

Perfil de la hipertensión arterial *non-dipper*: fisiopatología, etiopatogenia y relación con desenlaces cardiovasculares

Non-dipper hypertension: its pathophysiology, etiology and association with cardiovascular outcomes

Camilo J. Chará*, Andrés F. Andrade, María V. Pinzón y Nelson A. López

Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Resumen

El comportamiento circadiano de la presión arterial se clasifica en distintos fenotipos que aportan conocimiento adicional sobre el estado mórbido y el pronóstico de los pacientes. La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es la herramienta ideal para obtener un registro de estas variaciones. Su etiología es multifactorial, incluyendo disregulaciones en el sistema nervioso autónomo, ejes neuroendocrinos y sistema de recambio mineral, mostrando un comportamiento complejo desde el punto de vista fisiopatológico. Existen diversas asociaciones de fenotipos circadianos alterados, como el *non dipper*, con desenlaces cardiovasculares adversos como mortalidad cardiovascular, enfermedad coronaria, cerebrovascular, enfermedad renal crónica y hospitalización por falla cardíaca. El conocimiento de estos aspectos es fundamental para definir grupos especiales de riesgo en pacientes con hipertensión.

Palabras clave: Presión arterial. Hipertensión arterial. *Non dipping*. Hipertensión nocturna. Fisiopatología. Riesgo cardiovascular.

Abstract

Circadian blood pressure variations are classified into different phenotypes that provide additional knowledge about patients' morbidity and prognosis of patients. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is the ideal tool to obtain a record of these variations. The etiology of *non-dipper* hypertension is multifactorial, including dysregulations in the autonomic nervous system, neuroendocrine axes, and mineral turnover system, with complex pathophysiological behavior. There are many associations between altered circadian phenotypes (such as the *non dipper* phenotype) and adverse cardiovascular outcomes such as cardiovascular mortality, coronary and cerebrovascular disease, chronic kidney disease, and heart failure. Knowledge of these aspects is essential to define special risk groups in patients with hypertension.

Keywords: Blood pressure. Arterial hypertension. *Non-dipping*. Nocturnal hypertension. Pathophysiology. Cardiovascular risk.

*Correspondencia:

Camilo J. Chará.
E-mail: ccharasalazar@gmail.com;
cchara@unicauca.edu.co

Fecha de recepción: 09-07-2023
Fecha de aceptación: 21-11-2023
DOI: 10.24875/RCCAR.23000055

Disponible en internet: 07-03-2024
Rev Colomb Cardiol. 2024;31(1):57-64
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipertensión arterial es un factor de riesgo importante para un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares¹. Las presiones arteriales sistólica y diastólica muestran variaciones circadianas significativas, describiendo patrones que podrían tener una implicación en términos de riesgo cardiovascular². La medición del comportamiento circadiano de la presión arterial, mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), ha aportado conocimiento adicional sobre el riesgo cardiovascular derivado de la presentación de los diferentes fenotipos. Normalmente, la presión arterial debe descender entre un 10 y un 20% en las mediciones nocturnas (*dipper*). Atenuaciones en este descenso e inversiones en la relación día/noche son anormales y se conocen como *non dipper* (< 10%) y *dipper* inverso, respectivamente (aumento de la presión arterial en la noche)³.

El fenómeno de hipertensión *non dipper*, se caracteriza por la ausencia de la caída normal de la presión arterial (PA) durante la noche y se asocia con peores desenlaces cardiovasculares. Los mecanismos subyacentes que vinculan la hipertensión *non dipping* con estos desenlaces no se comprenden completamente; sin embargo, como explicaciones se han propuesto la regulación neurohormonal anormal, la falta de actividad física, el aumento de la ingesta de sodio en la dieta y ciertas enfermedades, como la diabetes y la enfermedad renal crónica⁴. El fenotipo *non dipper* es muy prevalente en diversas afecciones, incluida la hipertensión secundaria, la hipertensión refractaria, la enfermedad renal crónica y el síndrome de apnea del sueño. Los pacientes con hipertensión *non dipper* tienen mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda y masa ventricular izquierda inadecuada, que son marcadores de mal pronóstico cardiovascular⁵. Este fenómeno también se asocia con aumento de la rigidez arterial y de la excreción urinaria de albúmina⁶. Además, los pacientes hipertensos *non dipper* tienen un recuento de fotogramas TIMI más alto, lo que indica cambios de la microvasculatura cardíaca⁷. Por lo tanto, la hipertensión *non dipper* tiene implicaciones en el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como en el daño acelerado de órganos diana.

Se ha demostrado que los individuos que no guardan una relación de PA diurna/nocturna normal requieren un manejo más cuidadoso para la hipertensión⁸. Este artículo tiene como objetivo presentar una revisión narrativa respecto a los aspectos fisiopatológicos relacionados con alteraciones circadianas de la presión arterial y las

implicaciones de este fenómeno como factor de riesgo cardiovascular.

Aspectos etiopatogénicos

Aumento de la actividad del sistema simpático

Los sujetos hipertensos no *dipper* muestran un deterioro en el impulso nervioso autónomo, caracterizado principalmente por disminución de la actividad parasimpática⁴. La activación simpática anormal puede causar alteraciones de la presión arterial durante el sueño, lo cual sucede como consecuencia de la incapacidad de realizar un viraje en el sistema autónomo al final de la vigilia, que permita disminuir el tono simpático y aumentar la influencia parasimpática en periodos de sueño. Kohara et al.⁹ informaron niveles de catecolaminas en plasma significativamente más altos en pacientes no *dipper* en comparación con los *dipper*.

En ese mismo estudio, se evaluó la función nerviosa autónoma en sujetos hipertensos esenciales *dipper* y no *dipper* mediante análisis espectral de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se utilizó una medición de banda de baja frecuencia (LFB) y la banda de alta frecuencia (HFB) para obtener valores horarios de cada una de ellas. Dichos valores fueron significativamente más bajos en los hipertensos no *dipper* que en los sujetos *dipper* a lo largo del día. En hipertensos *dipper*, la LFB mostró una disminución nocturna, mientras que la HFB aumentó significativamente durante la noche. Sin embargo, estos cambios diurnos en LFB y HFB se atenuaron significativamente en sujetos no *dipper*. El estudio encontró que los sujetos hipertensos no *dipper* tenían una fluctuación circadiana fisiológica disminuida en las funciones autonómicas en comparación con los sujetos *dipper*⁹.

Así mismo, Ragot et al.¹⁰, compararon los índices de actividad del sistema nervioso autónomo obtenidos mediante fotopletofarmografía en hipertensos *dipper* y no *dipper* y buscaron una influencia potencial del sexo en la relación entre el sistema nervioso autónomo y la disminución nocturna de la presión arterial. Este estudio encontró que un perfil no *dipper* parecía estar asociado, tanto en hombres como en mujeres, con potencias espectrales de baja frecuencia más bajas, en comparación con los de los *dipper*, lo que sugiere una alteración de la modulación arterial simpática. Las potencias espectrales de baja frecuencia fueron significativamente más bajas en los no *dipper* que en los *dipper*, mientras que las potencias espectrales de alta frecuencia no difirieron significativamente entre los grupos.

Después del ajuste por todas las covariables significativas, las probabilidades de no ser *dipper* no difirieron entre hombres y mujeres.

Finalmente, comprender el impacto de un sistema nervioso autónomo anormal en la frecuencia cardíaca y el tono vascular, es crucial para identificar los mecanismos subyacentes de la hipertensión y desarrollar tratamientos efectivos, particularmente en el escenario de pacientes con patrones de hipertensión no *dipper*.

Metabolismo del calcio, del fósforo y de la hormona paratiroidea, y su relación con las variaciones de la presión arterial

Se ha descrito la asociación entre un perfil circadiano anormal de la presión arterial y las anomalías en el metabolismo óseo y mineral en pacientes con enfermedad renal¹¹. En un artículo del año 2005, se evaluó el comportamiento de la presión arterial mediante MAPA en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), en comparación con sujetos con hipertensión esencial y sujetos sanos. El estudio encontró que la prevalencia de hipertensión en HPTP fue del 47%, y el patrón *non dipping* fue mucho más alto en pacientes hipertensos con HPTP en comparación con pacientes con hipertensión esencial. Su análisis mostró que, en pacientes hipertensos con HPTP, el calcio ionizado se comportó como un factor independiente para el aumento de los valores de presión arterial diastólica (PAD) de 24 horas y los valores de PAD diurna. Este estudio proporciona información sobre la relación entre el metabolismo del calcio-fósforo y los parámetros hemodinámicos en pacientes con hipertensión e hiperparatiroidismo¹².

Igualmente, en el año 2007, Kanbay et al.¹³ evaluaron la relación entre niveles séricos elevados de fosfato, calcio y hormona paratiroidea (PTH) y el riesgo de *non dipping* en pacientes hipertensos con función renal normal. El estudio encontró que los pacientes con niveles más altos de fosfato, calcio y PTH tenían un riesgo más alto de hipertensión no *dipper*.

Una explicación al mecanismo que relaciona los estados de hiperfosfatemia con el riesgo de hipertensión arterial no *dipper*, puede ser que los niveles altos de fosfato pueden causar hiperparatiroidismo secundario, que se asocia con mayor riesgo de mortalidad e hipertrofia ventricular izquierda¹⁴. Adicionalmente, la PTH, el fosfato, el calcio y la vitamina D desempeñan un papel directo en la regulación de la presión arterial y pueden activar el eje renina-angiotensina-aldosterona y los sistemas de endotelina y adrenomedulina¹⁵.

Ritmo circadiano: melatonina, sueño e hipertensión

Estudios recientes han identificado la participación de mecanismos específicos dentro del sistema del ciclo circadiano en asociación con patrones no *dipper* de hipertensión arterial. Diferentes factores neuroendocrinos se asocian al control del ritmo circadiano, lo cual implica una compleja interacción de sistemas monoaminérgicos y ejes humorales, como el caso del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, junto con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistemas de activación endotelial¹⁶. Así mismo, factores externos, como estados de enfermedad tanto físicos como mentales, pueden, potencialmente, estimular o inhibir toda esta cascada de efectores neuroendocrinos, afectando directamente, ya sea de forma temporal o permanente, las variables que controlan el ritmo circadiano y modificando la estructura del patrón normal de presión arterial a lo largo del día y la noche¹⁷.

La melatonina es una hormona que tiene un rol crucial en la regulación del ritmo circadiano. Además de esta función, también tiene otras labores fisiológicas, que incluyen efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Los estudios han demostrado que los receptores de melatonina están presentes en los vasos sanguíneos de humanos y animales y han sugerido que también pueden desempeñar un papel en la regulación de la función vascular y la presión arterial¹⁸.

Un estudio de cohorte de pacientes con hipertensión arterial reveló que aquellos con un patrón no *dipper* presentaban una concentración más baja de melatonina durante la noche en comparación con los pacientes que tenían un patrón *dipper*. Esto muestra la existencia de perturbaciones en el control humoral del ritmo circadiano de los pacientes con patrones alterados de presión arterial^{19,20}. Esta premisa ha sido la justificación para experimentar, en algunos casos, el uso de melatonina en pacientes hipertensos con miras a restaurar el comportamiento circadiano de la presión arterial. En un estudio de pacientes diabéticos tipo 2 con hipertensión arterial, que recibieron tratamiento con melatonina a dosis de 3 mg cada noche, se evidenció que más del 30% de ellos corregían patrones no *dipper* de hipertensión arterial hacia un ritmo circadiano normal²¹.

El ciclo sueño-vigilia, que resulta de la dominancia alterna en el tiempo de las interacciones inhibitorias mutuas entre los sistemas de excitación y activación, por un lado, y los sistemas hipogénicos y de

desactivación, por el otro, también contribuye al patrón circadiano de la PA¹⁷. Las diferentes etapas del sueño tienen efectos variables en el sistema cardiovascular y pueden influir en los niveles de PA de manera diferente. Durante el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) se produce un descenso de la PA debido al predominio parasimpático. El estado de sueño profundo, se asocia principalmente con presiones arteriales más elevadas, pero aun así más bajas que en situaciones de vigilia. Durante la fase REM del sueño, la actividad simpática aumenta en magnitudes variables la presión arterial, incluso acercándose a valores cercanos a las presiones arteriales diurnas²². Otras variables hemodinámicas, como la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares sistémicas, se modificarán ante estos cambios en el sistema nervioso autónomo. Breves episodios de despertar también pueden inducir un aumento de la PA nocturna, que son más frecuentes en pacientes no *dipper*. Por lo anterior, cualquier perturbación en la calidad del sueño se asociará con un mayor riesgo de alterar el control de la presión arterial nocturna con la consecuente posibilidad de presentar patrones no *dipper* de hipertensión²³.

Los cambios relacionados con la edad en los sistemas neuroendocrinos pueden conducir a hipotensión ortostática, estados no *dipper* de presión arterial junto con una gran variabilidad de la PA, los cuales pueden explicar, en cierta parte, la disminución de la PA nocturna en sujetos de edad avanzada. El insomnio y el deterioro de la calidad del sueño también pueden afectar la variación de la PA en los ancianos²⁴.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se asocian con alteraciones vasomotoras, hecho que da lugar a un ambiente propicio para la vasodilatación, como es el caso de la T3 libre la cual tiene un efecto directo sobre las células musculares lisas. La T4 libre también se relaciona con disminución de las resistencias arteriolares. Estos fenómenos implican al sistema hormonal tiroideo como un regulador importante de la presión arterial, que, además, es un modificador de sus subvariables hemodinámicas²⁵.

Otros posibles mecanismos para el aumento de fenómenos *non dipping* en pacientes con disfunción tiroidea incluyen disfunción endotelial y aumento de sensibilidad a la sal de la dieta, así como un efecto directo sobre el sistema simpático a través de la regulación de la función de los receptores adrenérgicos²⁶.

La suplementación con hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo subclínico ha demostrado disminuir la frecuencia de fenómenos *non dipping*²⁷.

Consumo elevado de sodio

El consumo excesivo de sal se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial. Un estudio publicado por Osanaí et al.²⁸ tuvo como objetivo evaluar el efecto de la ingesta de sal en el aumento matutino de la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión esencial. Los resultados mostraron que la carga de sal generó un aumento matutino de la PA en pacientes no sensibles a la sal, presumiblemente debido a la activación excesiva del sistema nervioso simpático. El estudio sugiere que reducir el consumo de sal puede ayudar a controlar el aumento matutino de la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial, particularmente en aquellos que no son sensibles a la sal. Estrategias de manejo, tales como aumentar la ingesta de potasio en la dieta, pueden ser una forma efectiva de controlar la presión arterial en personas sensibles a la sal, particularmente en pacientes con patrones no *dipper*²⁹.

Diabetes y síndrome metabólico

Clásicamente se ha demostrado una relación entre el síndrome metabólico y la hipertensión arterial, así como de las alteraciones circadianas en los perfiles de la presión arterial³⁰. Como es de esperarse, aquellos pacientes en quienes más se sumen características de síndrome metabólico, tienen más probabilidades de presentar hipertensión no *dipper*³¹. Elsurer y Afsar³² encontraron que el aumento de la presión arterial matutina, que está asociado con aumento del riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos, se correlaciona con la edad, el índice de masa corporal y la actividad de la gamma-glutamilttransferasa (GGT) sérica, todos los cuales son componentes del síndrome metabólico. Estos hallazgos sugieren, por tanto, que el síndrome metabólico puede estar relacionado con variaciones en el comportamiento de la presión arterial y su relación día/noche.

El mal control glucémico, la nefropatía y la neuropatía autonómica son factores que alteran el descenso nocturno de la PA en pacientes diabéticos³³. Un estudio publicado en el 2011 explora la asociación entre el estado *dipper* de la presión arterial nocturna y la rigidez arterial, la masa ventricular izquierda y la microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 2. Utilizaron datos transversales de 663 pacientes con diabetes tipo 2 para

investigar esta relación. Los hallazgos mostraron que la variación diurna de la presión arterial proporciona información sobre el daño orgánico subclínico macrovascular y microvascular temprano. La disminución de la presión arterial sistólica nocturna se asoció, de forma independiente, con una velocidad de onda del pulso aórtico disminuida, una relación albúmina: creatinina más baja y una tasa de filtración glomerular estimada aumentada³⁴.

Enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica, en todos sus estadios, tienen mayor prevalencia de patrones de hipertensión arterial no *dipper*³⁵. En estos pacientes, la alteración del comportamiento circadiano normal de la presión arterial incrementa el riesgo de deterioro funcional precoz, además del riesgo aterosclerótico³⁶. En pacientes que se encuentran en estadios avanzados de enfermedad renal, la prevalencia de hipertensión arterial no *dipper* es aún más alta. En este grupo poblacional, el desarrollo de hipertensión arterial no *dipper*, parece estar relacionado con la hipoxemia nocturna, desencadenando un control autonómico cardiovascular alterado. Esto sugiere que las alteraciones en la caída de la presión arterial durante el sueño en pacientes con enfermedad renal terminal pueden deberse a sistemas compensatorios derivados del descenso en la oxigenación durante el sueño, disregulando sustancias vasomotoras que controlan estas variables fisiológicas³⁷.

Finalmente, poder detectar diferentes factores de riesgo potencialmente modificables en pacientes con hipertensión, y que inciden en la aparición de fenotipos de hipertensión más ominosos en términos de desenlaces cardiovasculares, marca la pauta de manejo más importante en ese escenario, adicional a todas las medidas preventivas para evitar la aparición de estos factores (control del peso, bajo consumo de sal, control estricto de comorbilidades). En la **tabla 1** se resumen algunos de los principales factores etiopatogénicos que se relacionan con hipertensión arterial no *dipper*. En la **tabla 2** se presentan algunas condiciones patológicas asociadas.

Aspectos epidemiológicos de las alteraciones circadianas de la presión arterial y su relación con el riesgo cardiovascular

La prevalencia de la presión arterial no *dipper* es aproximadamente del 30% en sujetos normotensos y

Tabla 1. Mecanismos etiopatogénicos asociados a la hipertensión arterial *non dipper*

Factores hormonales y metabólicos
Sistema nervioso autónomo
Hormonas tiroideas
Hormona paratiroidea, fósforo y calcio
Factores asociados a enfermedades
Diabetes <i>mellitus</i> /síndrome metabólico
Obesidad
Enfermedad renal crónica
Alteraciones del sueño
Factores adicionales
Envejecimiento y etnicidad
Tabaquismo

de entre el 28 al 36% en pacientes hipertensos, observándose una distribución por sexo similar, con edades promedio al diagnóstico entre los 50 a 60 años^{38,39}.

En un estudio realizado entre el 2004 al 2005, que reunió una base de 20.000 pacientes españoles a quienes se evaluó el seguimiento de la presión arterial mediante MAPA, se encontró una prevalencia de patrón *non dipper* de hasta el 60%. Esta fue más frecuente en pacientes con características cardiovasculares de alto riesgo (58.7 vs. 47.9% en pacientes con características de bajo a moderado riesgo)⁴⁰.

Las anomalías en el *dipper* nocturno, han demostrado ser predictores independientes de riesgo cardiovascular y tienen relaciones aún más estrechas con desenlaces negativos que las mediciones en el consultorio y que las cifras promedio en 24 horas⁴¹. Un metaanálisis, publicado en el 2016, mostró que tanto la hipertensión arterial nocturna, como la relación de la presión arterial diurna y nocturna clasificada como patrones *non dipper* y *dipper* inverso, aumentan de manera significativa desenlaces cardiovasculares medidos en eventos coronarios, enfermedad cerebrovascular y mortalidad cardiovascular. Adicionalmente, se encontró que la magnitud del aumento de la presión arterial nocturna tenía una relación directa con los desenlaces clínicos, encontrando HR de 1.27 en la población no *dipper* y hasta de 1.57-1.89 en *dipper* inverso⁴².

La hipertensión arterial nocturna (HTN) ha demostrado asociarse, además, con daño asintomático de diferentes órganos diana. Se ha encontrado que los individuos con este fenotipo tienen mayor grado de engrosamiento intimal carotídeo e índices de masa del ventrículo izquierdo significativamente mayores que los que tienen presión arterial nocturna normal⁴³.

Tabla 2. Patologías y características asociadas a alteraciones circadianas de la presión arterial

Endocrinas	Renales	Sistema nervioso autónomo	Otros
Hipertiroidismo	Enfermedad renal crónica	Falla autonómica primaria	Hipertensión arterial sensible a sal
Hiperparatiroidismo	Trasplante renal	Neuropatía diabética	Hipertensión maligna
Hipercortisolismo	Nefrectomía unilateral	Nefropatía urémica	Etnicidad y edad
Aldosteronismo		Apnea obstructiva del sueño	Cambios circadianos en melatonina plasmática
Feocromocitoma			

En el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica y requerimiento de terapia renal sustitutiva con hemodiálisis, se ha encontrado que el fenómeno de *non dipping* se ha relacionado con un aumento de 3.5 veces en la probabilidad de eventos cardiovasculares y hasta 9 veces el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, cuando se compara con pacientes hipertensos con *dipping* nocturno normal³⁷.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha visto relacionado estrechamente con hipertensión nocturna⁴⁴. En esta población hay datos de incidencias de fenotipo no *dipper* mayores al 50% y su presentación está relacionada, de manera estadísticamente significativa, con riesgo adicional de mortalidad cardiovascular, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y hospitalización por falla cardíaca⁴⁵.

También se han encontrado altas prevalencias de fenotipos de hipertensión nocturna no *dipper* y *dipper* inverso en pacientes con enfermedad cerebrovascular tipo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio. En un estudio de cohorte longitudinal, Xia Ding et al.⁴⁶ describieron alteraciones en el patrón circadiano de la presión arterial en el 80% de pacientes con estos eventos neurológicos (53.21% no *dipper* y 27.60% *dipper* inverso). Otras series muestran prevalencias más elevadas, que oscilan entre el 74 al 89% en ACV isquémico agudo⁴⁷. Adicionalmente, se ha demostrado que estos fenómenos de inversión de la presión arterial nocturna son un factor de riesgo para pobre pronóstico neurológico funcional en el seguimiento a los doce meses, en pacientes con enfermedad cerebrovascular medido con la escala de Rankin modificada.

La plausibilidad biológica de estos desenlaces ha sido sometida a prueba bajo diversos análisis. Çağlar Alp et al.⁴⁸ evaluaron los niveles del marcador de disfunción endotelial pentraxin-3 (PTX3) en pacientes hipertensos, y encontraron un aumento mayor de los niveles de PTX3 en los individuos con patrón no *dipper* que en los pacientes con *dipper* normal. Además, estos

resultados se correlacionaron con valoraciones microvasculares usando métodos de dilatación mediada por flujo.

Por otro lado, se ha logrado demostrar que los individuos con patrón no *dipper* tienen niveles aumentados de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factor plasmático de células madre (SCF), así como un aumento de la activación plaquetaria valorada mediante el volumen plaquetario medio. El aumento de la respuesta inflamatoria y la activación plaquetaria pueden contribuir al riesgo cardiovascular adicional en los pacientes con patrón no *dipper*^{49,50}. Estos hallazgos se correlacionan con un estudio retrospectivo, en el que Boos et al.⁵¹ describen asociación entre patrones circadianos alterados de presión arterial y el índice de rigidez arterial, así como con valoraciones del estado inflamatorio medido a través de la relación neutrófilos/linfocitos.

A nivel coronario, se han logrado identificar fenómenos de alteración del flujo y resistencia mediante el método de conteo de fotogramas por angiografía⁵². Dicho conteo se ha visto aumentado en pacientes hipertensos con patrón *non dipping* más que en pacientes con patrones circadianos normales de la presión arterial, lo cual sugiere alteraciones microvasculares localizadas en este lecho vascular⁷.

Conclusión

El diagnóstico y el seguimiento de la hipertensión arterial no se limita a un valor crudo medido en el consultorio, sobre todo en pacientes con condiciones de alto riesgo cardiovascular. La búsqueda de patrones circadianos de presión arterial mediante MAPA resulta ser determinante para definir el exceso de riesgo de desenlaces cardiovasculares e invita al clínico a la búsqueda de estrategias terapéuticas más efectivas.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

No existe alguna relación financiera o personal con personas u organizaciones que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses, en relación con el artículo enviado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):E35-66.
- Chotruangnapa C, Tansakun T, Roubsanthituk W. Clinical risk factors and predictive score for the non-dipper profile in hypertensive patients: a case-control study. *Clin Hypertens*. 2021;27(1).
- Kanbay M, Turgut F, Erkmen Uyar M, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2008;30:585-97.
- Ihm SH. Non-dipper and inappropriate left ventricular mass in hypertensive patients. *Korean Circulation Journal*. Korean Society of Cardiology; 2011;41:175-6.
- Syrseoudis D, Tsioufis C, Andrikou I. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertension Research*. 2011;34(1):120-5.
- Ercan A, Erdal G. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2017;28(1):14-8.
- Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. *Journal of Hypertension*. 2000;18(12):1725-9.
- Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects: Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26(5):808-14.
- Ragot S, Herpin D, Siché JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *Journal of Hypertension*. 1999;17(12 Pt 2):1805-11.
- Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney International*. 2003(85), suppl.:S111-4.
- Letizia C, Ferrari P, Costeta D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens*. 2005;19(11):901-6.
- Kanbay M, Isik B, Akcay A. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and "nondipper" circadian blood pressure variability profile in patients with normal renal function. *Am J Nephrol*. 2007;27(5):516-21.
- Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;24(22):2054-60.
- Oinonen L, Tikkaoski A, Koskela J, Eräranta A, Kähönen M, Niemelä O, et al. Parathyroid hormone may play a role in the pathophysiology of primary hypertension. *Endocr Connect*. 2021;10(1):54-65.
- Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16(2):151-66.
- Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: Circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiological mechanisms. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):17-30.
- Ekmekcioglu C, Thalhammer T, Humpeler S, Mehrabi MR, Glogar HD, Hölzenbein T, et al. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J Pineal Res*. 2003;35(1):40-4.
- Zeman M, Dulková K, Bada V, Herichová I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci*. 2005;76(16):1795-803.
- Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Okamoto N, Tomioka K, Nezu S, et al. Nocturnal urinary melatonin excretion is associated with non-dipper pattern in elderly hypertensives. *Hypertension Research*. 2013;36(8):736-40.
- Mozdzan M, Mozdzan M, Chaulbiński M, Wojdan K, Broncel M. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Archives of Medical Science*. 2014;10(4):669-75.
- Snyder F, Hobson J, Morrison D. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol*. 1964;19:417-22.
- Cho MC. Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: Relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep. *Korean Circulation Journal*. Korean Society of Cardiology. 2019;49:818-28.
- Nishiyama A, Imai Y, Ohkubo T. Determinants of circadian blood pressure variation: a community-based study in Ohasama. *Tohoku J Exp Med*. 1997;183(1):1-20.
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Current Hypertension Reports*. 2003;5(6):513-20.
- Canbolat IP, Belen E, Bayyigit A, Helvacı A, Kilickesmez K. Evaluation of daily blood pressure alteration in subclinical hypothyroidism. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33(5):489-94.
- Nath M, Gupta B, Rai M, Singh SK. Reversal of nocturnal non-dipping of blood pressure after Levothyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017;11:S997-1000.
- Osanaï T, Okuguchi T, Kamada T, Fujiwara N, Kosugi T, Saitoh G, et al. Salt-induced exacerbation of morning surge in blood pressure in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2000;14(1):57-64.
- Wilson DK, Sica DA, Miller SB. Effects of potassium on blood pressure in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. *Hypertension*; 1999;34(2):181-6.
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;75(3):809-17.
- Leal U, Espinoza M, Ruiz N, Padilla D, Ochoa J, Niciță G. Evaluación del patrón de presión arterial durante el ciclo vigilia/sueño en individuos con síndrome metabólico. *Revista Argentina de Cardiología*. 2012;80:34-40.
- Elsurer R, Afsar B. Morning blood pressure surge is associated with serum gamma-glutamyltransferase activity in essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2015;29(5):331-6.
- Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17(6):578-84.
- Jennersjö PE, Wijkman M, Wiréhn AB, Länne T, Engvall J, Nystrom FH, et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes - Relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(3):167-73.
- Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(11):2301-7.
- Peixoto AJ, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Vol. 11. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):563-9.
- 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. *Journal of Hypertension*. 2002;20(11):2183-9.

39. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: A population based study. *Am J Hypertens.* 2006;19(3):243-50.
40. Gorostidi M, Sobrino J, Segura J, Sierra C, de la Sierra A, Hernández del Rey R, et al. and the Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of a 20,000-patient database in Spain. *Journal of Hypertension.* 2007;25(5):977-84.
41. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*, 10.1097/HJH.0000000000003480. Advance online publication.
42. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700.
43. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nocturnal hypertension and subclinical cardiac and carotid damage: an updated review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Clin Hypertens.* 2016;18(9):913-20.
44. Tun Y, Okabe S, Hida W, Kurosawa H, Tabata M, Kikuchi Y, Shirato K. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *The European Respiratory Journal*, 1999;14(6):1271-7.
45. Sasaki N, Ozono R, Edahiro Y, Ishii K, Seto A, Okita T, et al. Impact of non-dipping on cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2015;37(6):449-53.
46. Ding X, Zhou Y, Pan Y, Xu J, Yan H, Zhao X, et al. Dipping pattern and 1-year stroke functional outcome in ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2023;45(1):2139384.
47. Akhtar N, Al-Jerdi S, Kamran S, Singh R, Babu B, Abdelmoneim MS, et al. Night-time non-dipping blood pressure and heart rate: an association with the risk of silent small vessel disease in patients presenting with acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2021;12:719311.
48. Çağlar A, Mehmet Tolga D. Serum pentraxin-3 levels and flow-mediated dilation in *dipper* and non-*dipper* hypertension. *J Clin Lab Anal.* 2018;33(e22718):1-5.
49. Kaya MG, Yarlioglu M, Gunebakmaz O, Gunturk E, Inanc T, Dogan A, et al. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-*dipper* hypertension. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):278-82.
50. Zhong H. Plasma SCF/c-kit Levels in patients with *dipper* and non-*dipper* hypertension. *Chinese Medical Sciences Journal.* 2017;32(4):232-8.
51. Boos CJ, Toon LT, Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC cardiovascular Disorders.* 2021;21(1):139.
52. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996;93(5):879-88.