



Entre expertos

Reportajes a prestigiosos profesionales del mundo entrevistados por los redactores, corresponsales, columnistas o consultores médicos de SIIC. Las preguntas y respuestas en inglés u otros idiomas (con excepción del portugués) son traducidas al castellano por el Comité de Traductores Biomédicos de SIIC; en estos casos, las dos versiones pueden consultarse completas en la sección Entrevistas del sitio siicsalud.com.

Identificación y tratamiento de los individuos con patrón nocturno de presión arterial *non-dipper*

Identification and treatment of individuals with nocturnal non-dipper blood pressure pattern

“En individuos normales, el período de sueño es un tiempo de restauración para el sistema cardiovascular, sin embargo hay pacientes que aún siendo normotensos tienen un patrón nocturno de presión arterial non-dipper (sin descenso nocturno) y por lo tanto, un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. La identificación de los pacientes non-dipper y del tratamiento adecuado es importante para prevenir los eventos cardiovasculares. Al menos uno de los fármacos para reducir la presión sanguínea se debe administrar antes de ir a dormir.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Roberto Manfredini

Médico, PhD, Profesor, Scienze mediche, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia

Fabio Fabbian, Profesor, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia

Entrevistador

Ricardo Cárdenas

Médico, Comité de Redacción Científica, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://siicsalud.com)

www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/159445



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/159445



Ferrara, Italia (especial para SIIC)

SIIC: *Si se toma en cuenta el hecho de que incluso personas normotensas con patrón nocturno de presión arterial non-dipper (sin descenso nocturno) tienen riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares, ¿qué medidas preventivas podrían tomarse en este grupo de individuos?*

RM: Se estima que alrededor del 20% de los adultos normotensos tiene un patrón de presión arterial (PA) *non-dipper* y, por lo tanto, están expuestos a un riesgo relativamente alto de enfermedad cardiovascular. Es importante determinar si estos sujetos normotensos son esencialmente sanos o si presentan comorbilidades, por ejemplo diabetes o enfermedad renal



Ferrara, Italia (special for SIIC)

SIIC: *Considering the fact that even normotensives with a non-dipping blood pressure (BP) pattern are at a higher risk of cardiovascular complications, which preventive measurements, if any, could be implemented in this group of subjects?*

RM: It is estimated that approximately 20% of normotensive adults have a non-dipper BP profile and, thus, are at relatively high cardiovascular disease (CVD) risk. It is important to define whether these “normotensive” individuals are otherwise healthy or present comorbidities, e. g., diabetes, chronic kidney disease (CKD), and/or past CVD events. In the first case, there is no indication to pharma-

crónica, o si tienen antecedentes de eventos cardiovasculares (ECV). En el primer caso, el tratamiento farmacológico no está indicado. Deberían evaluarse las características del sueño (muchos de estos enfermos tienen valores altos de PA por la noche como consecuencia de trastornos del sueño), de modo que se sugiere un esquema clínico, supervisado y cuidadoso, con monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

De todos los factores de riesgo que contribuyen al incremento de las complicaciones cardiovasculares en sujetos en presencia de un patrón non-dipper de la PA nocturna, ¿cuáles tienen más importancia, según la literatura publicada?

El patrón dipping invertido o inverso (es decir la situación caracterizada por la falta de cambios o, incluso, el aumento de la PA por la noche, respecto de los valores diurnos) representa una alteración extrema, no infrecuente, del ritmo circadiano de la PA. Se lo considera un fenotipo dañino de PA, aunque las consecuencias clínicas y pronósticas, según la bibliografía disponible, aún están siendo investigadas. En un metanálisis de Salles y colaboradores, con la participación de más de 17 000 pacientes hipertensos, se analizó el cociente de presión arterial sistólica (PAS) noche-día y diferentes patrones dipping (extremo, reducido e inverso), en comparación con el patrón dipper normal. Se calcularon los *hazard ratios* (HR) ajustados para la totalidad de ECV, eventos coronarios, eventos de accidente cerebrovascular (ACV), mortalidad por causas cardiovasculares y mortalidad total. El patrón dipping invertido predijo todos los criterios de valoración: HR de 1.57 a 1.89, y los pacientes con patrón dipper reducido, respecto de los sujetos con patrón dipper normal, tuvieron un riesgo 27% más alto de ECV totales. El daño asintomático de órganos blanco (como el aumento del voltaje o la duración del complejo QRS, el índice de masa del ventrículo izquierdo, el espesor de la capa íntima-media de la carótida, la velocidad de la onda de pulso, la excreción urinaria de albúmina y el índice reducido de filtrado glomerular) se considera un punto intermedio en el proceso continuo de la enfermedad cardiovascular, y constituye un factor predictivo importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y de mortalidad por cualquier causa. Cada vez se dispone de más datos que indican que los sujetos *non-dipper* tienen más daño cardíaco y de otros órganos, en comparación con aquellos con caída preservada de la PA nocturna.

Además de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina, ¿qué otros fármacos podrían ser de utilidad para el tratamiento, basado en la cronoterapia, de los trastornos cardiovasculares?

Se ha visto que el riesgo de ECV es sustancialmente más bajo en los pacientes que ingieren uno o más fármacos antes de ir a dormir, en comparación con aquellos que toman toda la medicación al levantarse, sin importar cuál. Si bien los beneficios más importantes han sido referidos para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina, también se observaron ventajas para los bloqueantes de los canales de calcio cuando se ingieren por la noche, respecto de la administración al despertarse. Por último, debe recordarse que los bloqueantes alfa-adrenérgicos

cológicos de sueño deberían ser investigados (muchos de estos pacientes tienen valores nocturnos de BP más altos debido a problemas de sueño) y un programa de supervisión clínica y cuidadosa de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (ABPM) podría ser sugerido.

Which specific factors represent the highest risk for cardiovascular complications in the presence of a non-dipper pattern in BP rhythm?

Reverse or inverted dipping (i. e., the condition characterized by unchanged or even increased nighttime BP compared with daytime values) represents an extreme, not rare, alteration in circadian BP rhythm. It is usually considered a harmful BP phenotype, although available literature on its clinical and prognostic implications is still under investigation. A meta-analysis by Salles et al. involving more than of 17 000 hypertensives examined the systolic night-to-day ratio and different dipping patterns (extreme, reduced, and reverse dippers) relative to normal dippers. Adjusted *hazard ratios* (HRs) were calculated for total cardiovascular events (CVEs), coronary events, strokes, cardiovascular mortality, and total mortality. Reverse dipping also predicted all end-points: HRs were 1.57 to 1.89, moreover reduced dippers, relative to normal dippers, had a significant 27% higher risk for total CVEs. Asymptomatic target organ damage (such as increased QRS voltage/duration, left ventricular mass index, carotid intima-media thickening, pulse wave velocity, urinary albumin excretion, and reduced glomerular filtration rate) is considered an intermediate step in the continuum of cardiovascular disease and an important predictor of cardiovascular morbidity and mortality and all-cause mortality. A growing amount of evidence indicates that non-dippers have more marked cardiac and extracardiac organ damage compared with patients with preserved nocturnal BP fall.

Besides angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, which other drugs could potentially be included as part of a tailored chronotherapy for an optimized cardiovascular treatment?

It has been shown that CVD risk was markedly lower in patients ingesting ≥ 1 medications at bedtime compared with those ingesting all medications upon awakening, independent of class. Although greater benefits have been reported for angiotensin converting enzymes (ACEs) and angiotensin II receptor-blockers (ARBs), also calcium channel blockers show benefit for bedtime compared with awakening treatment. Finally, it can be remembered that for alpha-blockers (e. g., doxazosine) only bedtime ingestion is effective, to contrast the early morning alpha hypertone.

Which follow-up regime is the most effective one to determine whether or not the bedtime treatment is working on a given patient?

This is a very difficult question. Guidelines do not help, since there is not an optimal timetable for performing ABPM. ABPM should be performed in difficult cases such as identification of masked normotension, masked hypertension, sleep-time hypertension, and reduced decline of sleep-time BP, in order to deliver clinically useful information for making a correct diagnosis, or for tailoring the anti-hypertensive treatment regimen for each individual

(como la doxazosina) solo son eficaces cuando se los ingiere por la noche, para contrarrestar el mayor tono alfa en las primeras horas de la mañana.

¿Cuánto tiempo luego del inicio de la cronoterapia debería pasar antes de realizar una nueva MAPA para determinar si el cambio en el tratamiento está haciendo efecto?

Esta es una pregunta difícil. Las guías no son de ayuda, ya que no existe un horario óptimo para realizar una MAPA. La MAPA debería realizarse en los casos complejos –por ejemplo, para la identificación de la normotensión enmascarada, la hipertensión arterial (HTA) enmascarada, la HTA durante el sueño y la declinación disminuida de la PA durante el sueño–, con la finalidad de obtener información clínica útil para establecer el diagnóstico correcto, o para efectuar los ajustes necesarios en el tratamiento antihipertensivo en cada paciente en particular. En la evaluación de la MAPA en más de 11 000 adultos, los valores más altos PA en 24 horas y de PA durante la noche se asociaron significativamente con riesgo aumentado de mortalidad o de ECV, es decir de mortalidad por causas cardiovasculares en combinación con eventos coronarios, insuficiencia cardíaca y ACV no fatales. Sin embargo, el criterio clínico en los casos difíciles es decisivo, y probablemente sea una buena decisión repetir la MAPA luego de 4 a 6 semanas del cambio de tratamiento. Se ha propuesto un algoritmo para la aplicación de la MAPA en la clínica diaria en los pacientes con diagnóstico presuntivo de PA alta (Sheppard y colaboradores, BMJ 2018).

¿Qué diferencia en el perfil de efectos adversos, en caso de existir, podría observarse al cambiar de un tratamiento diurno a uno nocturno, en pacientes con patrón de PA non-dipper?

Si bien el tratamiento de la HTA nocturna no genera problemas en la población adulta, este abordaje sigue siendo tema de discusión en los sujetos de edad avanzada con múltiples comorbilidades. No es posible descartar efectos adversos graves, como hipotensión ortostática y caídas. La asociación entre la HTA, la ancianidad y la fragilidad tiene diversos aspectos. En los sujetos de edad avanzada, el dipping nocturno de menor magnitud se asoció con mayor atrofia cerebral, y ambos se vincularon con menor velocidad de la marcha y peor evolución funcional luego del ACV. Se debe prestar atención especial a los pacientes de edad avanzada con demencia o deterioro cognitivo leve. De hecho, en estos enfermos el descenso excesivo de la PAS podría ser perjudicial, ya que la PAS baja durante el día se ha asociado, de manera independiente, con mayor progresión del deterioro cognitivo. El patrón circadiano anormal de PA en los sujetos con comorbilidades es común, y la HTA nocturna parece ser un diagnóstico frecuente. No obstante, el tratamiento de la HTA en esta población es muy complicado. En los pacientes hipertensos con fragilidad, el patrón dipper extremo, la hipotensión ortostática, la hipotensión posprandial, la hipoperfusión de órganos blanco, el daño de órganos blanco y los ECV graves representarían un círculo vicioso y dañino. Por lo tanto, el tratamiento debe ser personalizado.

¿Existen cambios en el hábito del sueño y otros factores del estilo de vida que, además del tratamiento nocturno, puedan llevar a cabo los

patient. Evaluation of ABPM in more than 11 000 adults, higher 24-hour and nighttime BP were significantly associated with greater risks of death and a cardiovascular outcome, consisting of cardiovascular mortality combined with nonfatal coronary events, heart failure, and stroke. However, clinical judgment in difficult cases is essential, probably repeating ABPM after 4-6 weeks from a change of treatment could be considered a good decision. An algorithm to triage patients with suspected high blood pressure has been suggested for ABPM in routine clinical practice (Sheppard et al., BMJ 2018).

What change in the profile of side effects, if any, should the patient be aware of when switching from daytime to bedtime drug administration, in non-dipper subjects?

Although treatment of nocturnal hypertension does not create problems in adult population, such this approach in multimorbid older adults with frailty is still matter of debate. It is not possible to exclude the onset of serious adverse effects, such as hypotension orthostatic hypotension, and falls. The association between hypertension, elderly and frailty may show various aspects. In older subjects, nocturnal dipping of lesser magnitude was associated with greater brain atrophy, and they both were also associated with slower gait speed and worse functional outcome after stroke. Particular attention should be given to older patients with dementia and mild cognitive impairment. In these patients, in fact, excessive SBP lowering could be harmful, since low daytime SBP was independently associated with a greater progression of cognitive decline. An altered circadian BP pattern in frail subjects is not surprising, and nocturnal hypertension seems to represent frequent diagnosis. However management of hypertension in this population appears to be very complex. In frail hypertensive patients, extreme dipper pattern, orthostatic hypotension, post-prandial hypotension, target organ hypoperfusion, target organ damage and major clinical events could represent a vicious and harmful circle. Thus, therapy should be personalized.

Which sleeping habits and other lifestyle modifications, besides bedtime treatment, could be implemented in order to diminish the risk of CVE, in subjects with a non-dipping BP pattern?

A good sleep hygiene may be very important. Some easy suggestions could be (i) respect a regular time of rest (not later than 11 PM), (ii) avoiding late dinner time, (iii) avoiding physical exercise prior to go to bed, (iv) avoiding the use of blue-light emitting devices (smartphones, tablets, PCs, e-books), and (v) avoiding evening coffee or cola drinks or alcohol assumption.

Alzheimer's disease and vascular dementia have been associated with a non-dipper pattern of BP rhythm. Which other psychiatric disorders have been associated with the phenomenon?

Depressive symptoms in older subjects are accompanied by lower nocturnal BP fall and are significant independent determinants of SBP variability. However, higher BV values during sleep are also reported in depressed females, even at the adolescent age. Overall, the great majority of poor sleep quality individuals are more prone to nocturnal elevation of BP levels. Again,

pacientes con patrón non-dipper, para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares?

Los hábitos saludables del sueño son muy importantes. En este sentido, se pueden recomendar algunas sugerencias sencillas como (i) respetar la hora adecuada para ir a dormir (no después de las 11:00 horas), (ii) evitar cenar muy tarde, (iii) evitar el ejercicio físico antes de ir a dormir, (iv) evitar el uso de dispositivos que emiten luz azul (como los teléfonos celulares, las tablets, las computadoras y los libros electrónicos) y (v) evitar consumir café, alcohol y bebidas cola.

La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular han sido asociados con un patrón de PA sin descenso nocturno. ¿Qué otras afecciones psiquiátricas han sido vinculadas con este fenómeno?

En los sujetos de edad avanzada, los síntomas depresivos se asocian con menor caída nocturna de la PA y representan determinantes predictivos independientes de la variabilidad de la PAS. También se han referido valores más altos de PA durante el sueño en mujeres con depresión, incluidas las adolescentes. Globalmente, la gran mayoría de individuos con sueño de mala calidad tiene riesgo aumentado de presentar incremento nocturno de la PA. Asimismo, los pacientes con síndrome de las piernas inquietas (restless leg syndrome [RLS]), una sensación incómoda en la cual el enfermo necesita mover las piernas con dolor, pueden tener un patrón *non-dipper* de PA. En particular, el puntaje sintomático en el RLS puede ser más alto en los pacientes con patrones *non-dipper* de PA, y los enfermos con estos patrones refieren RLS más grave.

Según la literatura científica reciente, ¿qué otras enfermedades podrían ser tratadas desde la perspectiva de la cronobiología?

Según mi experiencia en medicina interna, en las enfermedades metabólicas, reumatológicas, digestivas y respiratorias debería considerarse la cronoterapia (De Giorgi y colaboradores, Eur Rev Int Med 2013). Por ejemplo, se dispone de buena información que avala el uso preferentemente nocturno de simvastatina y corticoides (preparados de liberación lenta) en los enfermos con artritis, y de ranitidina. Asimismo, los estudios de cronoterapia con dosis bajas de aspirina son promisorios, ya que revelan una disminución de la actividad de las plaquetas en las primeras horas de la mañana cuando el fármaco se ingiere por la noche, en comparación con la ingesta matutina. En cambio, los inhibidores de la bomba de protones deben administrarse por la mañana, en tanto que el momento de utilización no es un aspecto crucial para los fármacos antiasmáticos por vía inhalatoria. Para otros campos, ciertamente la oncología y la cronoterapia en el cáncer representan las situaciones de aplicación más interesantes y promisorias en este sentido.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Los entrevistados no manifiestan conflictos de interés.

patients with restless leg syndrome (RLS), that is an uncomfortable feeling in which the patient wants to budge the legs with ache in the legs, may be associated with a non-dipper patterns of BP. In particular, RLS symptom score may be higher in patients with non-dipping blood pressure patterns, and non-dipping patients often report more severe RLS.

According to recent literature, which other diseases could be approached from a chronobiological perspective, therapeutically speaking?

As for my expertise in the topic of internal medicine, a chronobiologic perspective should be considered for metabolic, rheumatologic, gastroenterologic, and respiratory diseases (De Giorgi et al., Eur Rev Int Med 2013). For example, adequate evidence seems to support simvastatin, corticosteroids (slow-release formulation) for arthritic patients, and ranitidine should preferably be administered in the evening. Moreover, studies on chronotherapy with low-dose aspirin are promising, showing a decrease in early morning platelet activity with evening intake compared with morning intake. Morning dosing could be better for proton pump inhibitors, whereas time of administration is not crucial for asthma inhalation drugs. As for other fields, certainly oncology and chronotherapy of cancer are the most promising and amazing topic of application.

Información relevante**Identificación y tratamiento de los individuos con patrón nocturno de presión arterial *non-dipper*****Respecto al entrevistado**

Roberto Manfredini. Catedrático de Medicina Interna; Director del Departamento de Ciencias Médicas de la Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia. Jefe de la Unidad de Medicina Clínica del Hospital General de la Università degli Studi di Ferrara. Doctorado con honores, Università degli Studi di Ferrara (1982). Especialista en Endocrinología, Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Módena, Italia(1995); en Medicina Interna Università degli Studi di Parma, Parma, Italia (1990); en Cardiología Università degli Studi di Ferrara (2004). Doctor en Biomedicina, Universidad de Córdoba, España (2019). Profesor titular (2015-actualidad). Miembro del consejo editorial de muchas revistas de renombre, más de 400 artículos publicados. Más de 150 conferencias nacionales/internacionales. Temas de investigación: cronobiología; hipotensión, enfermedades cardiovasculares; medicina de género.

**Respecto a la entrevista**

La identificación de los pacientes *non-dipper* y el tratamiento adecuado es importante para prevenir los eventos cardiovasculares. Al menos uno de los fármacos para reducir la presión sanguínea se debe administrar antes de ir a dormir.

El entrevistado pregunta

Se estima que alrededor del 20% de los adultos normotensos tiene un patrón de presión arterial *non-dipper* y, por lo tanto, están expuestos a un riesgo relativamente alto de enfermedad cardiovascular.

¿Qué fármacos podrían ser de utilidad para el tratamiento, basado en la cronoterapia, de los trastornos cardiovasculares?

- A** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- B** Bloqueantes de los receptores de angiotensina.
- C** Bloqueantes de los canales de calcio.
- D** Bloqueantes alfa-adrenérgicos.
- E** Todos los mencionados.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159445

Palabras clave

tensión arterial, hipertensión, patrón de sueño, evento cardiovascular, presión arterial nocturna

Keywords

blood pressure, hypertension, sleep pattern, cardiovascular event event, nocturnal blood pressure

Cómo citar

Manfredini R, Fabbian F. Identificación y tratamiento de los individuos con patrón nocturno de presión arterial *non-dipper*. *Salud i Ciencia* 23(5):449-53, May-Jun 2019.

How to cite

Manfredini R, Fabbian F. Identification and treatment of individuals with nocturnal non-dipper blood pressure pattern. Salud i Ciencia 23(5):449-53, May-Jun 2019.

Orientación

Clínica

Conexiones temáticas