

## MONITOREO AMBULATORIO DE PRESIÓN ARTERIAL (MAPA) Y DURACIÓN DEL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO: UN ESTUDIO CON UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA DE LOSARTÁN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA (CRONOS)

*ABPM AND DURATION OF THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT: A STUDY WITH A NEW FORMULATION OF SUSTAINED RELEASE LOSARTAN (CRONOS)*

Mario Bendersky<sup>1</sup>, Luis Juncos<sup>2</sup>, Gabriel Waisman<sup>3</sup>, Daniel Piskorz<sup>4</sup>, Ricardo López Santi<sup>5</sup>, Oscar Montaña<sup>6</sup>, Gustavo Caruso<sup>7</sup>, Martín Koretzky<sup>8</sup>, María Penna<sup>9</sup>, Roberto Gómez<sup>9</sup>

### Resumen

Antecedentes: una de las características relevantes de las drogas antihipertensivas es que su acción cubra 24 hs. Administrar una sola dosis diaria aumenta la adherencia al tratamiento, y redundante en mejorar el impacto sobre morbilidad, principal objetivo de todo tratamiento antihipertensivo. El MAPA permite valorar la duración del efecto. Losartán es un antagonista de receptores At1 de AII, de comprobada eficacia. Distintos estudios sugieren una cobertura antihipertensiva menor de 24 hs. La aparición de una nueva forma farmacéutica (Cronos) que libera 50 mg en forma regular y otros 50 mg en forma prolongada favorece una cobertura de 50 mg durante 24 hs.

Objetivo: 1) Evaluar la eficacia de Losartán Cronos, en el control de 24 horas de la TA en hipertensos esenciales, utilizando MAPA. 2) Analizar tasa de respuesta ambulatoria, homogeneidad del efecto y rigidez arterial ambulatoria (AASI). Material y métodos: fueron incluidos 142 hipertensos esenciales de ambos sexos; Se trataron 105 pacientes con Losartán Cronos en monodosis matinal durante 8 semanas, momento del segundo MAPA. 97 pacientes con MAPAs válidos fueron evaluados. Resultados: se observó un descenso significativo tanto de TAS como TAD en todos los periodos evaluados: 24 hs, día, noche, y las últimas 4 hs interdosis. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca 24 hs. El ascenso matinal de la TA (mmHg/hora) descendió de 4.53 a 3,68 ( $p=0.03$ ). La relación Valle:Pico fue 0.91 para TAS y 1.14 para TAD. El Índice de Alisado fue 2.86 para TAS y 3.17 para TAD. 19 pacientes tuvieron EA, todos fueron leves. Conclusión: Losartán Cronos mostró eficacia y seguridad. Desciende la TA sin efectos significativos sobre la FC, reduce la PP, y su efecto perdura 24 hs evaluado por relación Valle:Pico, por efecto de las últimas 4 hs interdosis, y por descenso de la velocidad de ascenso matinal tensional, por lo que sugiere su administración en monodosis diaria.

### Abstract

Antihypertensive drugs action should last at least 24 h in order to enhance adherence, with positive impact on CV morbimortality. ABPM allow us to evaluate duration of action of drugs, against placebo, using Trough:Peak Ratio, antihypertensive effect in the last 4 h interdosis, and calculating the rate of BP morning surge. Losartán is an Antagonist At1 with good antihypertensive efficacy and renal, cardiac and cerebrovascular protection. Some studies shows less than 24 hs

1- IMP Carlos Paz, Farmacología Aplicada UNC, Córdoba. Argentina;

2- IPEM, Córdoba. Argentina;

3- Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA. Argentina;

4- Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe. Argentina;

5- Fundación CICLO, La Plata, Buenos Aires. Argentina;

6-CEDIM, CABA. Argentina;

7- Hospital Ramos Mejía, CABA. Argentina;

8- Cardiotest, CABA. Argentina;

9- Laboratorio Elea, CABA. Argentina.

Correspondencia a: Mario Bendersky

Derqui 259 5152- Carlos Paz- Provincia de Córdoba

Tel 0351-155577409 Email bendersk@arnet.com.ar

of action, that suggest twice a day dosing. The merge of a new formulation, Losartan Cronos, a bilayer tablet containing 50 mg of Losartan immediate release (IR) and 50 mg extended release (ER) would allow 24 h coverage, maintaining the previous advantages. Objectives: To assess antihypertensive duration of action of Losartán Cronos in patients with essential hypertension throughout a 24-h dosing interval, using ABPM and response rates, AASI and Smoothness Index. Methods: 97 essential hypertensives, where included and received a single morning dose of Losartán Cronos (50 mg of regular release and 50 mg of controlled and retarded release) during 8 weeks. Performed valid ABPM post placebo and post active treatment. Results Mean age 58 (26-86), 60% women. 63% treatment naïve.

The mean reduction in BP from baseline to week 8 (end of treatment) was statistically sig-

nificant for all times analyzed (24 hours, daytime, night-time, and last 4 hours monitoring). There were no significant changes in 24h heart rate. BP morning surge (mmHg/hour) decreased from 4.53 to 3,68 ( $p=0.03$ ). T:P Ratio was 0.91 for SBP and 1.14 for DBP. Smoothness Index: SBP 2.86 (95% CI 1.84-3.7) - DBP 3.17 (95% CI 2.03-3.9) 19 patients had adverse events, no-one cough, all mild, without discontinuations. Conclusion Losartán Cronos demonstrated efficacy and safety, decreases BP without significant effects in heart rate, it reduces the pulse pressure, and its effect lasts for 24 hs, assessed by T:P ratio, last 4 hours effects, decreasing morning surge, also presenting homogeneous effect, since its Smoothness Index is high. Our results suggests daily monodose administration.

---

## Introducción

Losartán es un Antagonista del receptor At1 de angiotensina II (All) con probada eficacia antihipertensiva y protección renal, cardíaca y cerebrovascular<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Distintos estudios sugieren que su acción dura menos de 24 hs, lo que indicaría la necesidad de una administración 2 veces por día<sup>5, 6, 7</sup> ya que el control tensional durante 24 hs es uno de los requisitos de toda estrategia antihipertensiva. La nueva forma farmacéutica "Cronos" consiste en una tableta bicapa que contiene 50 mg de liberación inmediata y 50 mg de liberación sostenida, destinada a cubrir 24 hs, asegurando una sola toma diaria. De esta manera se aumentaría ostensiblemente el cumplimiento del tratamiento.

El MAPA permite obtener valores tensionales promedios pre y postratamiento, que se correlacionan mejor con los daños de órganos blanco y el pronóstico<sup>8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>. Una forma de medición de la duración del efecto es el cálculo de la relación valle:pico (V:P) de la acción de una droga.

Una vez administrada la droga el efecto aumenta, llega a un pico máximo, y luego va descendiendo lentamente, a medida que disminuye la concentración plasmática y a nivel del receptor. Llamamos pico al efecto máximo y valle al efecto en el momento de administrar la

medicación al día siguiente (24 hs de la toma inicial). Esta relación valora entonces la acción residual en el momento de la nueva toma.

Cuanto más cerca de la unidad o del 100% mayor el efecto residual, o sea mayor duración del efecto.

La FDA acepta que las drogas con una relación V:P mayor del 50%, son las que pueden administrarse una vez por día.

También podemos valorar la duración del efecto medicamentoso, analizando el descenso tensional inducido por la medicación en el período de las últimas horas interdosis. La TA aumenta en forma brusca en las primeras horas de la mañana, y coincide con mayor incidencia de IAM y ACV, tiene relación además con mayores daños de órganos blanco (HVI), y con episodios de isquemia. Hay distintos factores que influyen: aumento de catecolaminas y renina, aumento de cortisol que eleva la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores, y en hipertensos está bloqueado el aumento de óxido nítrico matinal.

La terapéutica antihipertensiva debe tratar de conservar el ritmo circadiano y sobre todo impedir los ascensos bruscos matinales de la TA. Estudios demuestran que el control matinal de la TA no es bueno, salvo que se usen medicaciones con efecto suficientemente prolongado,

con relación V:P mayor a 50-60%, que asegure cobertura matinal<sup>8, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>.

La industria farmacéutica ha diseñado formas farmacéuticas de liberación prolongada. Un ejemplo es la nueva forma de acción sostenida y prolongada Cronos de Losartán.

### Objetivo

1. Evaluar la eficacia antihipertensiva en el control de 24 hs y la tolerabilidad de Losartán de liberación controlada, Cronos, en pacientes hipertensos esenciales, utilizando MAPA (Relación V:P, velocidad de ascenso matinal tensional y actividad antihipertensiva las últimas 4 hs antes de la toma matinal).

2. Analizar otros cambios en parámetros tensionales ambulatorios como % de normalización tensional, homogeneidad del efecto, y el índice de rigidez arterial ambulatoria.

### Material y métodos

Estudio abierto, multicéntrico, prospectivo, en pacientes hipertensos leves y moderados. Después de 15 días de período de lavado-placebo se efectuó primer MAPA, que permitió excluir 37 pacientes con HTA de guardapolvo blanco (promedio diurno de TA <135/85 mmHg). Los pacientes incluidos recibieron monodosis matinal de un comprimido de Losartán Cronos con 50 mg de liberación inmediata y 50 mg de liberación retardada, por 8 semanas, momento del segundo MAPA.

Se utilizaron aparatos de MAPA validados, programados cada 15 minutos de día y cada 30 minutos de noche. Los registros debían contener al menos 1 medición válida por hora, y 70% de las mediciones válidas.

Los parámetros del MAPA que se analizaron pre y postratamiento activo fueron: promedios tensionales diurno y nocturno, de las últimas 4 hs interdosis, velocidad de ascenso matinal en mmHg/hora, relación V:P de efecto contra placebo (valle: 7-9 a.m. y pico: 12-16 hs), Índice de Rigidez Arterial Ambulatoria por la formula: 1-pendiente (slope) TAD/TAS, durante las 24 hs, Índice de Alisado (promedio de 24 hs del delta placebo-Losartán cronos de TA, dividido por el Desvío Standard de dicho cambio) (15-32). Para el análisis estadístico se usó el programa Info Stat (2011) y se utilizó un modelo lineal mixto conteniendo efectos randomizados. El protocolo fue aprobado por ANMAT y Co-

mités de Ética institucionales, y los pacientes firmaron en todos los casos consentimientos informados.

### Criterios de inclusión

- Pacientes ambulatorios mayores de 21 años.
- Diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) esencial estadios 1 y 2 (leve y moderada), sin complicaciones.
- El diagnóstico de hipertensión arterial se define por cifras tensionales de consultorio en posición sentado el día 0 (día de ingreso al estudio):
  - TAS  $\geq 140$  y/o  $\leq 160$  mmHg y/o
  - TAD  $\geq 90$  mmHg y  $\leq 110$  mmHg,
  - que no haya respondido a medidas higiénico-dietéticas.
- Pacientes que nunca recibieron tratamiento antihipertensivo previo, o que lo han suspendido al menos 1 semana antes del ingreso al estudio.
- Paciente que presenta en el monitoreo ambulatorio de la tensión arterial (MAPA) inicial (Visita 1).
  - Promedio de tensión arterial diurno  $\geq 135$  en la TAS y/o  $\geq 85$  mmHg en la TAD con más de un 70% de mediciones válidas y no menos de 1 medición válida por hora. De ésta manera se excluyen pacientes con HTA de guardapolvo blanco.

### Resultados

Dieron consentimiento 142 pacientes, se excluyeron 37 por HTA de guardapolvo blanco, y 8 por problemas técnicos. Son analizados los datos de 97 pacientes que cumplen los criterios de inclusión. Las principales características de los pacientes se pueden observar en la tabla 1.

	N	%
N° total de pacientes analizados	38 hombres	39.17%
	59 mujeres	60.82%
Peso promedio	85.8 kg (69-116 kg) hombres	
	74.6 kg (52-100 kg) mujeres	
Talla	170 cm hombres	
	159.7 cm mujeres	
Tabaquistas	62	63.9%
Diabetes	18	18.5%
Dislipidemia	44	46.3%
Sin tratamiento antihipertensivo previo	61	62.9

En la Tabla 2 se pueden observar los cambios inducidos por el tratamiento en TA y FC en consultorio y ambulatorio.

Variable	Basal mmHg ±SD	Postrat mmHg±SD	Dif	p
TAS 24h	138.9±14.4	132.9±16.5	6.0	<0.0001
TAD 24h	83.0±12.0	78.6±12.2	4.4	<0.0001
TAM 24h	101.6±11.8	96.7±12.7	4.9	<0.0001
PP 24h	55.8±10.6	54.3±11.3	1.5	0.0027
FC 24h l/min	74.0±10.2	73.8±11.1	0.2	0.4780
TAS Diurna	146.1±11.0	138.2±14.6	7.9	<0.0001
TAD Diurna	89.5±9.8	83.9±10.9	1.6	<0.0001
TAM Diurna	107.7±8.9	102.7± 11.2	5.0	<0.0001
PP Diurna	56.7±10.5	54.3±10.7	2.4	<0.0001
FC Diurna l/min	78.8±8.8	78.9±9.7	-0.1	0.9664
TAS Nocturna	131.6±13.7	127.5±16.6	4.1	0.0060
TAD Nocturna	76.4±10.5	73.2±11.1	3.2	0.0006
TAM Nocturna	95.6±10.5	90.6±12.0	5.0	0.0011
FC Noct l/min	69.1±9.1	68.6±9.9	0.5	0.6595
TAS últimas 4h	140.52±13.6	135.14±17.8	5.38	0.0003
TAD últimas 4h	84.85±11.4	80.02±11.7	4.83	<0.0001
TAM últimas 4h	103.4±10.9	94.4±12.6	5.0	<0.0001
FC últimas 4h l/min	73.0±10.0	77.6±11.1	0.4	0.6241
AASI %	0.562±0.156	0.537±0.159	0.025	0.1329
Ascenso Matinal mmHg/h	4.53±3.11	3.68±3.48	0.85	0.0356

Tabla II  
Cambios inducidos por el tratamiento en TA y FC en consultorio y ambulatorio

En las figuras 1, 2, 3 y 4 se puede observar más claramente el significativo descenso tensional obtenido por MAPA, tanto de TAS, TAD, TAM durante los periodos tanto de 24 hs, diurno y nocturno, siendo este último parámetro un indicador de efecto prolongado. La Presión del Pulso de 24 hs y del período diurno, que es uno de los marcadores indirectos de rigidez

arterial, descendieron<sup>33</sup>.

En las figuras 5, 6, 7 y 8 se grafican parámetros que valoran la duración del efecto (V:P, efecto de las últimas 4 hs interdosas, y velocidad de ascenso tensional matinal) y homogeneidad del efecto (índice de alisado).

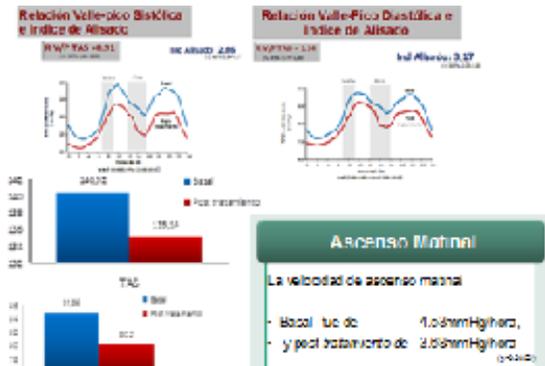


Figura 5  
Relación valle:pico TA sistólica  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)  
Figura 6  
Relación valle:pico TA diastólica  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)  
Figura 7  
Cambios tensionales en las últimas 4 horas.  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)  
Figura 8  
Ascenso tensional matinal  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

La tasa de respuesta diastólica es mayor que la sistólica, tal como se espera, coincidiendo con otros estudios, y el % de pacientes controlados es similar a otros trabajos que han usado monodrogas en HTA esencial. Ver figuras 9 y 10.

Los efectos adversos fueron leves, no se atribuyeron a la droga, y no generaron discontinuaciones. Ver figuras 11 y 12.

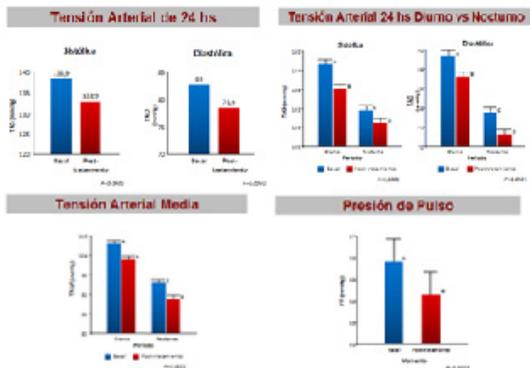


Figura 3  
Descenso de la TA diurna vs. nocturna por MAPA  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

Figura 4  
Descenso de la TA media por MAPA  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

Figura 4  
Descenso de la presión de pulso en 24 hs  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

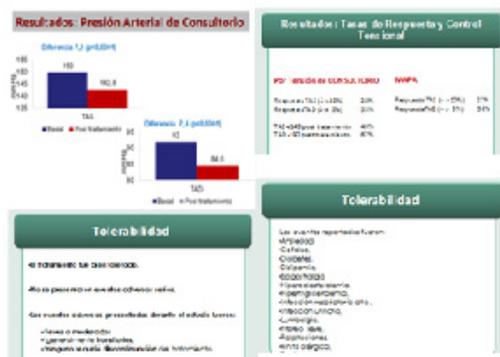


Figura 9  
Presión arterial en consultorio  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

Figura 10  
Tasa de respuesta de TA  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

Figura 11  
Tolerabilidad  
Mario Bendersky. MAPA y duración del efecto antihipertensivo: un estudio con una nueva forma farmacéutica de Losartán de liberación sostenida (Cronos)

## Discusión y conclusión

El nivel de control de la presión arterial en pacientes hipertensos es en general insuficiente. Uno de los factores que contribuyen es la falta de adherencia a largo plazo. Diferentes estudios demuestran que el cumplimiento mejora si se reducen la cantidad de comprimidos y dosis diarias. Esto tiene mayor trascendencia en la población anciana que suele estar polimedicada y/o donde la prevalencia de deterioro cognitivo es mayor. Se postula que a mayor cumplimiento de los pacientes, menor es la cantidad de eventos cardiovasculares agudos. Losartán es utilizado como monodroga en múltiples situaciones en pacientes hipertensos, y la dosis de 50 mg/día es la más prescrita en nuestro país. Losartán Cronos fue desarrollado con el objetivo de lograr el control de la presión arterial con una única toma diaria, durante las 24 horas.

La nueva forma farmacéutica Cronos de Losartán fue valorada en este estudio a los fines de corroborar si su efecto antihipertensivo persiste durante 24 hs. Para ello se realizaron MAPA, y se utilizaron 4 herramientas estadísticas a partir de un MAPA post placebo y otro post droga activa, que brindan la posibilidad de analizar el perfil de presión arterial en un día completo del paciente. Esas herramientas

fueron la relación V:P, el efecto antihipertensivo en las últimas 4 hs interdosis, la velocidad de ascenso matinal de la presión arterial, y el índice de alisado<sup>15, 32</sup>.

Los resultados mostraron que el efecto persiste más de 24 hs, que es homogéneo (sin valles ni picos), y que se reduce la velocidad de ascenso matinal de la presión arterial al día siguiente de la toma de la medicación. Todo esto avala que Losartán Cronos se puede usar en dosis única cada 24 hs.

## Referencias

- Dahlöf B, et al Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
- Okin PM, et al Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 4;147(5):311-9.
- Sonoda M, et al A one-year study of the antiatherosclerotic effect of the angiotensin-II receptor blocker losartan in hypertensive patients. A comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Int Heart J*. 2008 Jan;49(1):95-103.
- Suganuma E, et al Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Feb;17(2):433-41.
- Csajka C., Buclin T. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinetic* 32:1, 1997.
- Pharmacological properties of angiotensin II receptor antagonists Timmermans PBWM *Can J Cardiol* 1999;15:26-28
- Stergiou GS, Efstathiou SP, Skeva II, Baibas NM, Roussias LG, Moutokalakis TD Comparison of the smoothness index, the trough : peak ratio and the morning : evening ratio in assessing the features of the antihypertensive drug effect.. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):913-20. .
- Kuschnir E, Bendersky M, Resk J, Pañart MS, Guzman L, Mancia G and Wagener G Effects of the combination of low-dose nifedipine GITS 20 mg and losartan 50 mg in patients with mild to moderate hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 43(2):300-5 (2004),
- Bendersky M., Kuschnir E. El MAPA en la evaluación de la efectividad de drogas antihipertensivas. *Rev Fed Arg Cardiol* 23:19, 1994.
- Bendersky M., Resk J., Roldán E., Kuschnir E. Relación valle:pico por MAPA en HTA esencial. *Rev Fed Arg Cardiol* 25:317, 1996.
- White WB. Analysis of ambulatory BP data in

- antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 9 (Sup l):27S,1991.
12. White WB.,Zanchetti A. Chronobiology in cardiovascular disease.Proceedings from the European Society of Cardiology. *Blood Pressure Monitoring* 3:27,1998.
13. Verdecchia P.,Porcellati C.,Schillaci G., et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24:793,1994.
14. Staessen J., Bieniaszewski L.,O'Brien E et al. Nocturnal BP fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* 29:30,1997
15. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document.. *Blood Press.* 2009;18(6):308-47
16. Actualización de las recomendaciones sobre el uso de la monitorización ambulatoria de presión arterial. Documento de consenso de la Sociedad Chilena de Hipertensión *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1235-1247
17. Consenso de Hipertensión Arterial. *Cons Arg de Hipertensión Arterial Rev Arg Cardiol Vol 75 Supl 3 Nov - Dic 2007*
18. RA. Sanchez, M Bendersky,et al, on behalf of the Latin America Expert Group Latin American guidelines on hypertension *J Hypertens.* 2009 May;27(5):905-22.
19. Chronotherapeutics for cardiovascular disease Anwar YA White WB *Drugs* 1998;55:631-143
20. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment:a meta-analysis. *J Hypertens* 2004;22:435-45.
21. White WB. Advances in ambulatory blood pressure monitoring for the evaluation of antihypertensive therapy in research and practice. In: White WB, ed. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics.* Totowa, N.J.: humana Press, 2001:273-94.
22. Verdecchia P Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension [published erratum appears in *Hypertension* 1995; 3:462] [see comments]*Hypertension* 1994;24:793-801
23. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund-Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; IDACO investigators.Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk.*Blood Press Monit.* 2007 Dec;12(6):393-5.
24. Quyyumi AA Circadian rhythms in cardiovascular disease *Am Heart J* 1990;120:726-733
25. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. : *Am J Cardiol* 1997;79:1512-1515
26. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. Willich SN Goldberg RJ Maclure M Perriello L Muller JE *Am J Cardiol* 1992;70:65-68
27. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases Gallerani M Manfredini R Ricci L Cocurullo A Goldoni C Bigoni M *Acta Neurol Scand* 1993;87:482-487
28. Chronobiology and chronotherapeutics in primary care: patient care Smolensky MH Bing ML *Clin Focus* 1997;1-15
29. Circadian variation in cardiovascular events Mulcahy D *Blood Press Monit* 1998;3:29-34
30. Ambulatory blood pressure monitoring. Mancia G, Parati G, Omboni S, Ulian L, Zanchetti A. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:703-715
31. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy:SAMPLE Study Group—Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Mancia GZanchetti AAgabiti-Rosei EBenemio GDe Cesaris RFogari R, et al. for the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group *Circulation* 1997;1464-1470
32. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-4
33. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. Metoki H; OhkuboT; Kikuya M; Asayama K; Obara T; Hara A; Hirose T; Hashimoto J; Totsune K; Hoshi H; Satoh H; Imai Y *J Hypertens.* 24(9):1841-1848,
34. Guías de la SAHA (Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial) diagn, estudio, tratam y seguim de la HTA 2011.
35. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates - The Chicago Heart Association detection Project in Industry Study Miura K, Dyer A, Greenland P, Daviglius M, Hill M, Liu K, Garside D. *Hypertension* 2001;232-237 27