las condiciones mayoritariamente asociadas a la presencia de HN y un efecto *non dipper* (Li & Wang, 2013; Salazar et al., 2020). Un estudio transversal reportó una alta probabilidad de asociación entre SAHOS en población blanca e HN, con una razón de prevalencia de 2.09 (IC 95%, 1.23–3.48) (Thomas et al., 2020). En esta patología, la presencia de hipoxia e hipercapnia conlleva a una hiperactividad del sistema simpático, vasoconstricción periférica (Hobzova et al., 2018) y a disincronía del ritmo circadiano con un incremento en la aterosclerosis por un estado inflamatorio crónico, que, acompañado de disfunción endotelial y activación plaquetaria, incrementa la probabilidad de desarrollar eventos cerebrovasculares durante la noche (Fujiwara et al., 2021).

Sal e hipertensión nocturna

El sodio se ha considerado como importante cofactor en la presencia de HN. Como ejemplo de ello, un estudio en una población coreana, ha descrito la asociación de HN con dietas altas en sodio (>3.8 gramos) (Shin et al., 2014). Sin embargo, esto es incierto, puesto que la sensibilidad al sodio puede variar dependiendo de la población estudiada (africanos-americanos-asiáticos) y la presencia de algunos cofactores asociados a mayor sensibilidad (mayor edad y obesidad). Esta condición puede ser optimizada con una disminución del sodio en la dieta sobre todo en pacientes ancianos, con lo cual se ha descrito un descenso nocturno de la PA. Sin embargo, hacen falta estudios que guíen esta conducta (Brian et al., 2017; Shin et al., 2014).

Normalmente la excreción de sodio presenta un ritmo circadiano, alcanzando un máximo durante el día y un mínimo durante la noche y el sueño. En pacientes con ERC y falla cardíaca, se ha asociado la presencia de fenómeno *non dipper* con una alteración en la excreción de sodio (Sachdeva & Weder, 2006).

Por un lado, la ERC tiene una gran asociación con la presencia de HN, dado que hasta un 72 a 84% de pacientes pueden presentarlo. Este compromiso es derivado de un incremento en la reabsorción tubular de sodio y la subsecuente activación del SRAA, lo cual induce el tipo de hipertensión sensible a la sal (Fabbian et al., 2013; Kimura et al., 2010; Sachdeva & Weder, 2006). En el caso de la falla cardíaca, la disminución en la excreción de sodio se ha asociado con estados congestivos y la posterior presencia de HN (Sachdeva & Weder, 2006).

Otra condición asociada a la HN es la diabetes mellitus, aunque son inciertos los mecanismos que conllevan a esta asociación, se cree que la disfunción autonómica, desregulación del patrón circadiano del SRAA y resistencia a la insulina, generan hiperactividad del tono simpático nocturno. La edad avanzada también se asocia con HN debido a un incremento en los niveles nocturnos de aldosterona e insulina. Finalmente, los niveles de vitamina D por debajo de 12 ng/mL, se han vinculado también con aparición de HTA en la noche (Fujiwara et al., 2021; Kristanto et al., 2016; Mallick & Rahman, 2012).

Diagnóstico

Las guías planteadas por la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) han clasificado la HTA ambulatoria en cuatro grupos: HN, hipertensión diurna aislada, hipertensión sostenida día-noche y normotensión ambulatoria, los cuales se basan en los valores de PA tanto en el día como en la noche (Li & Wang, 2013) (Tabla 1).

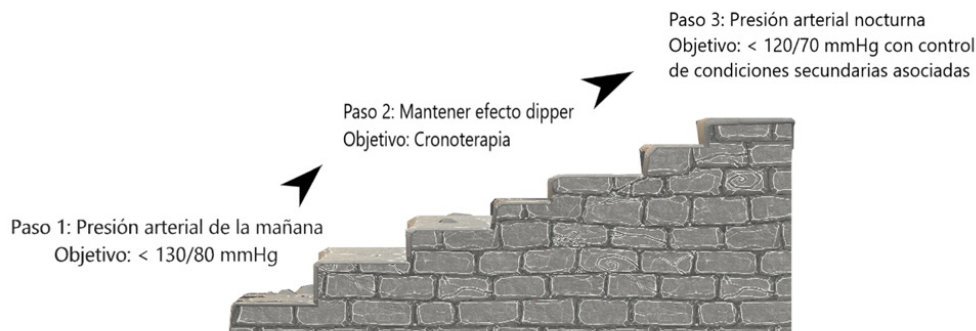
Tabla 1. Criterios diagnósticos para determinar hipertensión ambulatoria. Elaboración y adaptación del autor (Li & Wang, 2013).

CATEGORIA	PA DIURNA	NOCTURNA
Hipertensión nocturna	< 135/85 mm Hg	≥120/70 mm Hg
Hipertensión diurna aislada	> 135/85 mm Hg	<120/70 mm Hg
Hipertensión sostenida día-noche	> 135/85 mm Hg	>120/70 mm Hg
Normotensión ambulatoria	<120/70 mm Hg	<135/85mm Hg

La guía europea de cardiología del año 2018 y de la sociedad internacional de hipertensión del año 2020 han determinado como punto de corte para el diagnóstico de HN un promedio de cifras tensionales nocturnas mayores o iguales a 120/70 mm Hg en presión sistólica/diastólica tomados por MAPA de 24 horas (Unger et al., 2020; Williams et al., 2018).

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la HN implica un tratamiento guiado por pasos, con el objetivo de lograr un control de la presión durante las 24 horas. Los pasos deben aplicarse en un mismo tiempo durante la valoración del paciente y no de manera aislada (figura 3) (Paul K. Whelton et al., 2018).



El objetivo de la presión arterial diurna $<130/80$ mmHg es basado en los lineamientos internacionales de la AHA en sus guías de 2020 para la hipertensión (Unger et al., 2020).

Cronoterapia

La cronoterapia antihipertensiva se basa en la administración de determinado antihipertensivo, adaptando la dosis en horas de la noche con el fin de coincidir y preservar el patrón circadiano normal de la PA. La cronoterapia ha sido estudiada desde 1980 y diferentes estudios con antihipertensivos (aunque algunos con limitaciones estadísticas) han documentado una probable disminución del riesgo cardiovascular, sin mayores eventos adversos asociados o suspensión de la medicación (Bowles et al., 2018; Doménech Ferri-Carot & Sobrino Martínez, 2011; Zhao et al., 2011). Un estudio prospectivo aleatorizado con 776 pacientes con hipertensión resistente sugería que el uso de un medicamento antihipertensivo en horas de la noche podría ayudar a mejorar el control de la PA ambulatoria con una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores (Hazard Ratio (HR): 0,38 IC:95% 0.27–0.55) (Ayala et al., 2013). Por otro lado, la cronoterapia se ha asociado con un descenso del ratio tensional noche/día en un 8% y una menor excreción de albumina a nivel urinario, la cual es mayor en pacientes no-dipper.

Los resultados de un estudio realizado por Hermida et al. documentan la importancia de la cronoterapia principalmente en la disminución de la PA sistólica y diastólica ($p < 0.001$) y control de patrón non dipper (37% vs. 50%; $P < 0.001$). Además, en comparación con los pacientes que tenían terapia en horas de la mañana, se evidenció disminución de eventos cardiovasculares con un HR: 0.55 (95% IC 0.50–0.61) y mortalidad asociada con HR: 0.44 (95% IC 0.34 – 0.56) con menores tasas de eventos cerebrovasculares hemorrágicos HR: 0.39 (95% IC 0.23–0.65) y debut de falla cardiaca (HR 0.58 (95% IC 0.49–0.70), sin incremento de eventos adversos asociados al ajuste de terapia en la noche (Hermida et al., 2020).

Selección de antihipertensivos

Un estudio prospectivo aleatorizado llevado a cabo en Japón, comparó el uso de la combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II) más calcio antagonista (BCC) dihidropiridínico frente a un ARA II más un diurético tiazídico, demostrando una reducción significativa de la PA nocturna tanto sistólica como diastólica independiente de la ingesta de sodio para la primera combinación farmacológica a las 8 semanas de seguimiento (14.4 ± 0.7 mmHg / -7.3 ± 0.5 mmHg vs -10.5 ± 0.7 mmHg / -5.6 ± 0.4 mmHg) (Kario et al., 2017). En contraste, otro estudio comparó otra combinación de ARA II más BCC frente a ARA II más un diurético tiazida, encontrando una reducción de la PA nocturna de manera significativa en el componente sistólico ($P=0,035$) y una reducción no significativa en el diastólico ($P=0,092$) en el grupo que recibió la tiazida frente al BCC. Sin embargo, no se encontró diferencia en la PA matutina entre los dos grupos a las 8 semanas de seguimiento (Fujiwara et al., 2018).

Por lo tanto, no existe un antihipertensivo ideal y la selección debe ser de forma individualizada haciendo énfasis en la cronoterapia, siendo los antihipertensivos preferidos el uso de ARA II más BCC o diurético tiazídico. Sin embargo, hacen falta estudios que establezcan una combinación ideal.

Manejo de condiciones secundarias

Para el SAHOS el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) es uno de los pilares de tratamiento. Sin embargo, no se conoce su efecto real sobre el control de la HN. Estudios pequeños de limitada calidad metodológica han reportado un descenso de la PA nocturna después de 6 meses de inicio de terapia con CPAP (Bischof et al., 2020), incluso después de 3 meses (Xia et al., 2021). Además, se ha reportado una disminución del 30% de las fluctuaciones de la PA nocturna y del 87% de las fluctuaciones de PA nocturna asociadas a respiración (Picard et al., 2021). Otro estudio de un año de seguimiento de 89 sujetos con SAHOS moderado a severo e hipertensión resistente tratado con CPAP, no logró encontrar cambios en el patrón de PA nocturna, pero si una disminución significativa de la media de PA nocturna (Sapiña-Beltrán et al., 2021). No obstante, un ensayo clínico controlado

que aleatorizó a 60 pacientes con SAHOS moderado a severos asignados a terapia con CPAP vs placebo, no logró demostrar una disminución significativa en la PA nocturna después de 3 meses de seguimiento (Chen et al., 2020). Debe aclararse que este estudio tuvo un tamaño de muestra limitado y que la adherencia tanto al CPAP como al placebo no fue la ideal.

Considerando la limitada evidencia del efecto del CPAP frente a la HN, es incierto el uso de CPAP como estrategia adyuvante en el manejo de la HN asociado a SAHOS.

En diabetes mellitus tipo 2 la HN ofrece riesgo adicional de enfermedad cardiovascular. Se ha planteado un beneficio adicional en la reducción de la PA con el uso de inhibidores del cotransportador Sodio-glucosa tipo 2 (Kario et al., 2020). El estudio SACRA, aleatorizó 132 sujetos no obesos con diabetes mellitus tipo 2 con HN no controlada manejados con esquemas antihipertensivos que incluían ARA II a recibir 10 mg de empagliflozina versus placebo. Al seguimiento de 12 semanas se documentó un descenso significativo de la PA nocturna (-6,3 mmHg [-10,5 a -2,1]) y diurna (-11,7 [-15,3 a -8,0]) frente a sus valores basales y que no fue reportado en el grupo placebo (Kario et al., 2019).

Por último, la ERC es una entidad asociada común de la HN, siendo necesario el adecuado control de la segunda para evitar la progresión del deterioro de la función renal. Similar a otros escenarios es posible el control de la PA nocturna en pacientes con enfermedad renal y se plantea la utilidad de cronoterapia como estrategia de tratamiento de elección (Mehta & Drawz, 2011).

Conclusiones

E

l enfoque personalizado del paciente con HTA es vital para el clínico, la detección de la HN mediante el MAPA permite realizar ajustes en la cronoterapia del paciente, logrando un mejor control circadiano de la presión arterial, asociado a disminución en eventos cardiovasculares que impactan en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Referencias

1. Jaeger, B. C., Booth, J. N., Butler, M., Edwards, L. J., Lewis, C. E., Lloyd-Jones, D. M., Sakhuja, S., Schwartz, J. E., Shikany, J. M., Shimbo, D., Yano, Y., & Muntner, P. (2020). Development of Predictive Equations for Nocturnal Hypertension and Nondipping Systolic Blood Pressure. *Journal of the American Heart Association*, 9(2).
2. Zabawa, C., Charra, C., Waldner, A., Morel, G., Zeller, M., Guillo-teau, A., & Mazalovic, K. (2020). Nocturnal hypertension in primary care patients with high office blood pressure: A regional study of the MAPAGE project. *Journal of Clinical Hypertension*, 22(6), 991–1008.
3. O'Flynn, A. M., Madden, J. M., Russell, A. J., Curtin, R. J., & Kearney, P. M. (2015). Isolated nocturnal hypertension and subclinical target organ damage: A systematic review of the literature. *Hypertension Research*, 38(8), 570–575.
4. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., Clement, D., de La Sierra, A., de Leeuw, P., Dolan, E., Fagard, R., Graves, J., Head, G. A., Imai, Y., Kario, K., Lurbe, E., Mallion, J. M., Mancia, G., Mengden, T., Zhang, Y. (2013). European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 31(9), 1731–1768.
5. Redon, J., & Lurbe, E. (2008). Nocturnal blood pressure versus non-dipping pattern: What do they mean?. *Hypertension*, 51(1), 41–42.
6. Li, Y., & Wang, J. G. (2013). Isolated nocturnal hypertension: A disease masked in the dark. *Hypertension*, 61(2), 278–283.
7. Tadic, M., Cuspidi, C., Grassi, G., & Mancia, G. (2020). Isolated nocturnal hypertension: What do we know and what can we do?. *Integrated Blood Pressure Control*, 13, 63–69.
8. Kristanto, A., Adivinata, R., Suminto, S., Kurniawan, B. N., Christianty, F., & Sinto, R. (2016). Nocturnal Hypertension: Neglected Issue in Comprehensive Hypertension Management. *Acta Med Indones*, 48(1), 76–82.
9. Kario, K. (2018). Nocturnal hypertension new technology and evidence. *Hypertension*, 71(6), 997–1009.
10. De La Sierra, A., Gorostidi, M., Banegas, J. R., Segura, J., de La Cruz, J. J., & Ruilope, L. M. (2014). Nocturnal hypertension or non-dipping: Which is better associated with the cardiovascular risk profile?. *American Journal of Hypertension*, 27(5), 680–687.
11. Doménech Fera-Carot, M., & Sobrino Martínez, J. (2011). Hipertensión Nocturna. *Hipertension y Riesgo Vascular*, 28(4), 143–148.
12. Rhee, M. Y., Kim, J. S., Kim, C. H., Kim, J. H., Lee, J. H., Kim, S. W., Nah, D. Y., Gu, N., Cho, E. J., Sung, K. C., & Hong, K. S. (2021). Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension in the general population. *Korean Journal of Internal Medicine*, 36(5), 1126–1133.
13. Lin, Y. T., Lampa, E., Fall, T., Engström, G., & Sundström, J. (2021). Blood pressure phenotypes based on ambulatory monitoring in a general middle-aged population. *Blood Pressure*, 30(4), 237–249.
14. Salazar, M. R., Espeche, W. G., Balbín, E., Leiva Sisniegues, C. E., Minetto, J., Leiva Sisniegues, B. C., Maclel, P. M., Stavile, R. N., & Carbajal, H. A. (2020). Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *Journal of Hypertension*, 38(3), 434–440.
15. Navarro-Ulloa, O. D., Picón-Jaimes, Y. A., Conde-Cardona, G., Fernández-Yépez, L. J., Zabala-Carballo, C. I., López-García, J., Gómez-Hernández, A. M., Orozco-Chinome, J. E., & Moscote-Salazar, L. R. (2020). Utilidad del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial de 24 Horas en una Población con Alto Riesgo Cardiovascular. *Cirugia y Cirujanos*, 88(5), 617–623.
16. Fabbian, F., Smolensky, M. H., Tiseo, R., Pala, M., Manfredini, R., & Portaluppi, F. (2013). Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: Circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiological mechanisms. *Chronobiology International*, 30(1–2), 17–30.
17. Pepin, J. L., Borel, A. L., Tamisier, R., Baguet, J. P., Levy, P., &

- Dauvilliers, Y. (2014). Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Medicine Reviews*, 18(6), 509–519.
18. Thomas, S. J., Booth, J. N., Jaeger, B. C., Hubbard, D., Sakhujia, S., Abdalla, M., Lloyd-Jones, D. M., Buysse, D. J., Lewis, C. E., Shikany, J. M., Schwartz, J. E., Shimbo, D., Calhoun, D., Muntner, P., & Carnethon, M. R. (2020). Association of sleep characteristics with nocturnal hypertension and nondipping blood pressure in the CARDIA study. *Journal of the American Heart Association*, 9(7).
 19. Hobzova, M., Sonka, K., Pretl, M., Vaclavik, J., Kriegova, E., Radvansky, M., Zapletalova, J., Plackova, M., & Kolek, V. (2018). Sleep apnoea in patients with nocturnal hypertension - A multicenter study in the Czech republic. *Physiological Research*, 67(2), 217–231.
 20. Fujiwara, T., Hoshide, S., Tomitani, N., Cheng, H. min, Soenarta, A. A., Turana, Y., Chen, C. H., Minh, H. van, Sogunuru, G. P., Tay, J. C., Wang, T. D., Chia, Y. C., Verma, N., Li, Y., Wang, J. G., & Kario, K. (2021). Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in Asia. *Journal of Clinical Hypertension*, 23(3), 457–466.
 21. Shin, J., Xu, E., Lim, Y. H., Choi, B. Y., Kim, B. K., Lee, Y. G., Kim, M. K., Mori, M., & Yamori, Y. (2014). Relationship between nocturnal blood pressure and 24-h urinary sodium excretion in a rural population in Korea. *Clinical Hypertension*, 20(1), 1–10.
 22. Brian, M. S., Dalpiaz, A., Matthews, E. L., Lennon-Edwards, S., Edwards, D. G., & Farquhar, W. B. (2017). Dietary sodium and nocturnal blood pressure dipping in normotensive men and women. *Journal of Human Hypertension*, 31(2), 145–150.
 23. Sachdeva, A., & Weder, A. B. (2006). Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension*, 48(4), 527–533.
 24. Kimura, G., Dohi, Y., & Fukuda, M. (2010). Salt sensitivity and circadian rhythm of blood pressure: The keys to connect CKD with cardiovascular events. *Hypertension Research*, 33(6), 515–520.
 25. Mallick, S. R., & Rahman, M. (2012). Nocturnal medications dosing: Does it really make a difference in blood pressure control among patients with chronic kidney disease. *Current Hypertension Reports*, 14(5), 449–454.
 26. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357.
 27. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104.
 28. Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow, Donald E. Casey, Karen J. Collins, Sondra M. DePalma, Samuel Gidding, Kenneth A. Jamerson, Daniel W. Jones, Eric J. MacLaughlin, Paul Muntner, Bruce Ovbiagele, Sidney C. Smith, Crystal C. Spencer, Randall S. Stafford, Sandra J. Taler, Randal J. Thomas, Kim A. Williams, Jeff D. Williamson, Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *Hypertension*, 71, 1269–1324.
 29. Bowles, N. P., Thosar, S. S., Herzig, M. X., & Shea, S. A. (2018). Chronotherapy for Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 20(97).
 30. Zhao, P., Xu, P., Wan, C., & Wang, Z. (2011). Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, 1–65.
 31. Ayala, D. E., Hermida, R. C., Mojón, A., & Fernández, J. R. (2013). Cardiovascular risk of resistant hypertension: Dependence on treatment-time regimen of blood pressure-lowering medications. *Chronobiology International*, 30(1), 340–352.
 32. Hermida, R. C., Crespo, J. J., Domínguez-Sardiña, M., Otero, A., Moyá, A., Ríos, M. T., Sineiro, E., Castiñeira, M. C., Callejas, P. A., Pousa, L., Salgado, J. L., Durán, C., Sánchez, J. J., Fernández, J. R., Mojón, A., & Ayala, D. E. (2020). Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*, 41(48), 4565–4576.
 33. Kario, K., Tomitani, N., Kanegae, H., Ishii, H., Uchiyama, K., Yamagawa, K., Shiraiwa, T., Katsuya, T., Yoshida, T., Kanda, K., Hasegawa, S., & Hoshide, S. (2017). Comparative effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring: The NOCTURNE study. *Circulation Journal*, 81(7), 948–957.
 34. Fujiwara, T., Tomitani, N., Kanegae, H., & Kario, K. (2018). Comparative effects of valsartan plus either cilnidipine or hydrochlorothiazide on home morning blood pressure surge evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(1), 159–167.
 35. Bischof, F., Egresits, J., Schulz, R., Randerath, W. J., Galetke, W., Budweiser, S., Nilius, G., Arzt, M., Hetzenecker, A., Heitmann, H. D., Pfeifer, M., & Ficker, J. H. (2020). Effects of continuous positive airway pressure therapy on daytime and nighttime arterial blood pressure in patients with severe obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction. *Sleep and Breathing*, 24(3), 941–951.
 36. Xia, J. H., Kang, Y. Y., Cheng, Y. B., Huang, Q. F., Xu, T. Y., Li, Y., & Wang, J. G. (2021). Continuous positive airway pressure adherence and blood pressure lowering in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and nocturnal hypertension. *Blood Pressure*, 30(4), 250–257.
 37. Picard, F., Panagiotidou, P., Weing, L., Steffen, M., Tammen, A. B., & Klein, R. M. (2021). Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 25(1), 151–161.
 38. Sapiña-Beltrán, E., Benitez, I., Torres, G., Fortuna-Gutiérrez, A., Ponte Márquez, P., Masa, J., Drager, L., Cabrini, M., Félez, M., Vázquez, S., Abad, J., Lee, C., García-Río, F., Casitas, R., Mediano, O., Romero Peralta, S., Martínez, D., Sánchez-de-la-Torre, M., Barbé, F., Dalmases, M. (2021). Effect of CPAP treatment on BP in resistant hypertensive patients according to the BP dipping pattern and the presence of nocturnal hypertension. *Hypertens Res* 45, 436–444.
 39. Chen, Q., Cheng, Y. B., Shen, M., Yin, B., Yi, H. H., Feng, J., Li, M., Li, Q. Y., Li, Y., & Wang, J. G. (2020). A randomized controlled trial on ambulatory blood pressure lowering effect of CPAP in patients with obstructive sleep apnea and nocturnal hypertension. *Blood Pressure*, 29(1), 21–30.
 40. Kario, K., Ferdinand, K. C., O'Keefe, J. H. (2020). Control of 24-hour blood pressure with SGLT2 inhibitors to prevent cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(3), 249–262.

41. Kario, K., Okada, K., Kato, M., Nishizawa, M., Yoshida, T., Asano, T., Uchiyama, K., Nijjima, Y., Katsuya, T., Urata, H., Osuga, J. I., Fujiwara, T., Yamazaki, S., Tomitani, N., & Kanegae, H. (2019). Twenty-Four-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*, 139(18), 2089–2097.
42. Mehta, R., & Drawz, P. E. (2011). Is nocturnal blood pressure reduction the secret to reducing the rate of progression of hypertensive chronic kidney disease?. *Current Hypertension Reports*, 13(5), 378–385.