



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ



TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título:
**Ajuste cronobiológico del tratamiento
farmacológico antihipertensivo.**

Alumno: González Lozano, Carmelo

Tutor: González Caballero, Juan de Dios

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria
Curso: 2020-2021**

RESUMEN:

El estudio recientemente publicado por Hermida et al. ha puesto de manifiesto la trascendencia del tratamiento nocturno para la hipertensión arterial (HTA), sin que se hayan encontrado diferencias en cuanto a eventos adversos o efectos secundarios. Nuestro estudio sobre el ajuste cronobiológico del tratamiento antihipertensivo pretende conocer el efecto sobre la tensión arterial tras el cambio de tratamiento de matutino a nocturno, sin modificación de dosis total diaria. Se seleccionará a la totalidad de los pacientes de 40 a 64 años de un cupo médico de Atención Primaria, con diagnóstico previo de HTA y que tomaban al menos 1 fármaco antihipertensivo por la mañana. Se recogerán las características clínicas que de acuerdo con las guías de práctica clínica son trascendentes en los pacientes hipertensos. A todos los pacientes se le medirá la tensión arterial en consulta de manera tradicional, previo a su inclusión en el estudio, para excluir a aquellos pacientes con una HTA grado II o superior. Se les realizará una monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) durante 48 horas previamente al cambio de posología y posteriormente a los 3 meses del cambio de tratamiento. Tras el último MAPA se volverá a tomar la tensión arterial en consulta de manera tradicional. Se recogerán todos los efectos adversos y secundarios que sucedan durante el estudio. Se realizará el análisis descriptivo general, análisis estadístico para ver si existen o no diferencias en control de la HTA y por último un análisis estratificado por características clínicas para evaluar posibles sesgos.

Palabras clave:

Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial - Ambulatory blood pressure monitoring

Hipertensión esencial – Essential hypertension

Presión sanguínea – Blood Pressure

Cronoterapia - Chronotherapy

Índice

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	3
2. PREGUNTA EN FORMATO PICO.....	3
3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	3
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	7
5. HIPÓTESIS.....	7
6. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.	7
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS.....	15
9. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.	15
10. LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS, Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES RIESGOS.....	15
11. POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS.....	16
12. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO.....	17
13. PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO Y RESPONSABILIDAD.....	17
14. INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN.....	17
15. PRESUPUESTO.....	18
16. BIBLIOGRAFÍA.....	18
17. ANEXOS.....	19
Anexo I.....	20
Anexo II.....	24
Anexo III.....	25
Anexo IV.....	27
Anexo V.....	33
Anexo VI.....	35

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existen diferencias en las cifras de tensión arterial en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico antihipertensivo tras el cambio de posología matutina a nocturna?

2. PREGUNTA EN FORMATO PICO.

P: pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico antihipertensivo matutino.

I: cambio de posología del tratamiento antihipertensivo de matutino a nocturno.

C: comparar cifras de tensión arterial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial según el momento de la toma del tratamiento (matutino vs nocturno).

O: demostrar que la toma de tratamiento antihipertensivo nocturno mejora el control de la hipertensión arterial respecto a la toma matutina.

3. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

3.1 Definición y clasificación de la hipertensión arterial.

En la década de los años cuarenta se pensaba que la hipertensión arterial (HTA) era necesaria para mantener el flujo sanguíneo a través del entramado vascular rígido en las personas de mayor edad. Por lo tanto, era considerado normal hasta que los investigadores de Framingham en 1957 disiparon esa teoría y establecieron una asociación directa entre la presión arterial (PA) y el riesgo cardiovascular (RCV) (1).

La HTA puede ser establecida como diagnóstico cuando un paciente presenta una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, mantenida en diferentes tomas de acuerdo con el método utilizado para su medición y recomendaciones (2,3). Ver Tabla 1 y 2 del Anexo VI.

Así mismo, se reconocen otras entidades relacionadas que son el fenómeno de bata blanca y la HTA enmascarada (3). Se estima que entre el 10% y el 30% que consultan por HTA tienen el fenómeno de la bata blanca y entre el 10% y el 15% tienen HTA enmascarada (2). En ancianos se estima que más del 50% presenta HTA de bata blanca.

3.1.2 Prevalencia y aspectos epidemiológicos de la hipertensión arterial.

La prevalencia de la HTA en adultos es del 30-45%, con una prevalencia estandarizada por edad global del 24% en hombres y 20% en mujeres en 2015. Esta alta prevalencia es constante en todo el mundo, independientemente del nivel de ingresos. La HTA se hace progresivamente más común con la edad avanzada, con una prevalencia superior al 60% en personas mayores de 60 años. En programas estructurados de cribado poblacional, un número alarmante de personas (> 50%) desconocían que tenían HTA (3). En la figura 1 del Anexo VI se recogen los datos de prevalencia de la HTA en España en el año 2017 por sexo y rango de edad (4).

En las guías de tratamiento se reconoce de manera expresa que el control óptimo de la HTA tiene un beneficio claro sobre los pacientes que la padecen, independientemente de la edad, el sexo y la etnia. En consecuencia, la HTA sigue siendo la principal causa prevenible de enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte por cualquier causa a nivel mundial y en nuestro continente (2,3).

En un metanálisis reciente que evidencia la relevancia específica por edad de la HTA para la mortalidad vascular, pone de relieve que a las edades de 40 a 69 años, cada diferencia de 20 mmHg de PAS o 10 mmHg de PAD, se asocia con más del doble la tasa de muerte por accidente cerebrovascular y con el doble la tasa de muerte por cardiopatía isquémica y otras causas vasculares (5).

En este mismo sentido, una reducción de 10 mmHg en la PAS o 5 mmHg de la PAD se asocia con una reducción del ~20% de todos los eventos cardiovasculares mayores; un 10% - 15% mortalidad por cualquier causa; ~35% de los ictus; ~20% de eventos coronarios; y un ~40% la insuficiencia cardiaca. Todas estas reducciones se han demostrado de manera constante y consistente independientemente de la PA de base, nivel de RCV, comorbilidades, edad, sexo y etnia (3).

Entre otras consecuencias de la HTA, se encuentra la lesión del órgano diana mediado por HTA, que se define como la alteración funcional o estructural de los vasos arteriales y/o de los órganos causado por la HTA. Entre estos órganos se incluye el cerebro, corazón, riñones, vasos arteriales centrales y periféricos y los ojos (2,3).

Es importante destacar que más del 50% de los pacientes hipertensos tiene otro FRCV. Por orden de frecuencia: sobrepeso-obesidad (40%), síndrome metabólico (40%), dislipemias (30%) y diabetes (15%-20%). La presencia de uno o más FRCV incrementa

proporcionalmente el riesgo coronario, cerebrovascular y enfermedad renal en pacientes con HTA (2).

3.1.3 Impacto económico de la hipertensión arterial.

En España existen muy pocos estudios sobre el coste económico de la HTA. Como FRCV provoca otras afecciones por lo que, para conocer su coste se debe estimar los costes asociados de cada una de las enfermedades consecuencia de este factor. Por ello, sus costes se dividen en directos e indirectos. También se puede encontrar el coste total atribuible, más fácil de visualizar, que en 2002 ascendía a unos 2805,6 millones de euros anuales, entre el 5,6% y el 7,5% del gasto sanitario español (6).

3.1.4 Medición de la presión arterial.

La PAS parece ser un mejor predictor de ECV que la PAD por encima de los 50 años, mientras que la PAD elevada se asocia con un mayor en menores de 50 años. Es importante destacar que la PAD elevada es más prevalente en pacientes menores 50 años. La PAD tiende a disminuir desde la mediana edad, que es cuando la PAS adquiere una importancia como factor de riesgo. Por otro lado, el aumento de la presión de pulso (PP) ≥ 60 mmHg (la diferencia entre PAS y PAD) tiene un significado pronóstico adverso adicional en personas mayores y de mediana edad (3).

Para poder medir la PA existen varias formas de acuerdo a las recomendaciones de las diferentes guías clínicas: medición convencional en el consultorio; medición sin supervisión en el consultorio, automedición domiciliar de la presión arterial (AMPA) y monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) (2,3).

3.1.5 Tratamiento de la hipertensión arterial.

El abordaje inicial de un paciente con diagnóstico de HTA es diferente en función de las cifras de PA con las que se establezca el diagnóstico, los antecedentes y las comorbilidades individuales del paciente (2,3). Como estrategias terapéuticas se distinguen dos grandes opciones: cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico antihipertensivo. Existe una nueva y emergente opción terapéutica basada en dispositivos

que se consideran para paciente con HTA resistente, sin poder establecer cómo de efectiva es esta opción (3).

Los cambios en el estilo de vida pueden disminuir la PA y en algunos casos el RCV, aunque la mayoría de los pacientes requieran tratamiento con fármacos antihipertensivos, cuyo inicio y escalada está fundado por una evidencia científica muy sólida (3).

Los fármacos antihipertensivos que constituyen la base terapéutica se distribuyen en cinco grupos principales: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos. Existe un sexto grupo de otros fármacos que pueden disminuir la tensión arterial no clasificables en los grupos anteriores (alfabloqueantes, agentes de acción central y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides) (2,3).

Se consideran varios los factores que puede influir en el logro de un buen control de la PA (2,3):

- Eficacia de los fármacos antihipertensivos
- Inercia del médico
- Adherencia al tratamiento (7).
- Uso infrecuente del tratamiento combinado
- Complejidad de las estrategias terapéuticas

En cuanto a los objetivos a alcanzar, se distingue entre objetivo “primario / esencial” y “secundario / óptimo”, en función de la guía clínica utilizada (2,3). Como objetivo primario o esencial en todos los pacientes sería reducir la PA <140 / 90 mmHg.

3.1.6 Estado actual de la hipertensión arterial.

La HTA es menos prevalente en países con ingresos altos que en países con ingresos medios o bajos. Sin embargo, la conciencia de enfermedad, el tratamiento y el control se comporta de manera inversa. Las personas con HTA en países con ingresos altos que son tratadas con fármacos antihipertensivos, aproximadamente la mitad consiguen un buen control de la enfermedad, mientras que en los países con ingresos medios o bajos solamente lo consigue un cuarto de los tratados (7,8). Ver Tabla 3 y 4 (7) del Anexo VI.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en España donde se pone de manifiesto que la toma del tratamiento antihipertensivo a la hora de acostarse en comparación con la toma por la mañana, mejora significativamente la PAM

durante el sueño, reduciendo >20% la morbilidad y mortalidad por ECV. Este esquema se ha demostrado seguro y sin un aumento de los efectos adversos. Así mismo, en el análisis secundario de este ensayo se evidenció una diferencia significativa en cuanto al número de fármacos antihipertensivo utilizado, siendo menor en los pacientes con tratamiento por la noche (9).

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Dados los antecedentes anteriormente expuestos, haciendo especial énfasis en los recientes hallazgos aportados por Hermida et al (9) y ante la ausencia de otras recomendaciones en las diferentes guías de práctica clínica en cuanto a la posología en el tratamiento farmacológico antihipertensivo, consideramos oportuno analizar cuantitativamente si existen o no cambios en las cifras de PA de pacientes con HTA con tratamiento farmacológico antihipertensivo pautado por la mañana tras pasar el tratamiento por la noche, mediante la MAPA pre y post intervención.

5. HIPÓTESIS.

La hipótesis de nuestro trabajo es que el cambio de la toma del tratamiento antihipertensivo de la mañana a la noche mejorará el control de la HTA.

6. OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN.

Comprobar que las cifras de PA mejoran su control tras el cambio de posología del tratamiento antihipertensivo de matutino a nocturno, en paciente con HTA en tratamiento farmacológico antihipertensivo, sin modificación de dosis.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

a. Tipo de diseño.

Estudio analítico prospectivo cuasiexperimental antes-después.

b. Población diana y población a estudio.

Pacientes hipertensos con tratamiento farmacológico antihipertensivo de 40 a 64 años de un cupo médico de Atención Primaria del Centro de Salud de Ceutí. El cupo total es de 1733 pacientes, de los que 587 tienen diagnóstico de HTA a 17 de mayo de 2021.

c. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Paciente que haya firmado el consentimiento informado.
- Diagnóstico de HTA.
- Tratamiento farmacológico antihipertensivo matutino con al menos 1 fármaco antihipertensivo (IECA, ARAII, betabloqueantes, calcioantagonistas y/o diuréticos).
- Tener una edad ≥ 40 años y < 65 años.
- Tener cifras de HTA grado I o inferior en el cribado inicial mediante medición de la tensión arterial en la consulta.

Criterios de exclusión:

- Padecer cualquier limitación física o mental que limite la utilización del MAPA o intolerancia al mismo.
- No aceptar la participación en el estudio.
- Actividad nocturna distinta al descanso.
- Embarazo.
- Hipertensión arterial secundaria (feocromocitoma; hiperaldosteronismo primario; estenosis de arterial renal; enfermedad o síndrome de Cushing; coartación de aorta).
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Insuficiencia cardíaca.
- Arritmias cardíacas.
- Insuficiencia renal aguda.
- Angina inestable.
- Enfermedad tiroidea no controlada.

- Apnea obstructiva del sueño.
- Incapacidad para comunicarse y cumplir los requisitos del estudio.

d. Cálculo del tamaño de la muestra.

Se toma la totalidad de los pacientes del cupo médico que cumplan criterios de inclusión.

e. Método de muestreo.

Se realizará captación activa mediante llamada telefónica de los pacientes con diagnóstico de HTA y tratamiento antihipertensivo farmacológico que, una vez revisada la historia clínica, cumplan a priori criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

f. Método de recogida de datos:

Selección mediante la herramienta informática OMI Estadística del listado de pacientes con diagnóstico de HTA con el CIAS del cupo médico seleccionado. Se asignará una Hoja de Recogida de Datos (Anexo III) a cada paciente, se revisará la historia clínica, para llamar telefónicamente a los pacientes que tengan diagnóstico de HTA en tratamiento farmacológico antihipertensivo. Aquellos pacientes que a priori no cumplan ningún criterio de exclusión serán llamados para informarles de su posible participación en el estudio.

Esta llamada será realizada por cualquiera de los tres facultativos investigadores, donde se informará de manera general con la siguiente frase: *“le llamamos del Centro de Salud, soy (nombre y cargo) y le llamo para saber si participaría en un estudio que estamos realizando sobre pacientes hipertensos que están en tratamiento con medicamentos para la tensión, ¿quiere participar?”*. Si el/la paciente accede, se citará para la primera visita. Se le indicará que previamente a la consulta que no fume, no tome café y no haga ejercicio durante los 30 minutos previos.

A su llegada, será informado/a verbalmente sobre el estudio y se le hará entrega de la Información para el Paciente (Anexo I). Si el paciente acepta participar en el estudio, realizarán la entrevista inicial donde se cumplimentará el Consentimiento Informado (Anexo II) y se completarán los datos incluidos en la Hoja de Recogida de Datos (Anexo

III). Posteriormente serán medidos y pesados por el personal de enfermería para el cálculo del índice de masa corporal según el Índice de Quetelet.

Medición de la presión arterial en consulta en el cribado inicial: Se realizará con un tensiómetro oscilométrico automático Omron M6 Comfort (HEM-7221-E), de acuerdo con las recomendaciones para la medición de la PA de la Sociedad Internacional de Hipertensión. Identificados los pacientes con un grado de HTA igual o inferior a grado I, serán incluidos en el paso siguiente. Se les indicará que la medicación que tomen para la HTA, la tengan sobre la mesita de noche para tomarla nada más levantarse por las mañanas. Se citará a los pacientes para la realización de la MAPA pre-intervención de 48 horas según disponibilidad de los dispositivos.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA): se realizará con cuatro dispositivos oscilométrico Mobil-O-Graph® PWA que cumple los requisitos de la ESH (European Society of Hypertension), BHS (British Hypertension Society), ISO 81060-2: 2013 y de la Directiva 93/42/CEE. Se entregará una Hoja de Información sobre el MAPA (Anexo IV), que se leerá junto al paciente para la resolución de dudas según cada caso.

La MAPA se realizará con una duración de 48 horas, para medir la PAS, la PAD y la frecuencia cardíaca (FC) se estableció una cadencia de 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 h y de 30 minutos durante la noche. La circunferencia del brazo se midió en cada visita a la clínica para asegurar el tamaño adecuado del manguito para la evaluación. Se facilitará un cuaderno a cada paciente (Anexo V) para anotar la hora a la se acuesta y se despierta, y para el registro de eventos.

Una vez realizado el MAPA pre-intervención, se pedirá a los pacientes que la medicación pase a tomarla por la noche antes de disponerse a dormir. A los 3 meses se citará a los pacientes para la realización del MAPA post-intervención. A la retirada, se volverá a medir la PA en consulta. Aquellos pacientes que continuaron con PA medida en consulta post-intervención en cifras fuera del rango de control, se les intensificará tratamiento de acuerdo con las guías de tratamiento más recientes una vez finalizado es estudio.

g. **Variables:** se recogen en la Hoja de Recogida de Datos (Anexo III).

Cualitativas:

- **Sexo:** se recogerá el sexo el/la paciente en dos categorías, “Masculino” para los hombres y “Femenino” para las mujeres.
- **Para todas las siguientes variables cualitativas, se revisará la historia clínica y se preguntará al/la paciente en la entrevista inicial:**
- **Tabaquismo:** variable cualitativa con tres opciones de respuesta: “Sí”, “No” o “exfumador”.
- **Dislipemia:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Hiperuricemia:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Diabetes mellitus:** variable cualitativa con tres opciones: si tiene diabetes tipo I se registrará como “Tipo I”; si tiene diabetes mellitus tipo II se registrará como “Tipo II” y; si no tiene diabetes mellitus “no DM”.
- **Síndrome Metabólico:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Cardiopatía isquémica previa:** una variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Enfermedad cerebro vascular previa:** una variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Enfermedad renal crónica:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Menopausia precoz:** se entiende como menopausia precoz aquella que se ha establecido <40 años. Se registrará como una variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Enfermedades reumáticas inflamatorias:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Enfermedad psiquiátrica:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Consumo de sustancias exacerbadoras o inductoras de HTA.**
- **Fármacos antihipertensivos que toma:** variable cualitativa categórica en seis grupos: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonista del Receptor de Angiotensina II (ARA-II), Betabloqueantes, Calcioantagonistas, diuréticos y otros fármacos.

- **Historia familiar de ECV precoz:** se define como la presencia de una ECV en familiares de primer grado <55 años en hombres y <65 años en mujeres. Se registrará como una variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.
- **Historia familiar de HTA:** variable cualitativa dicotómica: “Sí” o “No”.

VARIABLES CUALITATIVAS QUE RESULTAN DEL ESTUDIO PROPIAMENTE DICHO:

- **Grado de control de HTA según medición de la PA en consulta:** se clasificarán los pacientes según su grado de control de acuerdo con la 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension como una variable cualitativa en siete categorías: óptimo, normal, normal alta, HTA grado I, HTA grado II, HTA grado III o hipertensión sistólica aislada.
- **Dippers:** en función del descenso relativo nocturno de la PAM, se clasificarán los pacientes con una variable cualitativa con dos opciones: “Dippers” ($\geq 10\%$) o “No dippers” ($< 10\%$). Ver variable cuantitativa: descensos relativos de la presión arterial media durante el sueño.
- **Índice de masa corporal (IMC):** variable cualitativa con 8 categorías a partir de su valor cuantitativo (ver Anexo III Hoja de Recogida de Datos). Ver variable cuantitativa: índice de masa corporal.
- **Eventos adversos y efectos secundarios:** Esta información se recogerá en formato de texto libre (Anexo V Cuaderno del Paciente). Se describirá su proporción relativa en los resultados.

Cuantitativas:

- **Edad:** en años con números enteros sin decimales.
- **Índice de masa corporal (IMC):** se recogerá calculando el Índice de Quetelet a todos los pacientes al comienzo del estudio, mediante la fórmula $\text{peso}/\text{talla}^2$, estando el peso en kilogramos y la talla en metros, siendo su cifra kg/m^2 . Es una variable cuantitativa continua, expresada en números enteros y dos decimales para su registro. Dado que tras conocer su valor se podrá clasificar los pacientes según el IMC de manera cualitativa en 8 categorías (vista anteriormente).
- **Presión arterial:** todos los registros de las cifras de PA se expresarán en números enteros sin decimales en milímetros de mercurio (mmHg). Es una variable cuantitativa continua. Se tomarán:

- **En consulta:** PAS, PAD y PP. Se tomará en la entrevista inicial y al finalizar el MAPA post-intervención.
- **MAPA:** todas las variables con desviación estándar.
 - PAS media en actividad, descanso y de 24 horas.
 - PAD media en actividad, descanso y de 24 horas.
 - PAM en actividad, descanso y de 24 horas.
 - PP en actividad, descanso y de 24 horas.
 - Número relativo de mediciones que están por encima del límite:
 - PAS ≥ 135 mmHg en actividad y ≥ 120 en descanso.
 - PAS ≥ 85 mmHg en actividad y ≥ 75 mmHg en descanso.
 - Valores máximos y mínimos de PAS y PAD registrados.
 - **Descensos relativos de la presión arterial media durante el sueño:** es un índice que refleja la disminución relativa de la PAM durante el sueño respecto a la actividad diurna. Se calcula como $[(PAM \text{ en actividad} - PAM \text{ en descanso}) / PAM \text{ en actividad}] \times 100$. Se determinará pre y post intervención. Carece de unidades. Dado que tras conocer su valor se podrá clasificar los pacientes según el comportamiento de su descenso nocturno como “dippers” y “no dippers” (ver variable cualitativa Dippers).
 - **Número relativo de pacientes “no dippers”:** se calculará pre y post intervención, con la siguiente fórmula: $\text{número de pacientes “no dippers”} \times 100 / \text{número total de pacientes}$. Esta variable cuantitativa carece de unidades.
 - **Frecuencia cardiaca (FC):** se recogerá de los datos proporcionados por la MAPA pre y post intervención, siendo una variable cuantitativa continua, expresada en números enteros sin decimales y sus unidades en latidos por minuto (l.p.m.). Serán tres sus registros: media durante la actividad, el descanso y de 24 horas.

h. Descripción de la intervención.

La intervención consiste en el cambio de la posología de la medicación antihipertensiva de la mañana a la noche, realizando una MAPA pre y post intervención. No se contemplan cambios de dosis completa diaria de fármaco/s.

i. Descripción del seguimiento.

Tras la realización de la entrevista inicial, se medirá la PA en consulta, y aquellos pacientes que cumplan criterios para continuar, se citarán para la realización de la MAPA pre-intervención. Al retirar la MAPA pre-intervención se indicará el cambio de medicación antihipertensiva a la noche y se volverá a realizar otro MAPA post-intervención a los 3 meses. Tras realizar el MAPA post-intervención se volverá a medir la PA en consulta. Aquellos pacientes que continuaron con PA medida en consulta post-intervención en cifras fuera del rango de control, finalizado el estudio se les intensificará tratamiento por parte de su médico de atención primaria.

j. Estrategia de análisis estadístico: test y procedimientos.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas de la muestra:

Variables cuantitativas: se expresarán en forma de medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación típica, rango). Si la variable tiene una distribución normal, se usará la media y la desviación típica, mientras que, si su distribución no es normal, se usará la mediana y el rango.

Variables cualitativas: se expresarán en forma de proporciones o porcentajes.

Posteriormente se realizará el análisis de comparación de las dos medias de las diferentes presiones arteriales antes y después de la intervención, se usará la prueba de la T de Student si el número de individuos es >30 o si la distribución es normal. Si la distribución no es normal o el número de individuos es <30 , se usará la prueba de T de Wilcoxon. La prueba para determinar la distribución será la prueba de Kolmogorov-Smirnof.

Así mismo se analizará cual ha sido la evolución de los pacientes en función de la clasificación de grado de control de la HTA pre y post- intervención. Dado que es una variable cualitativa con más de dos opciones posibles y son datos apareados, se usará la prueba de Q de Cochran.

Como análisis secundario se analizará la posible influencia de la información demográfica recogida (antecedentes personales, edad, IMC, etc...) sobre la mejoría o no de las cifras de PA con un modelo lineal mixto.

k. Programa estadístico a utilizar.

SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) Y R versión 3.3.3 (R Foundation for Statistical Computing).

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS SI SE CUMPLIERA LA HIPÓTESIS.

Mejorar el control de la HTA con una intervención relativamente sencilla, consistente en el cambio de posología de matutina a nocturna.

9. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Comenzó por la lectura en primer lugar del artículo de Hermida et al., Ensayo Clínico Cronoterápico Hygia. Tras su lectura se realizó búsqueda y lectura de las guías de práctica clínica para el manejo de la HTA en la International International Society of Hypertension y en la European Society of Hipertensión/European Society of Cardiology.

Finalizada la actualización, se realizó búsqueda en PubMed con la siguiente estrategia de búsqueda ("hypertension"[All Fields]) AND ("chronotherapy"[All Fields]), en revisiones, revisiones sistemáticas y metanálisis de los últimos 5 años. Se obtuvo un total de 29 resultados.

10.LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS, Y MÉTODOS UTILIZADOS PARA MINIMIZAR LOS POSIBLES RIESGOS.

Los estudios analíticos cuasiexperimentales son susceptibles de presentar errores sistemáticos por su propio diseño. Al no existir un grupo control, no podremos asegurar que los cambios observados se deban a la intervención o a otro tipo de factores no controlados. Cada sujeto actúa como su propio control. Los sesgos más destacables son:

Sesgo de no respuesta / autoselección / o efecto del voluntario: este sesgo tiene lugar cuando la motivación de los participantes que son incluidos voluntariamente puede que sea diferente respecto a los sujetos no deciden participar. Se ha formulado una misma frase de presentación telefónica para los investigadores que realizan la captación de los pacientes.

Sesgo de selección: no existe una aleatorización de los participantes.

Sesgos de confusión: se produce cuando una variable, que en este caso sería un factor de confusión, se encuentra asociada a la exposición en estudio, siendo al mismo tiempo un factor causalmente asociado con el evento en estudio. Este factor puede hacernos sobrestimar, no encontrar o subestimar la asociación real que estamos estudiando. Este sesgo se puede controlar en la fase analítica de datos mediante estrategias estadísticas, siendo en nuestro caso con la aplicación de modelos multivariados consistente en una regresión logística mixta, ya que permite estimar el efecto de la exposición.

Sesgo de Atención o Efecto Hawthorne: los pacientes participantes en el estudio saben que se les está estudiando, lo que puede provocar una respuesta inducida. Se considera difícilmente controlable, ya que los participantes sabrán cuando se les estará monitorizando la presión arterial. Por otro lado, este efecto se considera despreciable en nuestro estudio, dado que el método usado para la medición de la PA, es el gold estándar para el diagnóstico y monitorización de la HTA.

Regresión a la media: sucede cuando una variable alcanza un valor muy elevado tiende a alcanzar un valor más cercano a la media en un mismo participante cuando esa variable se mide por segunda vez o de manera repetida en el tiempo. Este fenómeno puede ver minimizado dado que la medición de la PA en consulta se realizará de acuerdo con las recomendaciones más recientes y la MAPA ha demostrado ser el método más fiable y preciso para monitorizar la presión arterial.

Evolución natural: se produce en aquellas enfermedades cuyo curso natural es la tendencia hacia su resolución. En nuestro caso, la HTA puede ser controlada parcialmente por medidas higiénico-dietéticas e incluso la estación del año puede influir significativamente. Consideramos que es difícil o imposible poder controlar este posible sesgo.

Una limitación de este trabajo es que no existen ensayos clínicos aleatorizados que guíen en el tratamiento de la HTA basados en las cifras de MAPA o AMPA.

11. POSIBLES PROBLEMAS ÉTICOS. LEY DE PROTECCIÓN DE DATOS.

Información en el Anexo I – Hoja de Información para el Paciente y Anexo II – Consentimiento Informado. No existen problemas éticos ya que ningún paciente va a suspender tratamiento.

12. CALENDARIO Y CRONOGRAMA PREVISTO PARA EL ESTUDIO.

Septiembre 2021: recopilación de los pacientes.

Octubre – diciembre 2021: citación progresiva de los pacientes para captación, entrevista, entrega de información, firma de consentimiento y toma de datos.

Enero 2022: inicio de la monitorización de los pacientes con MAPA con cambio de medicación de matutina a nocturna.

Mayo 2022: nueva monitorización con MAPA en el mismo orden de enero.

Septiembre 2022: análisis de datos.

Octubre 2022: redacción de resultados y conclusiones.

Diciembre 2022: búsqueda de potenciales revistas para su publicación y adaptación del manuscrito.

13. PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN EL ESTUDIO Y RESPONSABILIDAD.

Primero investigador: Carmelo González Lozano.

Segundo investigador: Soledad Gallego Belando.

Tercer investigador: María del Carmen Alías Candel.

Enfermera: Enriqueta Hernández García

Enfermera: Inocencia García García.

14. INSTALACIONES E INSTRUMENTACIÓN.

- Centro de Salud de Ceutí.
- Báscula mecánica de columna con pesas deslizantes SECA® 700 con CE 0123.
- Cuatro (4) dispositivos Mobil-O-Graph® PWA que cumple los requisitos de la ESH (European Society of Hypertension), BHS (British Hypertension Society), ISO 81060-2: 2013 y de la Directiva 93/42/CEE, para la monitorización ambulatoria de la tensión arterial.

15. PRESUPUESTO.

El material utilizado es aquel que se utiliza en la actividad asistencial habitual en el centro de salud.

16. BIBLIOGRAFÍA.

1. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2008 Mar;61(3):299–310. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893208733888>
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jun;75(6):1334–57. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Dec;36(12):2284–309. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201812000-00002>
4. Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Ministerios de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Nacional de Estadística. Hipertensión arterial. Porcentaje según sexo y grupo. [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/II/ense/serie-historica/II/morbilidad-cronica/hipertension-arterial/sexo-y-grupo-de-edad>
5. 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* [Internet]. 2002 Dec;360(9349):1903–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602119118>
6. Saez M, Barceló MA. Coste de la hipertensión arterial en España. *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2012 Oct;29(4):145–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183712000645>
7. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res* [Internet]. 2019 Mar 29;124(7):1124–40. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>

8. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM, et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* [Internet]. 2019 Aug;394(10199):639–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619311456>
9. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565–76.

17. ANEXOS.

Anexo I - Hoja de información para el paciente.

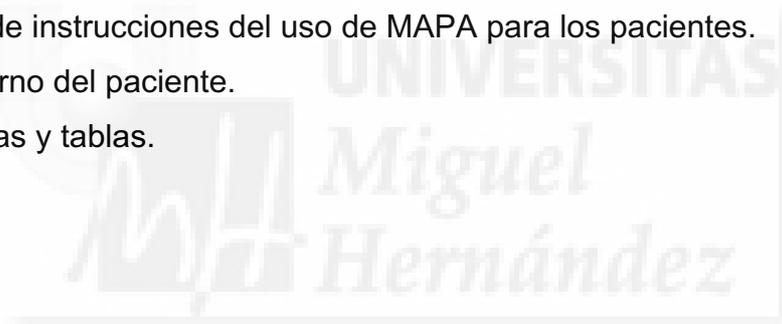
Anexo II - Consentimiento.

Anexo III - Hoja de recogida de datos.

Anexo IV - Hoja de instrucciones del uso de MAPA para los pacientes.

Anexo V - Cuaderno del paciente.

Anexo VI – Figuras y tablas.



Anexo I

Hoja de Información para el paciente

TÍTULO DEL ESTUDIO	Ajuste cronobiológico del tratamiento farmacológico antihipertensivo
CÓDIGO DEL ESTUDIO	210610132312
PROMOTOR	Servicio Murciano de Salud
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Carmelo González Lozano
CENTRO	Centro de Salud de Ceutí

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de Investigación del Área VI de Salud de la Región de Murcia y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Participación voluntaria: debe saber que su participación en este estudio es **voluntaria** y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Objetivo del estudio: el objetivo del estudio es determinar como cambia la presión arterial en pacientes que tienen hipertensión arterial y que toman medicación antihipertensiva. Recientemente se ha visto que, si la medicación se toma por la noche en lugar de la mañana, mejora el control nocturno de tensión arterial, y a su vez puede disminuir de una manera importante la aparición de complicaciones graves (infarto, ictus, muerte...).

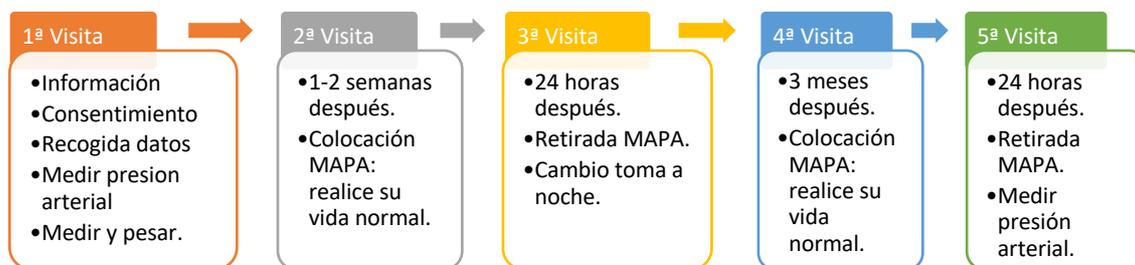
Descripción del estudio: el estudio va dirigido a pacientes de entre de entre 40 y 64 años que padezcan hipertensión arterial y estén en tratamiento con medicamentos

antihipertensivos que tomen por la mañana. Se seleccionará a la totalidad de los pacientes del cupo médico del investigador principal, ofreciendo la participación voluntaria a todos los que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los fármacos antihipertensivos serán los mismo que el paciente toma habitualmente, sin aumentar ni disminuir dosis, pretendiendo que solo se modifique su posología, es decir, pasarán de tomarlo por la mañana a la noche cuando el investigador se lo indique. Antes y después del cambio, se le medirá la tensión durante 24 horas continuas para ver qué sucede con su tensión arterial

Actividades del estudio: se prevé que el estudio dure 4 meses en cada participante. Usted deberá acudir en 5 ocasiones al Centro de Salud. La primera será para la valoración inicial, donde se le explicará en qué consiste el estudio, se le entregará esta hoja y firmará el consentimiento informado si desea participar. Si finalmente participa, se recogerán datos relativos a su salud, se le tomará la tensión arterial en presencia del investigador, se le medirá y pesará.

En la segunda visita, que se producirá cuando el investigador le avise, se realizará aproximadamente en 1-2 semanas. En esta visita se le pondrá un aparato, llamado MAPA, que le medirá la presión arterial durante 24 horas seguidas. Le entregaremos una hoja con información sobre este aparato. Acudirá por tercera vez al Centro de Salud transcurridas las 24 horas de medición, donde se le retirará este aparato. Ahí le indicaremos que cambie la medicación para la tensión de la mañana a la noche.

La cuarta visita, se producirá unos 3 meses tras el cambio de medicación a la noche. Ahí le volveremos a colocar el aparato de medir la tensión (el MAPA) durante 24 horas. La quinta visita será para la retirada del MAPA. Tras retirarle el MAPA le tomaremos la tensión arterial en presencia del investigador.



Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio: al ser un fármaco aprobado por las autoridades sanitarias competentes, existe información al acceso de todo

el mundo sobre los efectos secundarios del fármaco/os que usted toma para la tensión. Por favor, hable con el médico de su estudio para obtener una lista completa de los efectos secundarios comunicados con este fármaco y en cualquier caso se le entregará el prospecto del fármaco.

Las guías de práctica clínica no hacen referencia a cuando se deben tomar los fármacos a lo largo del día. Del mismo modo, los estudios que han indicado previamente la toma de estos fármacos por la noche en lugar de por la mañana, no han encontrado que se produzcan efectos secundarios o adversos distintos que si se tomaran por la mañana.

Posibles beneficios: es posible que haya o no beneficio para su salud.

Advertencia relativa al embarazo: en caso de producirse un embarazo durante su participación en el estudio debe informar a su médico de inmediato para recibir la asistencia médica adecuada.

Protección de datos personales: el promotor se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Los datos se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio El promotor adoptará las medidas

pertinentes para garantizar la protección de su privacidad y no permitirá que sus datos se crucen con otras bases de datos que pudieran permitir su identificación.

De acuerdo con lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de **acceso, modificación, oposición y cancelación** de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted **decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos**, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Los datos codificados **pueden ser transmitidos a terceros y a otros países**, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, no de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo con la legislación vigente.

Otra información: debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con el Médico del estudio, Carmelo González Lozano, Médico Interno Residente del Centro de Salud de Ceutí, a través del 968 69 34 34 o a través del correo electrónico carmelo.gonzález3@carm.es.

Anexo II

Consentimiento Informado

Título del estudio	Ajuste cronobiológico del tratamiento farmacológico antihipertensivo.
Código del protocolo	210610132312

Yo, _____ con DNI: _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: SÍ NO

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Anexo III

Hoja de Recogida de Datos

CIPA¹: _____

Nº registro estudio: _____

Fecha: __/__/__

Edad: ____

Sexo: Femenino Masculino

Tabaquismo: Sí No Exfumador/a

DLP: Sí No

DM: Tipo I Tipo II No DM.

Síndrome Metabólico Sí No

EPOC: Sí No

Ictus/ AIT previos Sí No

Cardiopatía isquémica previa Sí No

ERC Sí No

Enf. Reumática Sí No

Enf. Psiquiátrica Sí No

ECV familiar precoz Sí No

Hª familiar HTA Sí No

Fármacos antihipertensivos: IECA ARA-II B-B CCA Diurético Otros

Consumo de sustancias de manera crónica inductoras/exacerbadoras de HTA:

anti-inflamatorios no esteroideos Sí No

acetaminofén Sí No

anticonceptivos orales combinados Sí No

esteroides Sí No

antidepresivos (tricíclicos / IRSN) Sí No

antiretrovirales Sí No

antimigrañosos serotoninérgicos Sí No

pseudoefredina Sí No

eritropoyetina humana recombinante Sí No

inh.calcineurina Sí No

consumo de anfetaminas Sí No

consumo de cocaína Sí No

consumo de alcohol Sí No

¹ Código Identificación Personal Autonómico.

IMC: _____ kg/m² IMC: delgadez extrema (<16 kg/m²); delgadez moderada (16-16,99 kg/m²); delgadez aceptable (17-18,49 kg/m²); normal (18,5-24,99 kg/m²); sobrepeso (25,00-29,99 kg/m²); obesidad tipo I (30,00-34,99 kg/m²); obesidad tipo II (35,00-39,99 kg/m²); obesidad tipo III (≥40,00 kg/m²).

Categoría	PAS/PAD en consulta Pre-intervención	PAS/PAD en consulta Post-intervención
Óptima (<120 y <80)		
Normal (120-129 / 80-84)		
Normal alta (130-139 / 85-89)		
HTA Grado I (140-159 / 90-99)		
HTA Grado II (160-179 / 100-109)		
HTA Grado III (≥180 / ≥110)		
HTA sistólica aislada (≥140 y <90)		

Información del MAPA		Pre-intervención	Post-intervención
PAS media	Actividad		
	Descanso		
	24 horas		
PAD media	Actividad		
	Descanso		
	24 horas		
PAM	Actividad		
	Descanso		
	24 horas		
PP	Actividad		
	Descanso		
	24 horas		
% medidas por encima del límite	PAS	Actividad	
		Descanso	
	PAD	Actividad	
		Descanso	
Valores máximos y mínimos	PAS		
	PAD		
Frecuencia cardiaca media	Actividad		
	Descanso		
	24 horas		

Anexo IV

Hoja de información para el paciente sobre el MAPA

Esta hoja informativa le ofrece información importante relativa a la seguridad para manejar el MAPA (Mobil-O-Graph PWA) durante la monitorización durante 24 horas. Es importante que lea esta información antes de su utilización y que comprenda la información de esta hoja. Si tiene alguna pregunta, consulte al médico investigador.

Atención



- Use sólo los accesorios que le haya entregado su médico.
- No se coloque el tubo del brazalete o la correa para el hombro alrededor cuello, existe riesgo de estrangulación.
- Coloque siempre el tubo del brazalete por debajo de la ropa (también de noche).
- El proceso de medición se puede interrumpir en cualquier momento pulsando cualquier tecla. De este modo, el brazalete purga el aire y se puede retirar el aparato.
- No doble el tubo del brazalete y evite hacer mediciones frecuentes, ya que podrían producirse desórdenes circulatorios.
- Si siente dolor, enrojecimiento o entumecimiento en el brazo en el que está colocado el brazalete, apague el dispositivo, quítese el brazalete y consulte con su médico. Se entiende que, al tomarse la tensión, puede surgir un malestar ligero o medio.
- Procure colocar bien la correa para hombro y el tubo del brazalete, véase la figura 1.
- Las interferencias externas, por ejemplo, los movimientos del brazo, la actividad física, conducir un coche o utilizar un transporte público, pueden causar durante la medición artefactos por movimiento o errores de medición. Lleve un registro personal de las mediciones para que su médico lo pueda incluir en la evaluación e interpretación de los resultados.
- Desconecte el aparato inmediatamente y saque el brazalete del aparato si aparecen reacciones alérgicas en el brazo en el que se está tomando la tensión.

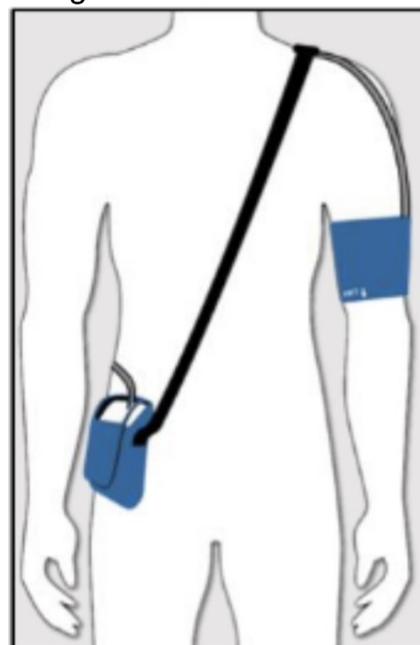


Figura 1 Dispositivo MAPA con correa para hombro.

- Es peligroso hacer un autodiagnóstico y un autotratamiento a partir de los resultados de la medición. No siga ningún tratamiento (ni lo modifique) sin consultarlo con su médico.
- Procure que el tubo de presión del brazalete no se doble ni aplaste, sobre todo mientras duerme.
- En pacientes con tendidos corporales sensibles se puede producir hemorragias en la piel o en los músculos (petequias, hemorragias o hematomas subcutáneos).
- No coloque el aparato sobre una herida o un vendaje.
- Un paciente con capacidades cognitivas limitadas solo puede usar el dispositivo bajo supervisión.

Precaución

- No abra la carcasa. Si abre el aparato, la garantía se extinguirá.
- No deben penetrar líquidos en el aparato. Si se quiere duchar o bañar, desconecte el aparato y quíteselo. Procure volver a ponérselo y conectarlo bien después. Si sospecha que ha entrado líquido en el aparato, no lo vuelva a utilizar. Desconecte el aparato y saque las pilas.
- No se ponga otro aparato médico electrónico en el brazo en el que se está tomando la tensión y no lo utilice en el entorno de una resonancia magnética.
- No utilice el dispositivo en un avión.
- El MAPA Mobil-O-Graph cumple todos los requisitos de la normativa EMC. En cualquier caso, no lo exponga a campos electromagnéticos potentes, ya que se pueden producir errores de funcionamiento fuera de los límites. En consecuencia, procure que la distancia del MAPA con dispositivos de comunicación portátiles de alta frecuencia sea como mínimo de 30 cm.

QUITAR EL BRAZALETE Y EL ESFIGMOMANÓMETRO.

Si se tiene que quitar el brazalete y el aparato (para ducharse), proceda como se indica:

- Desconecte el aparato con la tecla de encendido/apagado.
- Quítese el brazalete del brazo.
- Quítese el aparato y la correa para el hombro.

COLOCAR EL BRAZALETE Y EL TENSIÓMETRO.

Es muy importante que el brazalete esté bien colocado para que la medición sea correcta. Además, siempre se debería realizar en el mismo brazo. Para volver a colocar el brazalete y el tensiómetro, siga las instrucciones:

- La conexión del tubo del brazalete debe mirara hacia arriba, véase la figura 1.
- El recorrido del tubo del brazalete debería garantizar que el brazo se mueva libremente y llegar hasta la otra parte del cuerpo pasando por la nuca.
- Oriente el brazalete de modo que el tubo no se puede doblar en ninguna parte. Oriente el brazalete de forma que el borde inferior del mismo quede a unos 2 cm por encima del codo, véase figura 2.

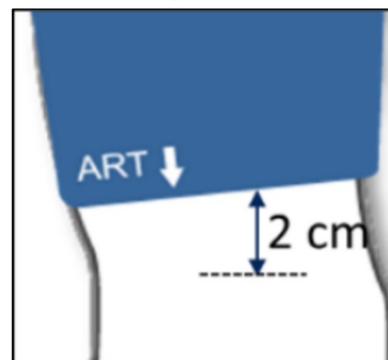


Figura 2 Posición de brazalete.

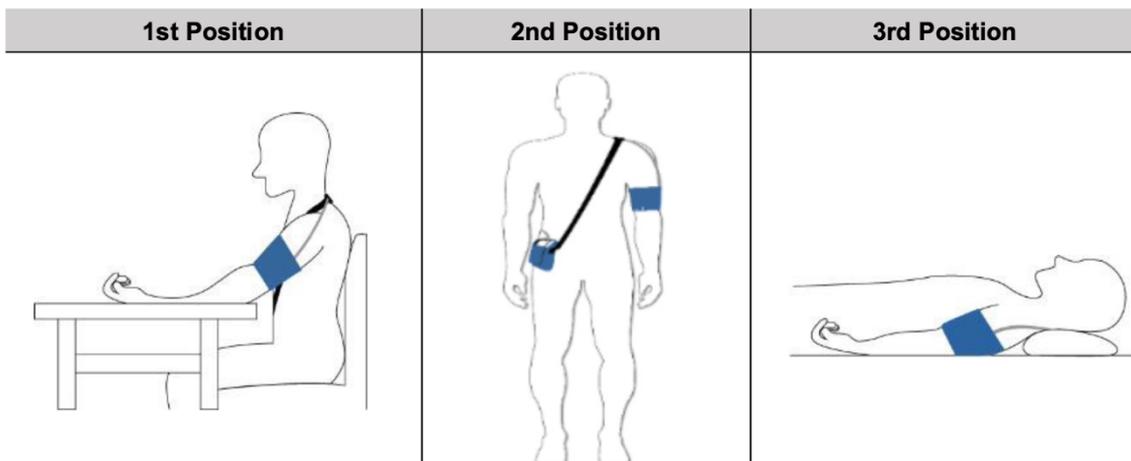
- Si el brazalete está bien colocado, la banda elástica queda situada en la parte exterior del brazo (en la parte del codo). Al mismo tiempo, la solapa de tela debe cubrir la piel por debajo de la banda metálica.
- Se recomienda colocar el brazalete sobre el brazo desnudo. No obstante, el brazalete también se puede poner sobre una camisa fina o una blusa.
- Póngase la bolsa del aparato. Puede variar la longitud de la correa para utilizarla como cinturón o como bandolera.
- Meta el MAPA en la bolsa de modo que se pueda acceder a la conexión del brazalete y a las teclas de manejo.
- Conecte el MAPA con la tecla de encendido/apagado.
- Inicia una nueva medición de la tensión pulsando la tecla INICIO.

COMPORTAMIENTO DURANTE UNA MEDICIÓN.

Procure que la mitad del brazalete quede a la altura del corazón. Cuando inicie Una medición, adopte si es posible, una de las siguientes posiciones:

- Siéntese / póngase de pie / tumbese cómodamente
- No cruce la pierna
- Esté tranquilo y no hable
- Coloque los pies sobre suelo (si está sentado o de pie)

- Apoye la espalda y los brazos (si está sentado o tumbado)



TECLAS DEL MAPA Mobil-O-Graph.

Tiene 4 teclas con las que se pueden realizar distintas funciones:

Tecla de **ENCENDIDO/APAGADO** 

Con la tecla de ENCENDIDO/APAGADO puede conectar y desconectar el MAPA. Para evitar una conexión o desconexión involuntaria, pulse esta tecla durante 2 segundos como mínimo. Además, con esta tecla, al igual que con el resto, puede interrumpir la medición antes de tiempo. En tal caso, la presión del brazalete se rebaja rápidamente.

Tecla de **INICIO** 

Con la tecla de INICIO, el protocolo comienza automáticamente y se activa una medición manual adicional. Además, si pulsa la tecla INICIO puede continuar con el ciclo de medición si ha interrumpido el proceso pulsando cualquier tecla o si ha apagado o vuelto a conectar el MAPA. Con esta tecla también puede activar una medición individual adicional; sin embargo, esto solo debería hacerse si lo ha consultado con el médico. Los eventos especiales se registran con la tecla EVENTO, véase tecla EVENTO.

Tecla **DÍA/NOCHE** 

Pulse la tecla DÍA/NOCHE por la noche, antes de irse a dormir, y por la mañana cuando se levante. La pulsación de la tecla DÍA/NOCHE se guarda junto con los resultados de la medición y sirve para una evaluación detallada por parte del médico.

Tecla **EVENTO** 

Pulse la tecla EVENTO para registrar un evento que pudiera afectar a la tensión arterial y para activar una medición adicional. La pulsación de la tecla EVENTO se guarda junto con los resultados de la medición y sirve para una evaluación detallada por parte del médico. Anote las circunstancias del evento en el registro personal de las mediciones para poder consultarle los posteriormente en caso de duda. Un evento especial es, por ejemplo, dolor de pecho, sensación de fatiga o similar.



Después de una medición automática, deje que transcurran al menos 3 minutos antes de iniciar activamente una medición para evitar un deterioro prolongado de la circulación sanguínea.

SEÑALES SONORAS

Las señales sonoras generadas por el dispositivo consisten en secuencias de ráfagas de tonos individuales o múltiples. Se emiten las siguientes secuencias de ráfagas de tonos:

Tono	Cuando se escucha
1 tono	<ul style="list-style-type: none">• Encendido y apagado• Inicio y finalización de la medición (excepto durante el intervalo nocturno)• Extracción del cable de interfaz, finalización de las comunicaciones por infrarrojos, establecimiento y finalización de las comunicaciones por Bluetooth• Errores de medida
3 tonos	<ul style="list-style-type: none">• Error del sistema.
Tono continuo	<ul style="list-style-type: none">• Error grave del sistema (por ejemplo, la presión del brazalete es superior a 15 mmHg durante más de 10 segundos fuera de la medición)

SOLUCIÓN DE PROBLEMAS

En caso de errores de medición o del sistema, aparecerá un código de error en la pantalla del MAPA durante unos segundos. Las siguientes instrucciones de asistencia le ayudarán a comprender cómo tratar cada código de error:

Código	Medidas
Error 1	Mantenga su brazo quieto durante la medición. Si el error se repite, vuelva a ponerse el brazalete.
Error 2	Mantenga su brazo quieto durante la medición. Si el error ocurre repetidamente, verifique la posición del manguito y verifique que el tubo del manguito esté firmemente conectado al MAPA.
Error 3	Mantenga su brazo quieto durante la medición. Si este error persiste, comuníquese con su médico.
Error 5	Las baterías del MAPA están vacías. Comuníquese con su médico.
Error 6	Compruebe si el tubo del manguito está doblado. Si el error persiste, comuníquese con su médico.
Error 7	El almacenamiento de medidas está lleno. Comuníquese con su médico.
Error 8	La medición finalizó presionando un botón. Repita la medición. Presione el botón INICIO.
Error 9	Comuníquese con su médico.
Error 10	Si el error persiste, comuníquese con su médico.



En último lugar, tiene un espacio para recoger aquellos efectos secundarios o adversos que hayan podido surgir aparentemente relacionados con el estudio.

Efectos secundarios o adversos: el tipo, la duración, la gravedad, la intensidad y la posible relación con el cambio de tratamiento a la noche. Haga una descripción intentando clarificar todos los apartados citados.



Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con el Médico del estudio, Carmelo González Lozano, Médico Interno Residente del Centro de Salud de Ceutí, a través del 968 69 34 34 o a través del correo electrónico carmelo.gonzález3@carm.es.

Anexo VI

Tablas y figuras

Tabla 1 Criterios diagnósticos de Hipertensión Arterial en consulta médica, Medición Ambulatoria de Presión Arterial y domiciliaria.

	PAS / PAD, mmHg
Presión Arterial en Consulta	≥140 y/o ≥90
MAPA	
Promedio 24 horas	≥130 y/o ≥80
Promedio diurno o actividad	≥135 y/o ≥85
Promedio nocturno o sueño	≥120 y/o ≥70
Monitorización Presión Arterial Domiciliaria	≥135 y/o ≥85

Tabla 2 Clasificación de la hipertensión arterial y sus grados. Tomado de: Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al.

Categoría	Presión Sistólica (mmHg)		Presión Diastólica (mmHg)
Óptima*	<120	Y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal elevada	130-139	y/o	85-89
Hipertensión grado I	140-159	y/o	90-99
Hipertensión grado II	160-179	y/o	100-109
Hipertensión grado III*	≥180	y/o	≥110
Hipertensión sistólica aislada*	≥140	y	<90

*La International Society of Hypertensión no contempla estas categorías en su clasificación.

Figura 1 Porcentaje de personas con hipertensión arterial por sexos en 2017 en España. Tomado de: Encuesta Nacional de Salud. España 2017; MSSSI / INE.

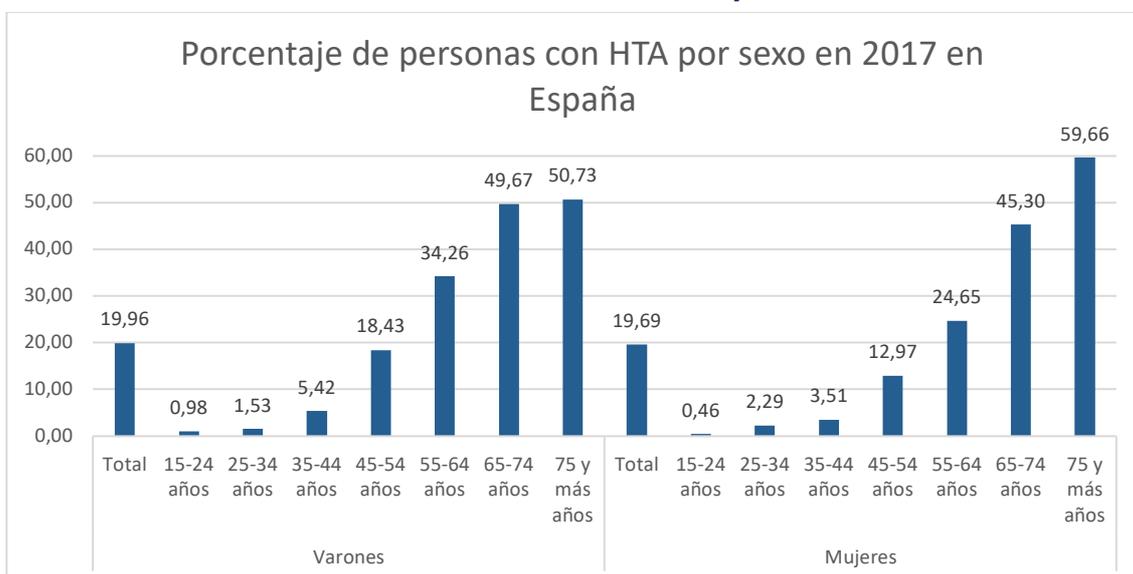


Tabla 3 Prevalencia de la hipertensión y porcentaje de consciencia, tratamiento y control en mujeres y hombres de 40-79 años. Tomado de: Zhou B, Danaei G, Stevens GA, Bixby H, Taddei C, Carrillo-Larco RM, et al.

	Mujeres				Hombres			
	Prevalencia	Conciencia	Tratamiento	Control	Prevalencia	Conciencia	Tratamiento	Control
Alemania (2008-11)	43%	87%	80%	58%	46%	82%	70%	48%
Australia (2012)	33%	75%	65%	38%	39%	67%	55%	28%
Canadá (2016-17)	36%	72%	66%	50%	34%	84%	81%	69%
Corea del Sur (2016)	34%	76%	74%	53%	44%	68%	65%	46%
España (2015)	36%	69%	56%	29%	53%	64%	51%	25%
EEUU (2015-16)	44%	86%	80%	54%	45%	79%	70%	49%
Finlandia (2017)	52%	77%	59%	29%	59%	74%	55%	26%
Irlanda (2009-11)	43%	56%	50%	26%	56%	46%	39%	17%
Italia (2008-12)	45%	77%	68%	31%	56%	69%	56%	23%
Japón (2015)	40%	66%	55%	29%	56%	65%	52%	24%
Nueva Zelanda (2015-16)	41%	75%	62%	35%	45%	69%	55%	28%
Reino Unido (2016)	36%	70%	59%	37%	40%	67%	55%	37%

Tabla 4 Prevalencia, consciencia, tratamiento y control de la hipertensión en países con medios-bajos ingresos versus altos ingresos entre 2000 y 2010. Tomado de: Burnier M, Egan BM.

Variable	Países con ingresos medios-bajos			Países con ingresos altos		
	2000	2010	Δ 2010-2000	2000	2010	Δ 2010-2000
Prevalencia	23,8%	31,5%	7,7%	31,1%	28,5%	-2,6%
Conciencia	32,3%	37,9%	5,6%	58,6%	67%	8,8%
Tratamiento	24,9%	29%	4,1%	44,5%	55,6%	11,1%
Seguimiento	8,4%	7,7%	-0,7%	17,9%	28,4%	10,5%
Control	33,7%	26,6%	-7,1%	40,2%	51,1%	10,9%