



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

CRONOTERAPIA EN HIPERTENSION ARTERIAL

MOLINA NEIRA RICHARD ANDRES
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

CRONOTERAPIA EN HIPERTENSION ARTERIAL

**MOLINA NEIRA RICHARD ANDRES
MÉDICO**

**MACHALA
2019**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

CRONOTERAPIA EN HIPERTENSION ARTERIAL

MOLINA NEIRA RICHARD ANDRES
MÉDICO


LOPEZ BRAVO MARCELO ISAIAS

MACHALA, 08 DE FEBRERO DE 2019

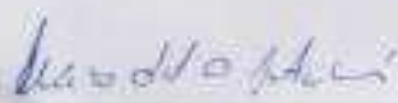
MACHALA
08 de febrero de 2019

Nota de aceptación:


Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado cronoterapia en hipertension arterial, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



LOPEZ BRAVO MARCELO ISAIAS
0701078677
TUTOR - ESPECIALISTA 1



SANTILLAN SAMANIEGO MARIA DEL CARMEN
0902882521
ESPECIALISTA 2



PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN
0910322510
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 14:40

Urkund Analysis Result

Analysed Document: richard molina (cronoterapia en la hipertension artrerial).docx (D47001829)
Submitted: 1/19/2019 2:39:00 AM
Submitted By: richardsk_00182@hotmail.com
Significance: 5 %

Sources included in the report:

PAULA POZO BORREGUERO TFG.pdf (D39031494)
<http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/htaurg.pdf>
<https://cuidateplus.marca.com/alimentacion/nutricion/2018/09/10/pasos-bajar-tension-arterial-167116.html>

Instances where selected sources appear:

3

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MOLINA NEIRA RICHARD ANDRES, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado cronoterapia en hipertension arterial, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 08 de febrero de 2019



MOLINA NEIRA RICHARD ANDRES
1713068854

DEDICATORIA

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello, con toda la humildad que de mi corazón puede emanar, dedico primeramente mi trabajo a Dios.

A mis padres Dr Richard Orlando Molina Noboa y Jenny Maritza Neira Chevez, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Ha sido el orgullo y privilegio ser su hijo, son los mejores.

A mi hija Abrianna Ayelet Molina quien es el motor de mi vida, quien con tan solo sonreír alegra mi existencia , mi hija quien amo tanto gracias por existir y brindarme tu amor y cariño de hija

A mis herman@s Gabriela Molina Neira , Nathalie Molina Neira y Johann Molina Neira por estar siempre presente, acompañándome y por el apoyo moral, que me brindaron a lo largo de esta etapa de mi vida.

A mi novia Tatiana Bravo Correa por su compañía incondicional, durante todo este proceso por estar conmigo en cada instante, por sus palabras de aliento y amor hicieron de mi una mejor persona, quien me acompaña de la mano a cumplir cada una de las metas propuestas .

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi gratitud a Dios, quien con su bendición llena siempre mi vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal que hacen la Escuela de Medicina, por brindarnos valiosos conocimientos que permitieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada uno de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública mundial, que afecta a entre un 30% y un 45% de la población general. Está considerado como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (CV), y es responsable de una morbimortalidad muy elevada.

OBJETIVO: Establecer la efectividad del uso de la cronoterapia en la Hipertensión Arterial, mediante la revisión de literatura científica, para un correcto manejo de esta patología.

METODOLOGÍA: Para la elaboración de este trabajo bibliográfico se realizó una búsqueda de información científica en bases de datos como PubMed, PMC, Scielo, Cochrane, escogiendo artículo que han sido publicado desde el 2014, en revistas indexadas.

CONCLUSIÓN: El uso de la cronoterapia en la Hipertensión arterial, es una técnica que toma en cuenta el ciclo circadiano de la presión arterial y ayuda a un mejor control de la presión arterial de forma diurna y nocturna, reduciendo significativamente los efectos adversos y factores de riesgo como: enfermedad del miocardio, infarto. Según los estudios el tomar la medicación una hora antes de acostarse ayuda a controlar la presión arterial mientras se duerme reduciendo enormemente el riesgo a eventos cerebrovasculares.

Palabras Claves: Hipertensión, Cronoterapia, Manejo, Ritmo Circadiano, Tratamiento

ABSTRACT

INTRODUCTION: High blood pressure (HBP) is a global public health problem, affecting between 30% and 45% of the general population. It is considered one of the main cardiovascular risk factors (CV), and is responsible for a very high morbidity and mortality.

OBJECTIVE: Establish the use of chronotherapy in Arterial Hypertension, by reviewing the scientific literature, for a correct management of this pathology.

METHODOLOGY: For the elaboration of this bibliographic work, a search of scientific information was made in databases such as PubMed, PMC, Scielo, Cochrane, choosing articles that have been published since 2014, in indexed journals.

CONCLUSION: The use of chronotherapy in hypertension is a technique that takes into account the circadian cycle of blood pressure and helps to better control blood pressure in a day and night, reducing adverse effects and risk factors such as : myocardial disease, infarction. According to the studies, we will take an hour before going to bed, we will help control blood pressure while sleeping, greatly reducing the risk of cerebrovascular events.

Keywords: Hypertension, Chronotherapy, Management, Circadian rhythm, Treatment

ÍNDICE

TAPA

PORTADA

NOTA DE ACEPTACIÓN

URKUND

CESIÓN DE DERECHO

| | |
|---------------------|---|
| DEDICATORIA..... | 1 |
| AGRADECIMIENTO..... | 2 |
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT..... | 4 |

| | |
|----------------------|---|
| INTRODUCCIÓN.. | 6 |
|----------------------|---|

| | |
|-----------------|---|
| DESARROLLO..... | 7 |
|-----------------|---|

| | |
|----------------------------|---|
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL..... | 7 |
|----------------------------|---|

| | |
|--------------------|---|
| EPIDEMIOLOGÍA..... | 7 |
|--------------------|---|

| | |
|----------------------------------------------|---|
| DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL..... | 8 |
|----------------------------------------------|---|

| | |
|-------------|---|
| MANEJO..... | 9 |
|-------------|---|

| | |
|------------------------|----|
| CRONOFARMACOLOGÍA..... | 10 |
|------------------------|----|

| | |
|-------------------|----|
| CRONOTERAPIA..... | 10 |
|-------------------|----|

| | |
|-----------------|----|
| CONCLUSIÓN..... | 12 |
|-----------------|----|

| | |
|-------------------|----|
| BIBLIOGRAFÍA..... | 13 |
|-------------------|----|

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública mundial, que afecta aproximadamente un 30% a 45% de la población general. Está considerado como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (CV), y es responsable de una morbimortalidad muy elevada (1).

Se denomina hipertensión arterial (HTA), a las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y/o presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 140/90 (2). Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud OMS, se estima que 691 millones de personas la padecen (3).

En América Latina la prevalencia de hipertensión arterial se encuentra en ascenso, de manera general y dependiendo del grupo de edad estudiado y del país, la prevalencia de la HTA se encuentra entre 20% y 54%, alcanzando hasta el 35% en la población de adultos. Según estadísticas del M.S.P. e INEC en el 2008, en el Ecuador el 25% de la población (3'250.000 habitantes), sufre hipertensión arterial, de estos casos, 1'625.000 reciben tratamiento y 812.000 siguen un tratamiento (4).

La Cronoterapia en la hipertensión arterial (HTA) tiene en cuenta los aspectos relevantes del patrón de variación circadiano de la presión arterial (PA), esto es el incremento matutino y el descenso esperado durante las horas de descanso nocturno, las posibles modificaciones en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos e antihipertensivos en función de su hora de administración (5). Por todo lo expuesto anteriormente, el presente trabajo tiene como objetivo establecer la efectividad del uso de la cronoterapia en la Hipertensión arterial, para una mejor adherencia en el tratamiento farmacológico.

OBJETIVO: Establecer la efectividad del uso de la cronoterapia en la Hipertensión Arterial, mediante la revisión de literatura científica, para un correcto manejo de esta patología.

METODOLOGÍA: Para la elaboración de este trabajo bibliográfico se realizó una búsqueda de información científica en bases de datos como PubMed, PMC, Scielo, Cochrane, escogiendo artículo que han sido publicado desde el 2014, en revistas indexadas.

DESARROLLO

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La Hipertensión Arterial es una enfermedad de etiología multifactorial, controlable, que disminuye la calidad y expectativa de vida (6). La hipertensión arterial (HTA) se define como una “presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg y una presión arterial diastólica mayor a 90 mmHg”, en adultos (7).

La presión arterial corresponde a la tensión en la pared que genera la sangre dentro de las arterias, y está determinada por el producto de dos factores: el débito cardíaco y la resistencia periférica total. El débito cardíaco “depende de la contractilidad miocárdica y del volumen circulante intratorácico”. La resistencia periférica depende del tono del árbol arterial y de las características estructurales de la pared arterial (8).

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se estima que el 50% de todos los casos nuevos de presión arterial elevada en la población son atribuibles al exceso de peso; el 30%, al consumo excesivo de sal, con valores mayores a 4,5 g/día, y el 16%, a la baja actividad física. La Hipertensión arterial es producto de múltiples factores genéticos y ambientales. En España, el 33% de las personas adultas tienen HTA, con un 66% en los adultos mayores (> 60 años), de las que el 40% lo desconoce, y solo la mitad de los hipertensos diagnosticados y tratados están adecuadamente controlados (9).

En el estudio realizado en Paiçandu – Paraná, Brasil, desde septiembre 2010 a Febrero 2011, se evidenció que la prevalencia promedio de Hipertensión Arterial fue del 23,03%, teniendo

el 24.64% las mujeres y 19.53% los hombres . El promedio de edad fue de 39,9 años, con el 47,71% entre las edades 50 a 59 años. Las personas entre 50 y 59 años tienen 5,35 veces más probabilidades de ser hipertensos que los de 20 a 29 años. Los fumadores, las personas que padecen Diabetes Mellitus y los obesos, tienen 2,9 2,35 y 2,36; veces más probabilidades de tener Hipertensión arterial (10).

En el estudio sobre Factores de Riesgo de Hipertensión Arterial, prevalencia y análisis multivariable en los conductores de taxis de la ciudad de Cuenca - Ecuador, realizado en el año 2014, la prevalencia de Hipertensión fue del 15.6%. Terminándose significancia estadísticamente positiva de ésta patología con los siguientes factores: edad >45 años, IMC > 25 kg/m², antecedentes familiares de hipertensión arterial, consumo de más de 5 comidas al día, agregar sal extra a la comida preparada, trabajar más de 8 horas, inactividad física y estrés (11).

En el estudio realizado en Ecuador, en la población de Quingeo , la prevalencia de hipertensión arterial fue de 16,2%. Los factores de riesgo fueron: consumo de alcohol con un OR=2,56 p=0,044, ser adulto medio OR=3,41 y p<0,001, adulto mayor OR=4,98; y p<0,001), estado civil divorciado OR=5,16 y p=0,008; y, la actividad física alta en la esfera de ocio OR=0,20 y p=0,040 (12).

En las estadísticas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, año 2015, dentro de las principales causas de morbilidad, las consultas por hipertensión arterial fueron de 156.653, 54.144 en varones y 102.506 en mujeres. En el 2016 la cifra se incrementa a 203.544, de estos 130.448 fueron mujeres y 72.996, ocupando en ambos años el 8avo lugar entre las principales causas de morbilidad ambulatoria (13).

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Tradicionalmente, el diagnóstico de Hipertensión arterial se basa en la medición de la presión arterial en la consulta médica. La American Heart Association AHA recomienda realizarse un mínimo de 2 mediciones “ a intervalos de al menos 1 minuto”, promediando esas lecturas para representar la presión arterial del paciente. Si hay diferencia entre la

primera y la segunda medición mayor a 5 mmHg, deben ser obtenidas 1 o 2 mediciones adicionales, y a continuación, se utiliza el promedio de estas lecturas múltiples (8).

El MAPA permite establecer un diagnóstico más preciso de Hipertensión Arterial, identificando la HTA de bata blanca y enmascarada. A través de éste se puede estudiar el ritmo circadiano de la presión arterial, conociendo los promedios de 24 horas, en actividad y reposo, aumentos exagerados de la tensión arterial al despertar o disminuciones de la presión arterial nocturna. Con esta técnica se tienen medidas más exactas, ya que se elimina el factor subjetivo de la toma manual de presión arterial, obteniéndose además la frecuencia cardiaca simultánea y promedio de la presión de pulso. Todos estos datos integrados a la clínica del paciente permiten realizar un diagnóstico, pronóstico de riesgo y una cronoterapia (14)

MANEJO

Las modificaciones en el estilo de vida del paciente constituyen la base de la prevención y del tratamiento de la Hipertensión. La implementación de estos cambios en el paciente individual es considerado como medidas prioritarias para la prevención de la Hipertensión y sus complicaciones (15).

La restricción de sodio en manera moderada se debe recomendar si los pacientes que sufren Hipertensión arterial, tienen una dieta que incluye una alta ingesta de sal. Debiendo ingerir alrededor de 2.4g de sodio al día, lo que equivale a unos 6g de sal, aproximadamente. Una dieta rica en potasio en Hipertensos logra la reducción de la presión arterial de 5.3/3.1mmHg. El ejercicio físico regular mejora el control de la presión arterial en aquellos que tienen HTA (16).

En el tratamiento farmacológico se recomiendan cinco clases principales de medicamentos: bloqueadores beta, inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA); Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II); Calcioantagonistas; y, diuréticos basados en: capacidad probada para reducir la Presión arterial, reducción de eventos cardiovasculares; y evidencia de disminución en general de la Morbilidad cardiovascular y mortalidad (17).

CRONOFARMACOLOGÍA

La cronofarmacología es una rama de la farmacología que estudia la interacción de los ritmos biológicos y la acción del fármaco, considerándose como factor en la variabilidad de la respuesta terapéutica. El organismo humano reacciona de manera diferente en relación al momento del día en que se encuentre, por lo que un fármaco actúa mejor o peor dependiendo de la hora en que se administre (18).

En cronobiología, la relación entre el medio ambiente y organismo es establecida por la sincronización. El reloj biológico es una estructura orgánica que permite “estimar el tiempo, y ajustarlo al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo”. El principal reloj biológico en los mamíferos se encuentra en el hipotálamo anterior, el que se denomina núcleo supraquiasmático. La oscilación circadiana intrínseca de éste se encuentra determinada genéticamente(19) .

CRONOTERAPIA

Se define como cronoterapia a la administración temporalizada de medicamentos, teniendo en cuenta la sincronización con los ritmos biológicos de los pacientes, optimizando la eficacia terapéutica y minimizando los posibles efectos adversos (20).

El principal objetivo de la cronoterapia es prevenir la desincronización de los ritmos circadianos, interviniendo sobre las señales de sincronización y los efectores o salidas del reloj. El ciclo luz/oscuridad es el principal sincronizador del sistema circadiano. Tener una hora establecida para todos los días para alimentarse es un potente sincronizador, en especial para los osciladores periféricos, aéreas cerebrales. La administración de melatonina, tiempo tiene un papel importante como señal de sincronización nocturna y ayuda a sincronizar los ritmos biológicos después de un cambio de fase del ciclo luz/oscuridad (21).

La presión arterial tiene cambios circadianos definidos, estando en relación directa con los períodos vigilia-sueño. Existen ritmos circadianos neuroendocrinos que contribuyen al aumento de la presión arterial. En las personas, la presión arterial tiene un período de valores elevados, entre las 10H00 y 16H00, que luego comienza a descender hasta aproximadamente las 19H00, después comienza un lento aumento, que muchas de las veces coincide con el

período de movimientos oculares rápidos, al despertar y comenzar las actividades, comienza un periodo de elevación brusca que se prolonga por 4-6 h, ocupando casi toda la mañana. Durante este período el ascenso es aproximadamente de 3 mmHg de presión arterial sistólica/y 2 mmHg de diastólica/h (22).

Se ha demostrado que 79 al 89% de los hipertensos en tratamiento farmacológico reciben toda su medicación por la mañana, sin embargo, en algunos países se ha reportado que el 41 al 52% de los hipertensos presentan patrón no-Dipper (no-reductor), con lo cual éste tratamiento no sería útil en la mitad de los hipertensos. La cronoterapia considera los aspectos clínicos de la variación de la presión arterial como la elevación matutina, el descenso durante el periodo de descanso nocturno y las posibles modificaciones en las características farmacodinámicas y farmacocinéticas los fármacos antihipertensivos, en función del momento circadiano de su administración (23).

Hermida et al, en el estudio que evaluó el uso de la Cronoterapia en el Manejo de la Hipertensión, demostró que el ingerir medicamentos antihipertensivos según ritmos circadianos, mejoran significativamente el control de la presión arterial, principalmente durante el sueño, reduciendo los efectos adversos. La estrategia de tratamiento que involucra una dosis diaria completa del fármaco antihipertensivo reduce significativamente el riesgo de evento cerebro vascular y la progresión hacia la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal (24).

La cronoterapia para la hipertensión una hora antes de acostarse a dormir en la noche, consistente en la ingestión de uno o más medicamentos hipertensivo una hora antes de acostarse, logra una atenuación eficiente de la presión arterial al dormir, reduce los eventos principales como muerte por evento cerebrovascular, enfermedad del miocardio, infarto, ictus isquémico y hemorrágico en un 67%, incluso en los más vulnerables (25).

CONCLUSIONES

El uso de la cronoterapia en la Hipertensión arterial, es una técnica que toma en cuenta el ciclo circadiano de la presión arterial y ayuda a un mejor control de la presión arterial de forma diurna y nocturna, reduciendo significativamente los efectos adversos y factores de riesgo como: enfermedad del miocardio, infarto. Según los estudios el tomar la medicación una hora antes de acostarse ayuda a controlar la presión arterial mientras se duerme reduciendo enormemente el riesgo a eventos cerebrovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luque R, Gastelurrutia MA, Dago A. Revisión sistemática de los estudios español - les sobre atención farmacéutica comunitaria en hipertensión arterial. *Pharm Care*. 2014;16(5):193–202.
2. M. OAR, Jiménez Ortega AI, Perea Sánchez JM, Cuadrado Soto E, López-Sobaler AM. Pautas nutricionales en prevención y control de la HTA. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):1–145.
3. González R, Mercedes R, Cruz M, Castillo D, Olga S, Rodríguez L, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de la hipertensión arterial en adultos mayores Clinical Epidemiological Characterization of Hypertension in the. *Rev Finlay*. 2017;7(2):1–7.
4. Maggi B, Monserrate J. Incidencia de Hipertensión Arterial Ecuador. 2010;32:35–9.
5. Calvo C, Hermida Domínguez RC. Hipertensión Arterial y Cronoterapia. *Gac Medica Bilbao*. 2006;103(1):19–29.
6. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol*. 2018;86:1–54.
7. Prieto-Díaz M. Guías en el manejo de la hipertensión. *Semergen*. 2014;40:2–10.
8. Tagle R. Diagnóstico de Hipertensión Arterial. *Rev Médica Condes*. 2018;29(1):12–20.
9. Banegas J, Gijón-Conde T. Epidemiology of hypertension. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2017;34(Supl 2):2–4.
10. Radovanovic C, Dos Santos L, De Barros M, Silva S. Hipertensión arterial y otros factores de riesgo asociados a las enfermedades cardiovasculares en adultos. *Rev Latino-Am Enferm*. 2014;22(4):547–53.
11. Armijos Mónica Eulalia G, Merino Kathia del Cisne M, Pintado Geovanna Estefanía S, Vallejo Lorena Elizabeth M. Factores De Riesgo De Hipertensión Arterial: Prevalencia y Análisis Multivariable en los Conductores de Taxis de la

Ciudad de Cuenca - Ecuador, Año 2014. Rev Fac Cienc Méd Univ Cuenca;34(1):56–64.

12. Ortiz R, Torres M, Cordero S, Lara V, Torres M, Procel XV, et al. Factores de riesgo asociados a hipertensión arterial en la población rural de Quingeo Ecuador. Rev Latinoam Hipertens. 2017;12:95–103. A
13. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Principales causas de morbilidad 2015 - 2016 [Internet]. 2016. p. 1. Available from: <https://www.salud.gob.ec/informacion-estadistica-de-produccion-de-salud/>
14. Aurora H, Padrón J, Tamargo T. Promedio de medidas manuales de presión arterial en el diagnóstico del estado de control de la hipertensión arterial. Rev Cuba. 2015;16:15–7.
15. Gijón-Conde T, Gorostidi M, Camafort M, Abad-Cardiel M, Martín-Rioboo E, Morales-Olivas F, et al. Spanish Society of Hypertension position statement on the 2017 ACC/AHA hypertension guidelines. Hipertens y Riesgo Vasc 2018;1:1–11.
16. Ramón Soto J. Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión Arterial. Rev Médica Clínica Las Condes. 2018;29(1):61–8. 17. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, European Heart Journal. 2018. 3021-3104 p.
18. Molina Cabrera R. La cronofarmacología en la respuesta farmacoterapéutica. Gac Med Bol. 2015;38:28–9.
19. Tamosiunas G. Chronopharmacology : a new variable that could account for the variability la variabilidad de la respuesta terapéutica. Arch Med Interna. 2010;(4):65–9.
20. RECOMENDACIÓN PARA EL USO DE MEDICAMENTOS BASADAS EN LA CRONOTERAPIA. 2002; 38 1–6.
21. Castellanos M, Escobar C. Da cronobiología à cronomedicina(ESP). Med Traslacional. 2016;59(2):15–23.
22. Bendersky M. Cronoterapia en hipertensión arterial. Hipertens y Riesgo Vasc. 2015;32(3):119–24.

23. Isaula O. Importancia de la cronoterapia en la hipertensión arterial. *Rev Med Hondur.* 2017;85(1-2):43-5.
24. Hermida R, Ayala D, Fernández J, Mojón A, Crespo J, Ríos M, et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management. *Heart Fail Clin.* 2017;13(4):759-73.
25. Hermida R, Ayala D, Smolensky M, Fernández J, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39:277-92.