

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

Alumno: Graciano Delgado, Lidia.

Tutor: Blanquer Gregori, Javier.

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2018-2019

Índice.

1. Pregunta de investigación.
 2. Pregunta en formato PICO.
 3. Antecedentes y estado actual del tema
 4. Justificación
 5. Hipótesis
 6. Objetivos de la investigación: principal, específicos
 7. Materiales y métodos
 - Tipo de diseño.
 - Población diana y población a estudio.
 - Criterios de inclusión y exclusión.
 - Cálculo del tamaño de la muestra.
 - Método de muestreo.
 - Método de recogida de datos.
 - Variables: Definición de las variables, categorías, unidades
 - Descripción de la intervención (si procede)
 - Descripción del seguimiento (si procede)
 - Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos
 - Programa estadístico a utilizar
 8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis
 9. Estrategia de búsqueda bibliográfica
 10. Calendario y cronograma previsto para el estudio
 11. Limitaciones y posibles sesgos.
 12. Posibles problemas éticos
 13. Modelo de consentimiento informado.
 14. Ley de protección de datos
 15. Personal que participara en el estudio y cuál es su responsabilidad.
 16. Instalaciones, instrumentación.
 17. Presupuesto
 18. Bibliografía.
- ANEXOS

1. Pregunta de investigación.

Pregunta clínica: ¿Presentan los pacientes con DM tipo 2 e HTA con alteración del ritmo circadiano mayor prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores.

2. Pregunta en formato PICO:

Pacientes: pacientes diagnosticados de DM tipo 2 e HTA con alteración del ritmo circadiano de la presión arterial (patrón “no-dipper” y “reverse dipper”).

Intervención: registro mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 48 horas.

Comparación: pacientes diagnosticados de DM tipo 2 e HTA sin alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial (patrón dipper).

Resultados: los pacientes con perfil “no dipper” y “reverse-dipper” presentan mayor prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores.

3. Antecedentes y estado actual del tema.

Fisiológicamente, la tensión arterial (TA), sigue un ritmo circadiano; durante la noche las cifras de presión arterial (PA) sufren un descenso de aproximadamente un 15% con respecto a los valores diurnos, dicho mecanismo se conoce como perfil “dipper” y está mediado por factores neuroendocrinos y ambientales. ^[1]

El no descenso de las cifras de PA nocturna de al menos un 10% con respecto a las diurnas, se conoce como perfil “no-dipper”; si además, se produce un aumento en los valores de la TA nocturna, se conoce como perfil reverse-dipper. ^[1]

En pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) se han descrito, con mayor prevalencia que en el resto de la población, dichas alteraciones del ritmo; siendo más frecuentes en los pacientes de mayor edad, en aquellos con mayor tiempo de evolución de la diabetes, o en los que existan comorbilidades asociadas como obesidad o la presencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) ^[2-4].

A pesar de que los mecanismos no son del todo conocidos, se postula que puedan deberse a una etiología multifactorial, respondiendo a una disfunción simpático-vagal o daño renal entre otras causas. ^[1]

Dichas inversiones del patrón de la TA, se han relacionado con una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares y complicaciones microvasculares, entre las que destacan: HVI, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, ictus y demencias vasculares entre otras; además en los pacientes con DM, se ha asociado a un aumento en la velocidad en la progresión de la enfermedad renal crónica. ^[2]

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es una buena herramienta para diagnosticar la existencia o no de hipertensión arterial nocturna en estos pacientes. Frente a la medida de TA de manera aislada por parte del personal sanitario presenta una serie de ventajas, entre las que destacan una mayor correlación con los posibles eventos cardiovasculares y con la existencia de daño en órganos diana, ya que evita el fenómeno de bata blanca y la hipertensión enmascarada. ^[3]

Actualmente, existe controversia sobre si esta alteración podría ser o no reversible. Algunos autores postulan que la hora de administración de tratamiento antihipertensivo podría jugar un papel importante en dicho mecanismo, subrayando que la administración de al menos 1 de estos fármacos por la noche, podría restaurar el ritmo circadiano de la PA, sin suponer una pérdida de eficacia en el control de la hipertensión diurna. ^{[5-8].}

En relación al tipo de fármaco administrado, se postula que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, podrían restaurar el patrón circadiano en un gran número de pacientes con alteración del mismo. ^{[2].}

Con respecto a los antidiabéticos orales, hay estudios que apuntan un posible beneficio del empleo de la empaglifozina o la pioglitazona para conseguir dicha reducción en las cifras de TA nocturna. ^{[9-11].}

4. Justificación.

Está ampliamente descrito en la bibliografía que los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 presentan a menudo alteración del ritmo circadiano de la PA, lo cual se ha correlacionado con una mayor aparición de complicaciones vasculares.

El presente estudio pretende conocer la prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en los pacientes con DM tipo 2, hipertensión arterial y alteración del ritmo circadiano; dichos eventos los definiremos como: enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio no fatal.

Por otro lado, se busca conocer y caracterizar mejor nuestra población, hipotetizar sobre aquellos factores y modificaciones terapéuticas que podrían reducir la aparición de dichos eventos adversos.

5. Hipótesis.

Los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 e HTA con alteración del ritmo circadiano de la PA (perfil no-dipper y reverse dipper) presentan con mayor prevalencia eventos cardiovasculares adversos mayores.

6. Objetivos de la investigación.

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en cada patrón de TA (“dipper”, “no dipper” o “reverse dipper”).

Como objetivos específicos, se pretende conocer:

- > Prevalencia de cada perfil de ritmo circadiano de TA.
- > Comorbilidades asociadas a los distintos patrones de ritmo circadiano de TA.
- > Grupo farmacológico y horario de administración de tratamiento antihipertensivo.
- > Grupo farmacológico de tratamiento antidiabético.

7. Materiales y métodos.

- Tipo de diseño. Población diana y población de estudio.

Se plantea un estudio descriptivo de prevalencia, cuya población diana son los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

La población de estudio son los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en una Unidad Clínica de un Centro de Salud de la provincia de Alicante que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión a continuación desarrollados.

- Criterios de inclusión:

- Usuarios activos.
- Mayores de 18 años y menores de 85 años.
- Diagnóstico de DM tipo 2.
- Diagnóstico de Hipertensión arterial.

- Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de insomnio.
- Diagnóstico de depresión.
- Diagnóstico de demencia.
- Diagnóstico de ansiedad o trastorno hipocondríaco.
- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson u otras situaciones que condicionen temblor permanente.
- Diagnóstico de hipertensión arterial secundaria.
- Taquiarritmias.
- Embarazo.
- Empleo con horario laboral nocturno.
- Cambios en el tratamiento antihipertensivo en las últimas 4 semanas.
- Falta de adherencia a tratamiento antihipertensivo.
- Intolerancia al método de medida de la presión arterial ambulatoria.

- Cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño muestral se ha empleado la calculadora para el tamaño muestral Epida 4.2 ®.

El procedimiento es el siguiente:

Módulos – Muestreo – Cálculo de tamaño de muestra – Intervalo de confianza – Proporción.

Los datos empleados han sido los siguientes:

- Nivel de confianza: 95%.
- Precisión: 5%.
- Proporción esperada (según bibliografía revisada ^[2]): 25%.

Por tanto, se estima un tamaño muestral de 289 pacientes aproximadamente.

- Método de muestreo y recogida de datos.

Se realizará un muestreo no probabilístico mediante la búsqueda de usuarios activos en el sistema que tengan asociado en su historia clínica los siguientes diagnósticos: DM tipo 2 e hipertensión arterial. Mediante la revisión de la historia clínica informatizada, se obtendrán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión arriba mencionados.

Para clasificar a los pacientes según su ritmo circadiano de tensión arterial en perfil “dipper”, “no dipper” y “reverse dipper”, se realizará una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) durante 48 horas (anexo 1).

Los pacientes incluidos en el estudio deberán rellenar un cuestionario (anexo 2) para determinar posibles factores que influyan en el descanso nocturno y en la modificación de las cifras tensionales a lo largo del día.

Mediante revisión de la historia clínica digital se recogerán las variables descritas a continuación y se verterán de forma anónima en una tabla de vaciado para su posterior análisis.

Los eventos cardiovasculares adversos mayores serán definidos como: enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio no fatal. Para su identificación se realizará una búsqueda activa de diagnóstico de dichos eventos en la historia clínica digital de los participantes, a través de la codificación CIE 9:

- > Enfermedad cerebrovascular: CIE 9: 437.9, 434, 435.9.
- > Insuficiencia cardíaca: CIE 9: 428.
- > Infarto de miocardio no fatal: CIE 9: 410, 412, 413.

- Variables: Definición de las variables, categorías, unidades.

Definición de la variable.	Categoría.	Unidades.
Patrón circadiano de la TA.	Cualitativa.	Dipper / No dipper/ Reverse dipper.
Edad.	Cuantitativa discreta.	Años.
Género.	Cualitativa dicotómica.	Hombre/Mujer.
IMC.	Cuantitativa discreta.	Kg/m ² .
Consumo de alcohol.	Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Consumo de tabaco.	Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Tiempo de evolución de la diabetes*.	Cuantitativa discreta.	Años.
Presencia de nefropatía diabética.	Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Presencia de retinopatía diabética.	Cualitativa dicotómica.	Sí/No.

Presencia de SAOS.		Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Presencia de síndrome metabólico.		Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Presencia de eventos cardiovasculares adversos mayores.		Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Presencia de Hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).		Cualitativa dicotómica.	Sí/No.
Tratamiento antihipertensivo: grupo farmacológico y horario de administración	Grupo farmacológico	Cualitativa nominal.	Fármacos antihipertensivos.
	Horario de administración	Cualitativa dicotómica	Mañana/Noche
Tratamiento antidiabético: grupo farmacológico.		Cualitativa nominal.	Fármacos antidiabéticos orales.
Interferencias en el descanso nocturno/cifras tensionales diurnas **		Cualitativa dicotómica	Sí/No

* Para filiar la variable tiempo de evolución de diabetes, se revisará en la historia clínica digitalizada el año en que se diagnosticó dicha patología.

** Según puntuación obtenida en el cuestionario del anexo 2.

- Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos.

Se diseñará una tabla de vaciado con las variables arriba descrita. Los datos necesarios serán recogidos mediante la revisión de las historias clínicas de los

pacientes y vertido en la tabla de vaciado de forma anónima. Se recogerán las comorbilidades principales que han sido descritas en la literatura revisada ^[13].

Las variables cuantitativas continuas se categorizarán en cualitativas ordinales de la siguiente manera:

La variable edad se agrupará en:

- Edad entre 18-45 años.
- Edad entre 45-65 años.
- Edad entre 65-85 años.

La variable IMC se agrupará en:

- $IMC \leq 25$ kg/m². (bajo peso/normopeso).
- $IMC \geq 25$ kg/m². (sobrepeso).
- $IMC \geq 30$ kg/m². (obesidad).

El análisis estadístico de los datos se realizará con el programa estadístico SPSS 22.0.

Se realizará una estadística descriptiva básica mediante la construcción de tablas de frecuencia y representación gráfica de los datos. Para el análisis bivalente, se emplearán los test estadísticos necesarios en función de la categoría de cada variable: Chi cuadrado para muestras cualitativas y t. de Student para el análisis de variables cuantitativas.

Para el análisis multivariante se realizará un análisis de regresión logística multivariante, en cuyo modelo se incluirán aquellas variables que hayan resultado estadísticamente significativas en el análisis bivalente.

8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis.

En primer lugar este trabajo sirve para conocer la prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en los pacientes con DM tipo 2 e hipertensión arterial, con y sin alteración del ritmo circadiano de la presión arterial.

Tras caracterizar nuestra población y definir en cada grupo (“dipper”, “no dipper” y “reverse dipper”) las principales comorbilidades asociadas y tratamiento administrado, las líneas de investigación futuras podrían ir encaminadas a intentar una restauración del ciclo normal de la tensión arterial.

Como se ha descrito en la bibliografía, los pacientes diabéticos tipo 2 e hipertensos, que tienen como comorbilidad asociada obesidad o síndrome de apnea del sueño, pueden presentar con mayor prevalencia alteración del perfil circadiano de la TA [2-4]; de sospecharse dicha hipótesis con este estudio, se podrían plantear líneas de investigación futura para comprobar si tras la corrección de estos factores de riesgo asociados, se modifica el ritmo circadiano de la TA.

En relación al tratamiento antihipertensivo, se ha postulado que la administración de inhibidores del SRAA podría restaurar el patrón circadiano de la TA. En relación al horario de administración de tratamiento antihipertensivo, numerosos estudios han descrito una menor frecuencia de presencia de perfil “no dipper” y “reverse dipper” en aquellos pacientes que toman al menos un fármaco antihipertensivo por las noches [2, 5-8], por tanto, se podrían plantear estudios futuros para corroborar dicha hipótesis y plantear una posible arma terapéutica.

El empleo de empaglifozina o pioglitazona se ha defendido por algunos autores también como una opción de tratamiento para conseguir una reducción de las cifras de TA nocturna [9-11]. En el caso de que se comprobase mayor prevalencia de perfil dipper en pacientes en tratamiento con alguno de estos antidiabéticos orales, podrían desarrollarse estudios que confirmaran dicha hipótesis.

9. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica, se emplearon los siguientes “Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS)” o “Medical Subject Headings” (MeSH):

- Diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus, type 2).
- Hipertensión (hypertension).
- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (Blood Pressure Monitoring Ambulatory).

Para el término “dipper”, “no dipper” y “reverse dipper” no se encontró ningún descriptor.

Las fuentes empleadas han sido las siguientes:

- Para conocer el estado actual del tema seleccionado se ha realizado una primera consulta a través de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
- Base de datos Pubmed: se ha realizado la siguiente búsqueda: (“diabetes mellitus, type 2”[MeSH Terms] OR “type 2 diabetes mellitus” [All Fields] OR “diabetes mellitus type 2” [All Fields]) AND (“hypertension”[MeSH Terms] OR “hypertension” [All Fields]) AND dipper [All Fields], además se añadieron los filtros species humans AND languages English/Spanish. Se obtuvieron un total de 23 artículos, de los cuales se seleccionaron aquellos que, tras lectura de su título y resumen, podían ser de utilidad para nuestro estudio.
- Biblioteca Cochrane: se realizó la siguiente búsqueda: (“diabetes mellitus”) AND (hypertension) AND (“dipper”), se obtuvieron un total de 13 ensayos, de los cuales se obtuvieron los que resultasen de utilidad para nuestro estudio.
- Para un mejor conocimiento de la técnica de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), se ha consultado la información contenida al respecto en la página web Fisterra.

10. Calendario y cronograma previsto para el estudio.

El estudio se llevará a cabo durante el año 2020.

Durante el mes de Enero se procederá a la recogida de datos.

- 1-15: búsqueda mediante la revisión de la historia clínica informatizada, de usuarios activos con DM tipo 2 e hipertensión arterial. Se obtendrán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión arriba mencionados.
- 15-31: se citará a los potenciales participantes del estudio para explicar el mismo y que puedan cumplimentar el consentimiento informado. Se hará de manera individual, en la consulta del Centro de Salud pero fuera del horario laboral, para poder dedicar el tiempo necesario a dar a los pacientes toda la información del estudio y solventar sus dudas.

Durante los meses de Febrero-Abril se recogerán las variables descritas de cada paciente y se verterán en una tabla de vaciado para su posterior análisis. Se realizará el MAPA en los pacientes del estudio y se les clasificará en función de: perfil “dipper”, “no dipper” y “reverse dipper”. Para evitar la realización de MAPA durante los fines de semana, por cuestiones logísticas y prevenir mayor interferencia en la vida de los pacientes, las mediciones se llevarán a cabo de lunes a jueves. Dado que en nuestro Centro de Salud se dispone de 2 equipos para toma de presión arterial ambulatoria, se realizará la medición a 4 pacientes por semana (se colocará a 2 pacientes por día los lunes y a otros 2 los miércoles). En este periodo los sujetos deben rellenar el cuestionario del anexo 2 y entregárselo al personal del estudio para su posterior análisis.

Durante los meses de Mayo a Junio se procederá al análisis de todos los datos y elaboración de los resultados del estudio.

11. Limitaciones y posibles sesgos.

La principal limitación de este estudio es que al ser un estudio descriptivo solo permite plantear hipótesis; no establecer relaciones causales entre las distintas variables, ya que no es posible conocer si los factores de riesgo preceden a la aparición del evento adverso o viceversa.

Esta limitación adquiere especial importancia con respecto al objetivo principal del estudio; al tratarse de un corte transversal en un momento puntual, podemos conocer si los pacientes en algún momento de su vida han presentado o no eventos cardiovasculares mayores adversos pero no si han precedido o no la alteración del patrón circadiano de la tensión arterial, ni si existe relación entre ellos, por tanto solo podríamos hipotetizar al respecto. Para dar respuesta a dicha cuestión se debería plantear otro tipo de estudio, por ejemplo, un estudio de cohortes (con alteración del ritmo circadiano de la PA y sin ella), en el que tras fijar un periodo de seguimiento concreto, observásemos la aparición o no de eventos cardiovasculares mayores adversos.

En relación a la medida de la PA mediante MAPA, presenta diversas limitaciones, entre las que destacan su reducida disponibilidad y alto coste [12,13]. La colocación del manguito y la elevada frecuencia de tomas de TA durante 48 horas podría interferir en las actividades diarias del paciente, ocasionando sesgos en la medida de la PA o incluso que los pacientes quieran abandonar el estudio. Concretamente, las mediciones nocturnas puede generar en los pacientes alteración del patrón de sueño, modificando por tanto las cifras tensionales y haciendo que podamos clasificar a los pacientes de manera errónea [12,13]. Para intentar minimizarlo se administrará a los pacientes el cuestionario recogido en el anexo 2, que permite comprobar la interferencia de las mediciones en su vida diaria y si existe o no un buen descanso nocturno. Otra posible limitación inherente al método de medida es la pérdida de datos que puede ocurrir porque el programa detecte como erróneos valores de tensión arterial que correspondan a verdaderas elevaciones o descensos extremos o, por falta de cooperación de los pacientes, en cuyo caso, una herramienta para intentar solventarlo sería explicar detalladamente el funcionamiento del MAPA y posibles molestias que van a sentir [12-14].

12. Posibles problemas éticos.

En nuestro estudio, la implementación del MAPA durante 48 horas podría ocasionar una serie de molestias en los participantes, entre las que destacan: dolor local, eritema, equimosis o flebitis superficial en el área distal a la colocación del manguito, ansiedad o alteración del sueño ^[14]

Por ello, se debe vigilar cuidadosamente el bienestar del sujeto a lo largo de su participación en el estudio y facilitar una forma de comunicación con el personal que va a participar en el estudio, para manifestar sus preocupaciones e inconvenientes y ofrecerle posibles alternativas a los mismos.

Se deberá entregar y explicar detalladamente a todos los participantes del estudio el consentimiento informado, para que lo cumplimenten y firmen voluntariamente tras haber comprendido la finalidad, los riesgos y los beneficios de su participación en el estudio. No debemos olvidar recordar a los sujetos que son libres de cambiar de opinión en cualquier momento del estudio y que se pueden retirar del mismo sin ningún tipo de sanción.

La información que se obtenga de cada paciente debe ser tratada de manera cuidadosa, garantizando el anonimato de los datos.

13. Modelo de Consentimiento Informado.

Anexo 3.

14. Ley de protección de datos.

Para garantizar la protección de los datos en este estudio, se empleará la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/12/06/pdfs/BOE-A-2018-16673.pdf>

15. Personal que participará en el estudio.

Para la realización de este estudio se constituirán 2 equipos multidisciplinares formados por personal médico y de enfermería, siendo el número variable en función de disponibilidad e interés de los mismos.

El primer equipo llevará a cabo la búsqueda de participantes para el estudio, administración de consentimientos informados y análisis de los datos una vez finalizada la MAPA y recogida de todas las variables.

El segundo equipo se centrará en la monitorización de la presión arterial; encargándose no solo de facilitar un contacto con los participantes para garantizar la resolución de todas las dudas e inconvenientes a los que se enfrenten, sino también del mantenimiento de los monitores, supervisando que se encuentren adecuadamente cargados, con posibilidad de manguitos de diferentes tallas y un funcionamiento adecuado. Por otro lado, deben supervisar la cumplimentación de las encuestas por parte de los sujetos y la recogida de los datos de los aparatos y vaciado de los mismos en el programa informático que corresponda ^[15].

16. Instalaciones e instrumentación.

Las instalaciones empleadas serán el Centro de Salud, concretamente la consulta médica para la captación de pacientes y cumplimentación de documentación oportuna y la sala de sesiones para el análisis de los datos. La MAPA se realizará en el domicilio de cada paciente.

La instrumentación necesaria será: para la toma de tensión arterial se emplearán Holter de Tensión Arterial ABPM-05 Bluetooth Meditech ®. Para el análisis de los datos se emplearán los ordenadores con el programa SPSS 22.0 ®.

17. Presupuesto.

Concepto/Material	Presupuesto (euros)
A) Para la MAPA:	- 1700 € por cada aparato (3400 € en total).
- Holter de Tensión Arterial ABPM-05 Bluetooth Meditech®.	- 100 €.
- Manguito Tensión Arterial Adulto Latex Free adicional (BP-A010-MED) (sobrecosto en caso de necesitar cambio del mismo).	- 100 €.
- Manguito Tensión Arterial Tamaño Obeso (BP-A011 (100.00€) (sobrecosto en caso de necesitar cambio del mismo).	- 600 €.
B) Para el análisis de datos*:	
- Profesional estadístico encargado del análisis de datos.	
C) Otros gastos:	- 500 €.
Presupuesto total	- 4700 €.

* En el coste de análisis de datos no se ha incluido el programa estadístico SPSS 22.0® por disponer el Centro de Salud del mismo.

18. Bibliografía.

1. Staessen JA, Bieniaszewski L, Brien EO, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, et al. Nocturnal Blood Pressure Fall on Ambulatory Monitoring in a Large International Database. *Hypertension*. 1997;29:30–39.
2. Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2008;34(6):560-7.
3. Matteucci E, Giampietro O. Circadian Rhythm of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Evidence, Mechanisms and Implications. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(5):355-61.
4. Chilton R, Tikkanen I, Hehnke U, Woerle HJ, Johansen OE. Impact of empagliflozin on blood pressure in dipper and non-dipper patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1620-1624.
5. Hermida RC, Moyá A, Ayala DE. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular. *Endocrinol y Nutr*. 2015;62(8):400-10.
6. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, Hvas AM, Ebbenhøj E, Poulsen PL, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(5):1080-7.
7. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. *Heart Fail Clin*. 2017;13(4):775-92.

8. Hermida RC, Ayala DE, Mojoñ A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1270-6.
9. Kazuomi K, Kenta O, Mitsutoshi K, Masafumi N, Tetsuro Y, Tsuguyoshi A et al. Twenty-Four-Hour Blood Pressure–Lowering Effect of a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension. Results From the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation*. 2019;139:2089–2097.
10. Sun L, Yan B, Gao Y, Su D, Peng L, Jiao Y, et al. Relationship between blood pressure reverse dipping and type 2 diabetes in hypertensive patients. *Sci Rep*. 2016;6:2-7.
11. Anan F, Masaki T, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K et al. Pioglitazone shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper type in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2007 Sep;37(9):709-14.
12. JCS Joint Working Group. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010): – digest version –. *Circ J*. 2012;76(2):508-19.
13. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68.
14. Domenech V, Drak J. MAPA: Indicaciones e Interpretación. En XXIII Congreso Nacional de Medicina general y de familia; 26-28 de Mayo de 2016. Granada.
15. Soto C, Outeiro C. Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) y enfermería. Una propuesta de protocolo para trabajo en equipo en Atención Primaria. *Cad Aten Primaria*. 2009. Vol. 16: 164-167.

16..Osakidetza.euskadi.eus [Internet]. Eusko Jaurlaritza - Gobierno Vasco; 2011. [citado 1 de Junio de 2019]. Recuperado a partir de: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/gpc_hta/es_herram/djuntos/instrucciones_mapa_profesionales.pdf



ANEXO 1. MAPA: material necesario y programación del mismo ^[13-15].

El material necesario para la realización del MAPA debe estar constituido por un monitor que registre y almacene los datos junto con un software que permita el vaciado de los mismos y para la toma de TA se debe disponer de manguitos de adulto de diferentes tallas (generalmente dichos manguitos detectan la PA mediante método oscilométrico) y los oportunos cables que los conecten al monitor.

La revisión de los equipos debe ser realizada por personal experto, se aconseja realizar el calibrado de los mismos y comprobación de la batería al menos una vez por año.

La monitorización se realizará durante 48 horas, la frecuencia de medida será cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. En función de la marca del equipo que vayamos a emplear, existen algunos que permiten la programación del modo "ciego" para que los participantes no visualicen sus tomas de TA.

Instrucciones para el paciente:

- La colocación del manguito debe realizarse en el brazo no dominante, para evitar el contacto directo durante tanto tiempo de funda y piel, se puede emplear una prenda de tejido fino o incluso un protector de la misma.
- Debe realizar su actividad diaria habitual, evitando ejercicios físicos extenuantes o deportes acuáticos.
- El aparato le avisará de forma acústica de que se va a efectuar la toma (excepto durante el periodo nocturno), debe cesar su actividad y dejar el brazo relajado.
- Puede desconectar el aparato para ducharse y cambiarse de ropa.

Se considerará una recogida de datos invalidada si se obtienen $\leq 70\%$ de las medidas programadas, faltan datos durante ≥ 2 horas consecutivas o horario irregular de actividad-descanso (ver anexo 3).

ANEXO 2 · [14,16].

El cuestionario diseñado para conocer durante la MAPA para determinar posibles factores que influyan en el descanso nocturno y en la modificación de las cifras tensionales a lo largo del día se compondrá de las siguientes cuestiones.

1. ¿A qué hora se acuesta por las noches?
2. ¿A qué hora se levanta por las mañanas?
3. ¿Ha realizado ejercicio físico durante la MAPA? ¿En qué horario?
4. ¿Ha sufrido algún evento que haya alterado su estado emocional?
5. ¿Ha tomado sustancias estimulantes antes a lo largo del día o antes de irse a la cama?
6. ¿Ha sufrido molestias por la colocación del monitor de presión?



ANEXO 3. Modelo de consentimiento informado. Adaptado de: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

Título del estudio: Alteraciones del ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial: prevalencia de eventos cardiovasculares adversos mayores y factores relacionados.

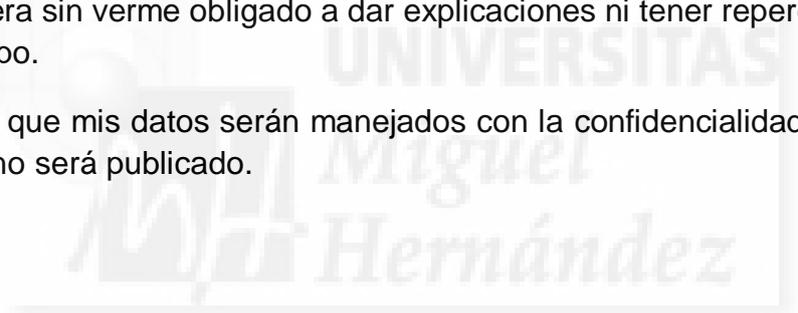
Yo: *(Nombre, Apellidos)*.

Tras haber sido informado del estudio en el que voy a participar por: *(incluir cargo del profesional sanitario, Nombre y Apellidos)*.

Y haber leído la hoja de información con los riesgos y beneficios del estudio en el que voy a participar, habiendo podido realizar todas las preguntas pertinentes al respecto y recibido la información necesaria del proyecto, doy mi consentimiento para participar en dicho trabajo, y que este material pueda aparecer en informes y artículos de revistas de publicaciones médicas.

Asumo que mi participación es voluntaria, pudiendo retirarme del estudio cuando quiera sin verme obligado a dar explicaciones ni tener repercusiones de ningún tipo.

Comprendo que mis datos serán manejados con la confidencialidad oportuna y mi nombre no será publicado.



Firmado

Fecha.....