



Universidad  
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-109

VERSIÓN: 0

FECHA: 02/10/2023

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL  
TEXTO COMPLETO**

*Brayam Alexander Olascoagas Campo*

Puerto Colombia, **3 de octubre de 2023**

Señores

**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**

Universidad del Atlántico

Cuidad

**Asunto: Autorización Trabajo de Grado**

Cordial saludo,

Yo, **BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO.**, identificado(a) con **C.C. No. 1.143.453.988** de **BARRANQUILLA**, autor del trabajo de grado titulado **ESTANDARIZACION DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACION DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUIMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

**BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO**

**C.C. No. 1.143.453.988 de BARANQUILLA**

 Universidad del Atlántico	CÓDIGO: FOR-DO-109
	VERSIÓN: 0
	FECHA: 02/10/2023
<b>AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO</b>	

*María José Pérez Martínez*

Puerto Colombia, **2 de octubre de 2023**

Señores

**DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS**

Universidad del Atlántico

Cuidad

**Asunto: Autorización Trabajo de Grado**

Cordial saludo,

Yo, **MARIA JOSÉ PEREZ MARTINEZ**, identificado(a) con **C.C. No. 1.002.035.002** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **ESTANDARIZACIÓN DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACIÓN DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**. Presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICA FARMACÉUTICA**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



**MARIA JOSÉ PEREZ MARTINEZ.**

**C.C. No. 1.002.035.002 de BARRANQUILLA**

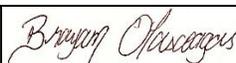
**DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO**

Puerto Colombia, 3 de Octubre de 2023

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	<b>ESTANDARIZACIÓN DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACIÓN DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA</b>
Programa académico:	<b>FARMACIA</b>

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	<b>BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO</b>						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA	Número:	<b>1.143.453.988</b>
Nacionalidad:	<b>COLOMBIANO</b>			Lugar de residencia:	<b>BARRANQUILLA</b>		
Dirección de residencia:	<b>CALLE 27B #15-65</b>						
Teléfono:	<b>N/A</b>			Celular:	<b>3007606289</b>		

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	<b>MARIA JOSÉ PEREZ MARTINEZ</b>						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA	Número:	<b>1.002.035.002</b>
Nacionalidad:	<b>COLOMBIANA</b>			Lugar de residencia:	<b>BARRANQUILLA</b>		
Dirección de residencia:	<b>CALLE 98C2D-69</b>						
Teléfono:	<b>N/A</b>			Celular:	<b>3043339252</b>		



**FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO**

<b>TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO</b>	<b>ESTANDARIZACION DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACION DE FARMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA</b>
<b>AUTOR(A) (ES)</b>	<b>BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO, MARIA JOSÉ PEREZ MARTINEZ.</b>
<b>DIRECTOR (A)</b>	<b>DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROZA.</b>
<b>CO-DIRECTOR (A)</b>	<b>N/A</b>
<b>JURADOS</b>	<b>GINA PAOLA DOMINGUEZ MORE, JOSE FRANCISCO CASTRO BOLIVAR.</b>
<b>TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE</b>	<b>QUIMICO FARMACÉUTICO</b>
<b>PROGRAMA</b>	<b>FARMACIA</b>
<b>PREGRADO / POSTGRADO</b>	<b>PREGRADO</b>
<b>FACULTAD</b>	<b>QUÍMICA Y FARMACIA</b>
<b>SEDE INSTITUCIONAL</b>	<b>UNIVERSIDAD DEL ATLANTICO SEDE NORTE.</b>
<b>AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO</b>	<b>2023</b>
<b>NÚMERO DE PÁGINAS</b>	<b>71.</b>
<b>TIPO DE ILUSTRACIONES</b>	<b>FIGURAS Y TABLAS.</b>
<b>MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)</b>	<b>NO APLICA</b>
<b>PREMIO O RECONOCIMIENTO</b>	<b>NO APLICA</b>



**ESTANDARIZACIÓN DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACIÓN DE  
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO**

**MARIA JOSE PEREZ MARTINEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**PROGRAMA DE FARMACIA**

**BARRANQUILLA/ ATLÁNTICO**

**2023**

**ESTANDARIZACIÓN DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACIÓN DE  
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**BRAYAM ALEXANDER OLASCOAGAS CAMPO**

**MARÍA JOSÉ PEREZ MARTINEZ**

**Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de Químico  
Farmacéutico**

**DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO:**

**DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROZA**

**Q.F, Esp. Farmacia clínica, Msc. Atención farmacéutica y farmacoterapia.**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**PROGRAMA DE FARMACIA**

**BARRANQUILLA / ATLÁNTICO**

**2023**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo de grado titulado “ESTANDARIZACIÓN DEL HORARIO EFICAZ PARA LA UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”, Presentado por los estudiantes Brayam Alexander Olascoagas Campo y María José Pérez Martínez en cumplimiento del requisito parcial para optar al título de Químico Farmacéutico fue aprobado por el director Dadier Antonio Arroyo Monterroza el día 20 de Julio, 2023.



---

Dadier Antonio Arroyo Monterroza

Q.F, Esp. Farmacia clínica, Msc. Atención farmacéutica y farmacoterapia

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

## JURADO

---

---

## JURADO

---

---

Barranquilla, día \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2023.

## **AGRADECIMIENTOS**

El principal agradecimiento a Dios, por darnos la oportunidad de haber culminado nuestra carrera, brindándonos la oportunidad de obtener un título profesional del cual nos sentimos muy orgullosos y de seguro que será de buen provecho para nuestras vidas.

Le agradecemos muy profundamente a nuestro director Dadier Arroyo por su dedicación y paciencia, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiésemos podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. Gracias por su guía y todos sus consejos.

A todos los docentes quienes fueron parte de nuestro camino universitario, gracias por transmitirnos con paciencia y profesionalismo los conocimientos necesarios para hoy poder estar aquí.

A todos nuestros compañeros gracias por las horas compartidas, los trabajos realizados en conjunto y las historias vividas.

Por último, pero no menos importante agradecer a la Universidad del Atlántico que nos ha exigido tanto, pero al mismo tiempo nos ha permitido obtener nuestros tan anhelados títulos.

**María José y Brayam.**

## DEDICATORIA

Dios siempre ha estado presente en cada uno de los pasos que he dado a lo largo de mi vida y es a Él, a quien principalmente le doy las gracias y le dedico este logro que por su voluntad traerá muchos más en mi vida personal y profesional.

A mis padres Rocío Martínez y Jorge Pérez, quienes son el motor de mi vida y mis sueños. Gracias por ser unos padres maravillosos y excepcionales, por nunca dejarme sola en mis noches de estudio, por siempre creer en mí, guiarme y apoyarme en todo momento. Por los esfuerzos que cada uno hizo para acompañarme en este camino que hoy culmino convirtiéndome en una profesional. Esto también es de ustedes.

A mi hermana María Esperanza Pérez quién también es mi motivación y me ha impulsado a convertirme en una profesional excepcional para brindarle un buen ejemplo, gracias por su cariño y apoyo incondicional.

A mi abuela Esperanza Olivera que con su amor infinito siempre ha estado presente sintiéndose orgullosa de mi y quien todos los días me coloca en sus oraciones, gracias.

A las hermanas que la vida y esta maravillosa carrera me regaló Victoria Radi y Margie Marriaga por estar siempre conmigo, por las noches largas de estudio, por las risas, por hacer más fácil recorrer este camino y por creer en mí incluso en los momentos en los que yo no lo hacía y quienes también serán futuras colegas. Espero que esta amistad sea para siempre.

A los docentes que con su dedicación me hicieron enamorar cada día de mi carrera y a quienes llevaré en mi corazón por siempre, a ustedes les debo mis conocimientos y los tendré presentes a lo largo de mi vida profesional.

A la Universidad del Atlántico por dejarme ser parte de esta gran institución, por las experiencias que adquirí en mi estancia, gracias. Siempre estaré orgullosa de ser egresada de esta alma mater.

**María José.**

## DEDICATORIA

Este trabajo de grado está dedicado a:

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza y su mano de fidelidad y amor han estado conmigo hasta el día de hoy.

A mis padres Claudia y Jorge, por la vida que me dieron, por el hogar maravilloso en que crecí, porque siempre han estado conmigo en las buenas y las malas. Porque nunca han perdido su fe en mí y en que podría lograrlo.

A mis abuelos, fueron las personas después de mis padres, los que más se preocupaban por mí. Sus canas son sinónimos de sabiduría. Me enseñaron muchas cosas fundamentales para la vida, me encaminaron por el buen sendero.

A mis hermanos Steven y Cleiber por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mi una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A Juanjo, por estar siempre para mí, por los ánimos semestre a semestre, por acompañarme durante todo este proceso y por nunca dudar que lo lograría.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a todos mis amigos Daniela, Angie, Kelly, Manuel, por apoyarme cuando más las necesito, por extender su mano en momentos difíciles y por el amor brindado cada día, de verdad mil gracias, siempre las llevo en mi corazón.

**Brayam.**

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	16
2. OBJETIVOS .....	20
2.1 Objetivo general.....	20
2.2 Objetivos específicos .....	20
3. METODOLOGÍA.....	21
3.1 Búsqueda de la literatura en diferentes bases de datos: .....	21
3.2 Estrategias de búsqueda: .....	22
3.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos .....	23
3.3.1 Criterios de inclusión .....	23
3.3.2 Criterios de exclusión .....	24
3.4. Implementación de un instrumento para el análisis y selección de artículos científicos.....	24
4. RESULTADOS .....	26
4.1 Resultados con base en el Objetivo A: Evaluar la información científica identificada y clasificada de acuerdo a la metodología PRISMA para la utilización de fármacos antihipertensivos mediante una revisión sistemática. ....	26
4.2 Resultados con base en el objetivo B: Estandarizar con base en el ritmo circadiano las horas del día óptimas para la utilización de agentes antihipertensivos.....	1

4.3 Resultados con base en el objetivo C: Describir los factores que desencadenan resultados negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos antihipertensivos.....	22
5. CONCLUSIÓN .....	29
6. BIBLIOGRAFÍA .....	31

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas en las diferentes bases de datos. . 22

Tabla 2. Resumen de los estudios seleccionados mediante la guía PRISMA. ... 28

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo- guía PRISMA para la identificación de estudio vía base de datos y registros (10). Fuente: Elaboración propia. ....	25
Figura 2. Diagrama de flujo Prisma basado en la revisión sistemática. Fuente: Elaboración propia. ....	27
Figura 3. Comparativo gráfico de toma de antihipertensivos al levantarse y acostarse y su incidencia en eventos de enfermedad cardiovascular. Fuente: Hermida et.al. 2020 (18).....	4
Figura 4. Diagrama de flujo de los sujetos que participan en el estudio MAPEC. Fuente: Hermida et. al. 2010 (2).....	8
Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la hora del día del tratamiento de la hipertensión. Fuente: Hermida et. al. 2010 (2).....	9
Figura 6. Riesgo acumulativo del primer evento de criterio de valoración principal compuesto, que representa el riesgo competitivo de muertes no incluidas en el criterio de valoración (población por intención de tratar; n=21 104). Fuente: Isla et. al. 2022 (21). ....	16
Figura 7. Hipertensión arterial (OMS). Fuente: Organización Mundial de la Salud (11).....	22
Figura 8. Caracterización general de pacientes según variables sociodemográficas y tiempo de evolución de la enfermedad. Fuente: Pomares et. al. (2017) (14). ....	25

## GLOSARIO

**Presión arterial (PA):** Fuerza de empuje de la sangre contra las paredes arteriales.

**PAS:** Presión arterial sistólica.

**PAD:** Presión arterial diastólica.

**Hipertensión arterial (HTA):** se define como una elevación continuada de la presión en las arterias.

**Farmacodinámica:** Estudio de los efectos bioquímicos, fisiológicos y moleculares en el cuerpo.

**Farmacocinética:** Actividad de los medicamentos en el cuerpo durante un período de tiempo. Esto incluye procesos como la absorción, la distribución en el cuerpo, la ubicación en los tejidos y la eliminación del medicamento.

**Dislipidemia:** Niveles excesivamente elevados de colesterol o grasas (lípidos) en la sangre.

**Accidente cerebrovascular:** A veces llamado ataque cerebral, ocurre cuando algo obstruye el suministro de sangre a una parte del cerebro o cuando un vaso sanguíneo del cerebro se rompe.

**Patrón dipper:** Cuando el promedio de presión arterial (PA) en descanso está entre un 10% y 20% inferior al promedio de la PA en actividad.

**Ritmo circadiano:** Ciclo natural de cambios físicos, mentales y de comportamiento que experimenta el cuerpo en un ciclo de 24 horas. Los ritmos circadianos se ven afectados principalmente por la luz y la oscuridad, y están controlados por un área pequeña en el medio del encéfalo.

**Farmacoterapia:** Es el tratamiento que tiene como objetivo disminuir o eliminar síntomas que nos producen malestar, aportando sustancias que nos ayudarán a mejorar.

**Insuficiencia cardíaca:** La insuficiencia cardíaca es una afección en la cual el corazón ya no puede bombear sangre rica en oxígeno al resto del cuerpo de forma eficiente.

**Dosificación:** Cantidad indicada para la administración de un medicamento, los intervalos entre las administraciones y la duración del tratamiento.

**Evento adverso:** Son las lesiones o complicaciones involuntarias que ocurren durante la atención en salud, las cuales son más atribuibles a esta que a la enfermedad subyacente y que pueden conducir a la muerte, la incapacidad o al deterioro en el estado de salud del paciente, a la demora del alta, a la prolongación del tiempo de estancia hospitalizado y al incremento de los costos de no calidad.

**Patrón no dipper:** Descenso de presión arterial

**Cronoterapia:** La administración de tratamientos de acuerdo con los ritmos biológicos; su función consiste en aumentar la tolerancia y efectividad de los medicamentos mediante su administración a horas específicas del día.

## RESUMEN

**Introducción:** la hipertensión arterial se conforma como una problemática de alta incidencia a nivel mundial, con porcentajes que varían del 30% al 45%, un incremento con la edad y con mayor disposición en el sexo femenino con edad mayor o igual a 40 años. El horario de aplicación de tratamiento antihipertensivo o de toma de medicamentos se conforma como un apartado científico en actual estudio; en los últimos años se han establecido investigaciones las cuales dan sustento a un tratamiento antes de acostarse o nocturno, presentando menores complicaciones o efectos adversos de la enfermedad. **Objetivo:** la presente investigación tiene por objeto determinar el horario eficaz para la utilización de fármacos antihipertensivos mediante una revisión sistemática. **Metodología:** desde el punto de vista metodológico se conforma como una revisión sistemática de la literatura, de tipología descriptiva y enfoque cualitativo. El tiempo de estudio es de 10 años, con búsqueda en repositorios como Pubmed, Scielo, Cochrane, Scopus, Google Scholar y otros. **Resultados:** la hora de toma de antihipertensivos como factor asociado a la adherencia al tratamiento de hipertensión y que es uno de los factores más importantes en el desarrollo de resultados negativos o positivos en la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos antihipertensivos reduce el riesgo de eventos cardiovasculares importantes, incluidos los accidentes cerebrovasculares, la cardiopatía isquémica y la muerte cardiovascular. Del mismo modo, los resultados señalan la falta de estudios científicos para establecer el consumo de antihipertensivos en horario nocturno, ya que si bien existen estudios que sostienen la idea, estos han sido realizados por un solo grupo científico, lo que genera el no respaldo investigativo. Por tal razón, la dosificación de fármacos antes de dormir no debe ejercerse de forma rutinaria, manteniendo un tratamiento de hipertensión con dosis única en la mañana con el objetivo de lograr un control óptimo y constante de la PA. Del mismo modo, estudios en actual desarrollo y referentes al horario de dosificación pueden en años próximos generar resultados de respaldo para un tratamiento antes de dormir o en la mañana. **Conclusión:** el tratamiento antihipertensivo debe llevarse a cabo con una dosis única en la mañana, siendo el método horario con sustentabilidad científica para el óptimo control de la hipertensión.

**Palabras claves:** hipertensión arterial, antihipertensivos, tratamiento, horario, dosificación.

## ABSTRACT

**Introduction:** arterial hypertension is a problem with a high incidence worldwide, with percentages that vary from 30% to 45%, an increase with age and with a greater disposition in females aged 40 years or older. The schedule of application of antihypertensive treatment or medication intake is conformed as a scientific section in current study; In recent years, investigations have been established which support a treatment before going to bed or at night, presenting fewer complications or adverse effects of the disease. **Objective:** the purpose of this research is to determine the effective schedule for the use of antihypertensive drugs through a systematic review. **Methodology:** from the methodological point of view, it is conformed as a systematic review of the literature, with a descriptive typology and qualitative approach. The study time is 10 years, with searches in repositories such as Pubmed, Scielo, Cochrane, Scopus, Google Scholar and others. **Results:** the time of taking antihypertensives as a factor associated with adherence to hypertension treatment and which is one of the most important factors in the development of negative results in the efficacy and safety of treatment with antihypertensive drugs reduces the risk of major cardiovascular events, including cerebrovascular accidents, ischemic heart disease and cardiovascular death. In the same way, the results indicate the lack of scientific studies to establish the consumption of antihypertensives at night, since although there are studies that support the idea, they have been carried out by a single scientific group, which generates no research support. For this reason, drug dosing before bedtime should not be exercised routinely, maintaining single-dose hypertension treatment in the morning in order to achieve optimal and constant BP control. In the same way, studies in current development and referring to the dosing schedule may in the coming years generate supporting results for a treatment before sleeping or in the morning. **Conclusion:** antihypertensive treatment should be carried out with a single dose in the morning, being the hourly method with scientific sustainability for optimal control of hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, antihypertensives, treatment, schedule, dosage.

## 1. INTRODUCCIÓN

Se conoce la hipertensión arterial, como un trastorno de presión arterial persistente con valores mayores a los 140/90 mmHg. A nivel mundial, es considerado un problema grave de múltiples causas, donde influyen la raza, sexo, enfermedades metabólicas y hasta factores del tipo comportamental como el consumo de tabaco, alcohol y el sedentarismo (11).

En el tratamiento con medicamentos antihipertensivos es de gran importancia el control que deben tener los pacientes, es por esto, que, en los últimos años, se han realizado diversos estudios para visualizar el comportamiento de estos medicamentos según el horario teniendo en cuenta los ritmos circadianos y los sistemas neurohumorales del organismo (3).

El tratamiento cronológico de la hipertensión arterial (HTA) tiene en cuenta aspectos relevantes del patrón de cambios diarios de la presión arterial (PA), es decir, la subida matinal y la caída esperada durante el descanso nocturno, así como los posibles cambios en la farmacocinética y en la farmacodinamia (1) (2). La presión arterial normal fluctúa por lo regular dentro de las 24 horas con picos de 6 a.m. a 9 a.m. y de 4 p.m. a 6 p.m., y luego cae gradualmente al punto más bajo de 2 a.m. a 3 a.m. El objetivo terapéutico de la hipertensión es controlar la presión arterial y

evitar fluctuaciones excesivas para reducir los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares (4).

Debido a la oscilación de la PA durante el sueño y a los comportamientos diurnos la hipertensión arterial puede caracterizarse en cuatro patrones; 1. Patrón dipper o disminución normal de la PA saludable (caída de 10-20 % en la PA promedio nocturna frente a la diurna); 2. Caída extrema o hipotensión nocturna (> 20 % de caída en la PA promedio nocturna frente a la diurna); 3. Patrón no dipper o PA sin descenso (< 10% de caída en el promedio de la PA nocturna frente a la diurna); y 4. Inmersión inversa (la PA promedio durante la noche es más alta que la PA diurna) (4) (5).

Existen investigaciones las cuales han generado resultados positivos para un consumo nocturno o una hora antes de acostarse en el tratamiento de la hipertensión arterial, sumado a otros los cuales no encuentran diferencias significativas de un tratamiento matutino frente a un tratamiento nocturno (6) (7).

Es importante resaltar, que, hasta la fecha, el conglomerado científico y la experiencia médica a pesar de las ventajas documentadas de la cronoterapia para la hipertensión a la hora de acostarse continúan recomendando a los pacientes, incluidos aquellos que requieren terapias combinadas, que ingieren sus medicamentos para disminuir la presión arterial (PA) una vez al día por la mañana con el objetivo de lograr un control óptimo y constante de la presión arterial (20, 24).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se pretendió documentar en el área de estudio de la hipertensión arterial teniendo en cuenta la influencia de la cronoterapia y los ritmos circadianos en la administración de medicamentos antihipertensivos en el control de la PA optimizando las estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad.

El presente trabajo de grado expresó una justificación práctica desde su acción ya que contribuyó a la gestión y mejora de una problemática que afecta la salud de pacientes hipertensos específicamente y de otras patologías que requieran la implementación de horarios como lo necesita esta enfermedad, generando así resultados óptimos en la salud del paciente.

Dentro de los aspectos que influyen en los resultados de la farmacoterapia se encuentran factores sociales y económicos como el aumento en gastos sanitarios al recurrir con frecuencia a urgencias y/o a las IPS o EPS debido a la no adherencia al tratamiento farmacológico u otros problemas de salud cuando los resultados esperados del tratamiento farmacológico no demuestran los resultados óptimos esperados en la salud del paciente.

Finalmente, la ejecución de este trabajo permitirá ayudar en el cumplimiento de la resolución 1403 de 2007 (8) y el Decreto 780 de 2016 (9) donde se describe el uso adecuado de los medicamentos y la intervención del profesional en promover estilos de vida saludables, previniendo factores de riesgo relacionados con el uso inadecuado de medicamentos y suministrando información sobre estos al paciente, así como brindando atención farmacéutica.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

Determinar el horario eficaz para la utilización de fármacos antihipertensivos mediante una revisión sistemática.

### **2.2 Objetivos específicos**

a. Evaluar la información científica identificada y clasificada de acuerdo a la metodología PRISMA para la utilización de fármacos antihipertensivos mediante una revisión sistemática.

b. Estandarizar con base en el ritmo circadiano las horas del día óptimas para la utilización de agentes antihipertensivos

c. Describir los factores que desencadenan resultados negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos antihipertensivos.

### **3. METODOLOGÍA**

Se realizó una revisión sistemática donde se analizó de manera exhaustiva investigaciones de orden local, nacional e internacional, sobre el horario de uso de los agentes antihipertensivos teniendo en cuenta la eficacia de la reducción de la presión arterial, la duración de la acción, el perfil de seguridad y/o los efectos sobre el patrón circadiano de la presión arterial con el fin de tener una realidad actual del tema. Cabe resaltar que las revisiones sistemáticas producen un nivel de interés a la comunidad científica y académica en general.

Por su naturaleza, la investigación se desarrolló desde el tipo investigación descriptiva, bajo un enfoque cualitativo, por cuanto permitió describir el problema desarrollado sin alterar la manifestación de este en la realidad.

#### **3.1 Búsqueda de la literatura en diferentes bases de datos:**

Teniendo como base la modalidad de revisión sistemática mediante la cual se desarrolló el trabajo de grado, la búsqueda bibliográfica se realizó mediante un método idóneo para llevarlo a cabo. Se realizó la búsqueda de artículos científicos publicados sobre el tema durante los últimos diez años, para que a partir de su análisis pudiera dar respuesta a los objetivos establecidos, los cuales conformaron los distintos capítulos contenidos en la investigación.

Las fuentes de consultas utilizadas en la investigación fueron PubMed, Cochrane, Scopus, Google Scholar, la base de datos Micromedex y otros que garantizaron una vista gratuita de la información. Del mismo modo, dentro de la recopilación de artículos fueron necesarios una serie de criterios de búsqueda que permitió determinar la cantidad de investigaciones científicas necesarias para su análisis y respuestas a los capítulos desarrollados.

### 3.2 Estrategias de búsqueda:

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas en las diferentes bases de datos.

<b>Estrategia de búsqueda</b>	
<b>Estrategia 1</b>	<p><b>Palabras claves (términos MeSH)</b></p> <p>Vocabulario controlado empleado por Pubmed y otras bases biomédicas para procesar información de este tipo.</p> <p>Se emplearon un número total de 10 palabras claves que fueron:</p> <p><b>&lt;&lt;Hypertension&gt;&gt;</b></p> <p><b>&lt;&lt;Circadian rythm&gt;&gt;</b></p> <p><b>&lt;&lt; chronotherapy&gt;&gt;</b></p> <p><b>&lt;&lt; Hypertension / complications &gt;&gt;</b></p> <p><b>&lt;&lt;Ambulatory blood pressure&gt;&gt;</b></p> <p><b>&lt;&lt; Therapeutic regimen&gt;&gt;</b></p>

	<p>&lt;&lt; hypertension control&gt;&gt;</p> <p>&lt;&lt;Antihypertensive Agents / administration &amp; dosage&gt;&gt;</p> <p>&lt;&lt; Blood Pressure / drug effects&gt;&gt;</p> <p>&lt;&lt;Antihypertensive therapy&gt;&gt;</p>
<b>Estrategia 2</b>	<p><b>Idioma inglés</b></p> <p>Chronotherapy in arterial hypertension, night pressure, circadian rhythm, circadian pattern of arterial pressure, hypertension, MAPA.</p>
<b>Estrategia 3</b>	<p><b>Uso de operadores lógicos</b></p> <p>AND, OR, NOT</p> <p><b>Ej.</b> Chronotherapy in arterial hypertension AND , circadian rhythm</p>
<b>Estrategia 4</b>	<p><b>Uso de comillas</b></p> <p><b>Ej.</b> "Hipertensión arterial" "Cronoterapia".</p>

Fuente: Elaboración propia.

### 3.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos

#### 3.3.1 Criterios de inclusión

Dentro de los criterios de inclusión usados para la recolección de información y artículos se tuvieron en cuenta los siguientes:

- Artículos científicos publicados entre 2012-2022.
- Artículos en el idioma inglés
- Artículos de orden nacional e internacional.

- Artículos de estudios de revisiones sistemáticas.
- Artículos buscados en las bases de datos PubMed, Cochrane, Scopus, Google Scholar y Micromedex.

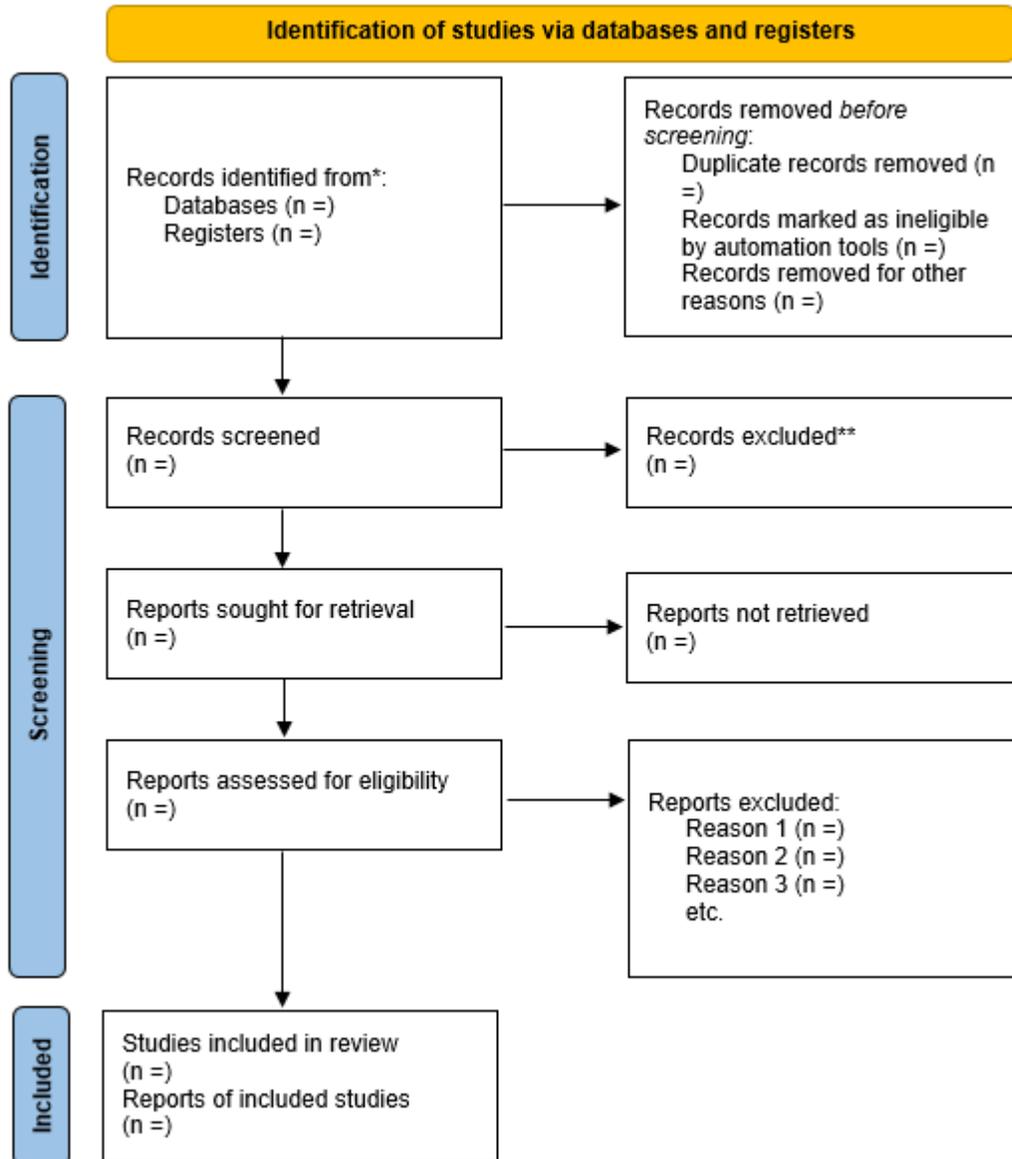
### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Todos los que no cumplan los criterios de inclusión.
- Artículos que no hagan referencia a tiempo de utilización de agentes hipertensivos.
- Artículos que no hagan referencia a tiempo de cronoterapia en agentes antihipertensivos.

### **3.4. Implementación de un instrumento para el análisis y selección de artículos científicos**

El proceso de selección de los artículos a utilizar se llevó a cabo mediante la utilización de la metodología PRISMA (Figura 1) el cual representa el flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática. Muestra el número de registros identificados, incluidos y excluidos, y los motivos de las exclusiones. Hay diferentes plantillas disponibles según el tipo de revisión (nueva o actualizada) y las fuentes utilizadas para identificar los estudios (10).

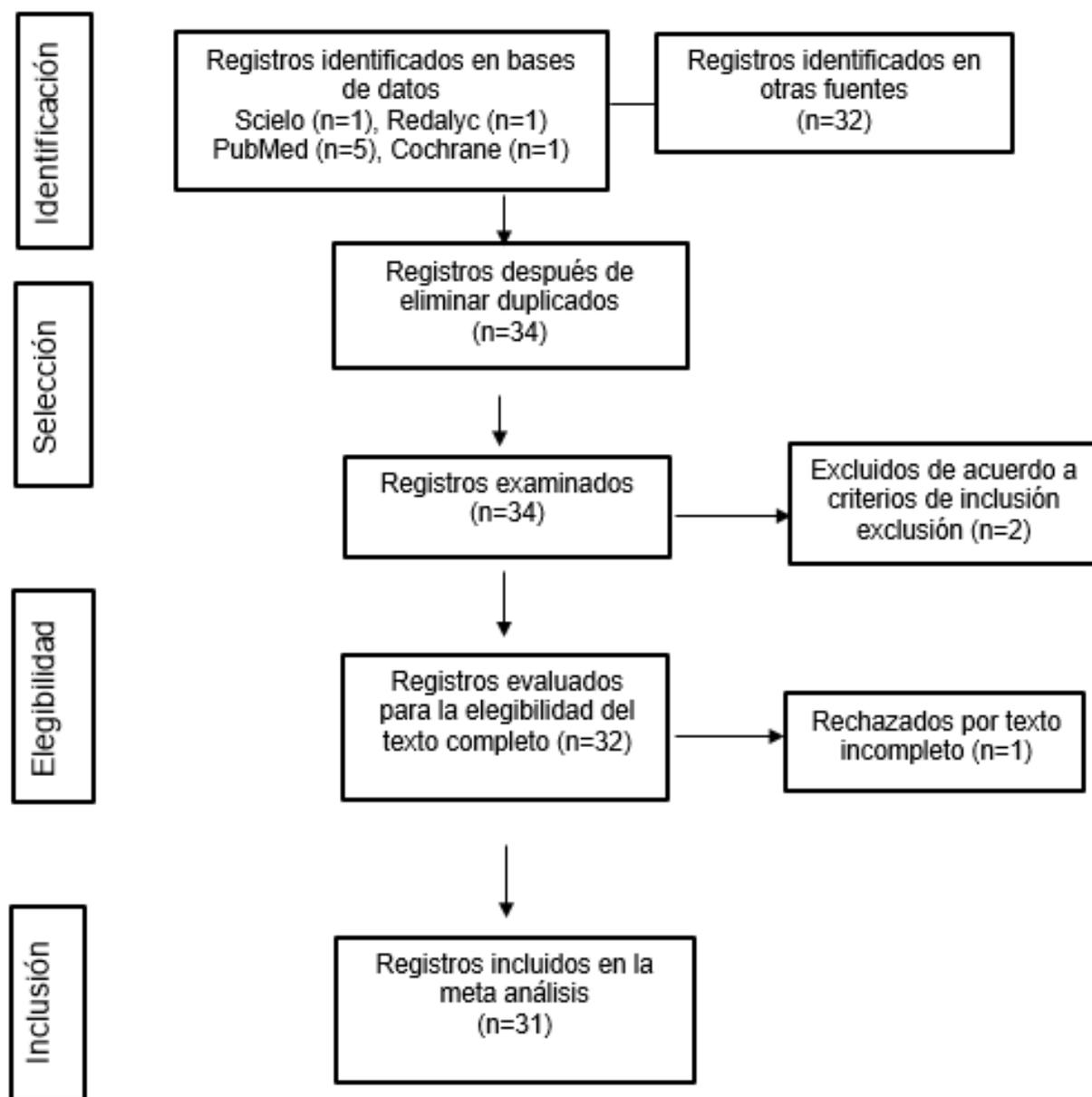


**Figura 1. Diagrama de flujo- guía PRISMA para la identificación de estudio vía base de datos y registros (10). Fuente: Elaboración propia.**

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Resultados con base en el Objetivo A: Evaluar la información científica identificada y clasificada de acuerdo a la metodología PRISMA para la utilización de fármacos antihipertensivos mediante una revisión sistemática.**

Inicialmente, mediante la revisión de la literatura, aplicación de criterios de inclusión y exclusión, fue posible elaborar el siguiente diagrama basado en la guía PRISMA (Ver figura 2). Del mismo modo, se muestra una tabla resumen de los artículos científicos encontrados y separados por objetivos específicos de la presente (Ver tabla 1).



**Figura 2. Diagrama de flujo Prisma basado en la revisión sistemática. Fuente: Elaboración propia.**

Tabla 2. Resumen de los estudios seleccionados mediante la guía PRISMA.

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
Organización Mundial de la Salud	2013	Información general sobre la hipertensión en el mundo: Día mundial de la salud	La hipertensión arterial como trastorno.	Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo: Día mundial de la salud. [Internet]. Ginebra, Suiza. 2013. Disponible en: <a href="http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf">http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf</a>
The Lancet Editors	2014	Hypertension: an urgent need for global control and prevention. Lancet	La hipertensión arterial como mayor contribuyente de carga enfermedad y mortalidad.	The Lancet, editors. Hypertension: an urgent need for global control and prevention. Lancet [Internet]. 2014 May 31. 383(9932):1861. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60898-9. Disponible en: <a href="http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60898-9/fulltext">http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60898-9/fulltext</a>
Chen X, Li L, Zhou T, Li Z.	2014	Prevalence of Hypertension in Rural Areas of China: A Meta-Analysis of Published Studies	La hipertension Arterial como el principal factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, falla renal, mortalidad prematura y discapacidad.	Chen X, Li L, Zhou T, Li Z. Prevalence of Hypertension in Rural Areas of China: A Meta-Analysis of Published Studies. PLoS One. 2014 Dec 18; 9(12):e115462. doi: 10.1371/journal.pone.0115462.
Pomares A, Vázquez M, Ruiz E	2017	Adherencia terapéutica en pacientes con HTA arterial	Prevalencia de la hipertension arterial entre el 30-45% de la población mundial. El 40% de la población mundial no cumple	Pomares A, Vázquez M, Ruiz E. Adherencia terapéutica en pacientes con HTA arterial. Rev. Finlay. 2017. Junio; 7(2). Disponible en: <a href="http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/476/1574">http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/476/1574</a> .

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
			con los tratamientos farmacológicos para la hipertensión. La no adherencia al tratamiento, es causada por la percepción de la enfermedad y el horario de toma de fármacos.	
Jiménez L, Siverio D, Chala J, Brito Y y Armada Z	2017	Factores relacionados con la no adherencia al tratamiento farmacológico en hipertensos del Policlínico XX Aniversario	El horario de administración de fármacos antihipertensivos como factor importante en la adherencia al tratamiento	Jiménez L, Siverio D, Chala J, Brito Y y Armada Z. Factores relacionados con la no adherencia al tratamiento farmacológico en hipertensos del Policlínico XX Aniversario. Diseo de un programa educativo. CorSalud. 2017 enero. Disponible en: <a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2078-71702017000100002">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S2078-71702017000100002</a>
Garcés , et. al.	2020	Adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial en adultos mayores Revista Latinoamericana de Hipertensión	Entre las causas de la no adherencia están la ausencia de controles, la poca importancia del tratamiento farmacológico y el horario de administración del fármaco.	Garcés Ortega, Juan Pablo; Quillupangui Ramón, Stefany Mara; Delgado Astudillo, Erika Paola; Sarmiento Ávila, Stefany Alexandra; Samaniego Vásquez, Ximena Soledad; García Solórzano, Gabriela Andrea; Zapata Aponte, Cinthia Priscila; Chuqui Rogel, Sandra Elizabeth; Pai Riera, Diego Patricio; Peralta Sumba, Diana Estefanía; Pai Panam, Juan Carlos. Adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial en adultos mayores Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 15, núm. 5, 2020 Sociedad Latinoamericana de Hipertensión,

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
				Venezuela Disponible en: <a href="https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170269717010">https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170269717010</a>
Phillips LA, Quemaduras E, leventhal h	2021	Diferencias en la hora del día en la fuerza del hábito relacionado con el tratamiento y la adherencia	La variabilidad en el momento de la dosis (un indicador de la fuerza del hábito) no fue significativamente diferente para las píldoras de la mañana y las de la noche.	Phillips LA, Quemaduras E, leventhal h. Diferencias en la hora del día en la fuerza del hábito relacionado con el tratamiento y la adherencia. Ann Behav Med. 2021; 55: 280-285. Disponible en: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542355/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542355/</a>
Zurique et. al.	2019	Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia	el control adecuado de la presión arterial (horario de toma de fármacos) reduce el riesgo de eventos cardiovasculares importantes, incluidos los accidentes cerebrovasculares, la cardiopatía isquémica y la muerte cardiovascular	Marina Sofía Zurique-Sánchez, criStina Paola Zurique-Sánchez, Paul anthony caMacho-lóPeZ, Marina Sánchez-Sanabria, Santiago CarloS Hernández-Hernández. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. ActA Médica colombiana Vol. 44 n°4 ~ octubre-diciembre 2019. Disponible en: <a href="http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1293/631">http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1293/631</a>
Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z	2011	Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension	El tratamiento vespertino una hora antes de acostarse informa una reducción de los eventos adversos	Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD004184. DOI: 10.1002/14651858.CD004184.pub2.

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
			relacionados a la hipertensión.	
Hermida, et al.	2020	Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial	Toma de antihipertensivos antes de acostarse tiene resultados positivos para los efectos adversos de la hipertensión	Ramón C Hermida, Juan J Crespo, Manuel Domínguez-Sardiña, Alfonso Otero, Ana Moyá, María T Ríos, Elvira Sineiro, María C Castiñeira, Pedro A Callejas, Lorenzo Pousa, José L Salgado, Carmen Durán, Juan J Sánchez, José R Fernández, Artemio Mojón, Diana E Ayala. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal, Volume 41, Issue 48, 21 December 2020, Pages 4565–4576, <a href="https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754">https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754</a>
Hermida, et al.	2012	Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis	Toma de antihipertensivos una hora antes de acostarse tiene resultados positivos para los efectos adversos de la hipertensión	Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. Chronobiol Int. 2010;19:461-481. Available on: <a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2010.510230">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2010.510230</a>
Rahman M, Greene T, Phillips	2013	Un ensayo de 2 estrategias para reducir la presión arterial nocturna en negros con	La dosificación nocturna o matutina no redujo significativamente la PA nocturna en	Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. Un ensayo de 2 estrategias para reducir la presión arterial nocturna en negros con enfermedad renal crónica. Hipertensión. 2013; 61: 82 – 88. Disponible en: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172931/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172931/</a>

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
RA, et al		enfermedad renal crónica	comparación con la dosificación matutina.	
Carter, BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, et	2014	Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial	La dosificación antes de acostarse de menor o igual 1 hora de antihipertensivo redujo significativamente los eventos cardiovasculares.	Carter, BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, et al. Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 February ; 16(2): 115–121. doi:10.1111/jch.12238.
Gálvez, J. y Cabrera, Z	2018	. Eficacia del tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día en el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos con enfermedad renal crónica	Es más eficaz el tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día	Gálvez, J. y Cabrera, Z. Eficacia del tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día en el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos con enfermedad renal crónica. Universidad Norbert Wiener. 2018. Disponible en: <a href="https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/1951/ESPECIALIDAD%20-%20Cabrera%20And%c3%ada%2c%20Zoila.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/1951/ESPECIALIDAD%20-%20Cabrera%20And%c3%ada%2c%20Zoila.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a>

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
Suarez, C	2019	Cronoterapia y Enfermedad Cardiovascular en el hipertenso	Ninguna de las guías actuales internacionales para el manejo y tratamiento de la HTA recomiendan de forma generalizada la administración de la medicación antihipertensiva por la noche	Suarez, C. Cronoterapia y Enfermedad Cardiovascular en el hipertenso. Sociedad Interamericana de Cardiología. 2019. Disponible en: <a href="https://www.siacardio.com/consejos/investigacion-basica/editoriales-investigacion-basica/cronoterapia-y-enfermedad-cardiovascular-en-el-hipertenso/">https://www.siacardio.com/consejos/investigacion-basica/editoriales-investigacion-basica/cronoterapia-y-enfermedad-cardiovascular-en-el-hipertenso/</a>
The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration	2021	Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis	Este estudio, no obtuvo suficiente poder estadístico para mostrar un beneficio cardiovascular clínicamente importante con la dosis vespertina en comparación con la dosis matutina.	The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Articles. Volume 397, Issue 10285, p1625-1636, may 01, 2021. Available on: <a href="https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00590-0/fulltext#%20">https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00590-0/fulltext#%20</a>
Isla et al	2022	Resultados cardiovasculares en adultos con hipertensión con	Las personas con HTA deben tomar sus antihipertensivos regulares a una hora	Prof. Isla S. Mackenzie, PhD.Dra. Amy Rogers, Prof. Neil R Poulter, FMedSci, Prof. Bryan Williams, FMedSci, Profesor Morris J Brown, Profesor David J. Webb, Doctor en Ciencias, et al. Resultados

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
		dosis vespertinas versus matutinas de antihipertensivos habituales en el Reino Unido (estudio TIME): un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, con criterio de valoración ciego	del día que sea conveniente para ellos y que minimice cualquier efecto indeseable, debido a la no diferencia significativa de la toma de antihipertensivos en la mañana o la noche.	cardiovasculares en adultos con hipertensión con dosis vespertinas versus matutinas de antihipertensivos habituales en el Reino Unido (estudio TIME): un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, con criterio de valoración ciego. 2022. ARTÍCULOS   VOLUMEN 400, NÚMERO 10361, P1417-1425. Disponible en: <a href="https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01786-X/fulltext">https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01786-X/fulltext</a>
Poulter et. al	2018	Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure.	el ensayo no informó diferencias entre el horario de dosificación de la mañana y el de la tarde	Neil R Poulter, Christos Savopoulos, Aisha Anjum, Martha Apostolopoulou, Neil Chapman, Mary Cross, Emanuela Falaschetti, Spiros Fotiadis, Rebecca M James, Ilias Kanellos, Matyas Szigeti, Simon Thom, Peter Sever, David Thompson, Apostolos I Hatzitolios. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. Randomized Controlled Trial Hypertension. 2018 Oct;72(4):870-873. Available on: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354703/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354703/</a>
Stergiou et. al	2022	Dosis de medicamentos antihipertensivos a la hora de	El tratamiento de la hipertensión debe basarse en agentes de acción prolongada	Jorge Stergiou, Mattias Brunström, Tomas MacDonald, Konstantinos G Kyriakoulis, Michael Bursztyrn, Nadia Khan, Jorge Bakris, Anastasio Kollias, Ariadni Menti, Pablo Muntner, Marcelo

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
		acostarse: revisión sistemática y declaración de consenso: documento de posición de la Sociedad Internacional de Hipertensión respaldado por la Liga Mundial de Hipertensión y la Sociedad Europea de Hipertensión	en monoterapia o en combinaciones administradas en una dosis única por la mañana, con el objetivo de lograr un control óptimo y constante de la PA.	orias, Neil Poller, Daichi Shimbo, bryan williams, Abiodun Moshood Adeoye, Albertino Damasceno, Lyudmila Korostovtseva, yan li, Isabel Muxfeldt dieciséis, yuqing zhang, Giuseppe Mancía, Reinhold Kreutz, Maciej Tomaszewski. Dosis de medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse: revisión sistemática y declaración de consenso: documento de posición de la Sociedad Internacional de Hipertensión respaldado por la Liga Mundial de Hipertensión y la Sociedad Europea de Hipertensión. J hipertensos. 1 de octubre de 2022; 40 (10): 1847-1858. doi: 10.1097/HJH.0000000000003240. Disponible en: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983870/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983870/</a>
Krasinska B , Karolczak-Kulesza M , Krasinski Z , et al	2012	Efectos del tiempo de administración de fármacos antihipertensivos sobre el estadio de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con hipertensión arterial	La administración nocturna de antihipertensivos puede causar caídas de presión significativas durante la noche que pueden provocar cambios degenerativos en el nervio óptico de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto	Krasinska B , Karolczak-Kulesza M , Krasinski Z , et al. Efectos del tiempo de administración de fármacos antihipertensivos sobre el estadio de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con hipertensión arterial. Prensa de Sangre. 2012; 21: 240 - 248. Disponible en: <a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08037051.2012.666423">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08037051.2012.666423</a>

Autor	Año	Titulo	Resultado	Referencia
Guarnición SR Kolber MR, et al.	2022	Uso de antihipertensivos para la reducción del riesgo cardiovascular (BedMed) a la hora de acostarse versus por la mañana: protocolo para un ensayo pragmático de punto final prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego	Estudio a largo plazo para determinar la hora eficaz de toma de antihipertensivos. Estudio en actual realización.	Guarnición SR Kolber MR, et al. Uso de antihipertensivos para la reducción del riesgo cardiovascular (BedMed) a la hora de acostarse versus por la mañana: protocolo para un ensayo pragmático de punto final prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego. <i>Abierto BMJ</i> . 2022; 12:e059711. Disponible en: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210352/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210352/</a>

Fuente: elaboración propia.

## **4.2 Resultados con base en el objetivo B: Estandarizar con base en el ritmo circadiano las horas del día óptimas para la utilización de agentes antihipertensivos**

Una revisión sistemática reciente identificó sólo dos estudios aleatorizados completos que compararon los resultados cardiovasculares con la dosificación matutina y nocturna de medicamentos antihipertensivos en adultos con hipertensión: el estudio MAPEC y el posterior estudio más amplio del mismo grupo de investigación, el Hygia Chronotherapy Trial. Ambos estudios informaron una reducción de todos los eventos cardiovasculares importantes con el tratamiento a la hora de acostarse en comparación con el tratamiento matutino. Muchos consideraron que el tamaño del efecto en cada uno de estos estudios era inverosímilmente grande (19).

Referente a los estudios que han evaluado el tiempo eficaz para la terapia antihipertensiva, el primer estudio de seguimiento de largo plazo centrado en la importancia del horario de administración de medicamentos antihipertensivos, ha determinado que los pacientes del grupo nocturno mostraron, de forma estadísticamente significativa, mejor control de las cifras de TA en la monitorización de la presión arterial (MAPA) y menor tasa de eventos cardiovasculares mayores (Hazard ratio [HR] 0,55; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,50-0,61;  $p < 0,001$ ) (18).

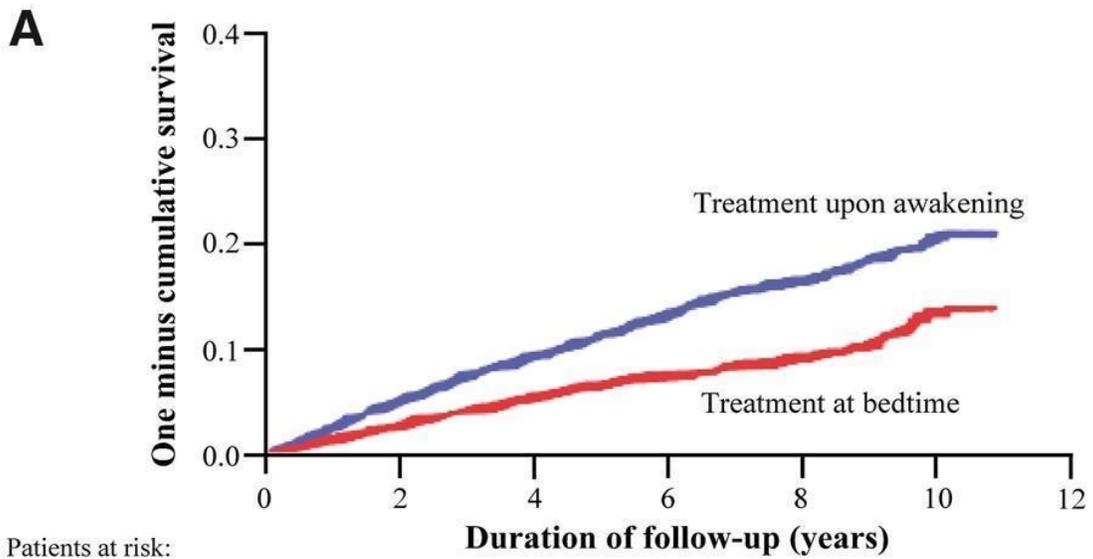
Los participantes del Hygia Chronotherapy Trial representaron una población de hombres y mujeres españoles caucásicos de  $\geq 18$  años que dieron su consentimiento informado por escrito para su inclusión. Los criterios de inclusión requerían que cada individuo se adhiriera a una rutina de actividad diurna y sueño nocturno. Además, los participantes debían tener un diagnóstico de hipertensión según los criterios ABP (presión arterial ambulatoria por sus siglas en inglés). Esto implicó evidenciar al menos uno de los siguientes puntos de referencia: PAS media despierto  $\geq 135$  mmHg, PA diastólica (PAD) despierta media  $\geq 85$  mmHg, PAS media dormido  $\geq 120$  mmHg, PAD media dormido  $\geq 70$  mmHg y prescripción de tratamiento hipotensor. (18)

Los criterios de exclusión fueron embarazo, antecedentes de alcoholismo o adicción a los narcóticos, trabajo nocturno o en turnos rotativos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hipertensión secundaria, ECV y ciertas afecciones médicas asociadas (angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca, arritmia potencialmente mortal, fibrilación auricular, insuficiencia renal). falla, y retinopatía grado III-IV), intolerancia a la MAPA e incapacidad para comunicarse y cumplir con todos los requisitos del estudio. La mediana mínima de seguimiento objetivo fue de 5 años, con un seguimiento mínimo requerido de  $\geq 1$  año por participante. (18)

En la figura 3, se muestran las curvas de riesgo acumulativo de Kaplan-Meier para el resultado de la enfermedad cardiovascular en función del régimen de tiempo de tratamiento de la hipertensión (ya sea al despertar o al acostarse).

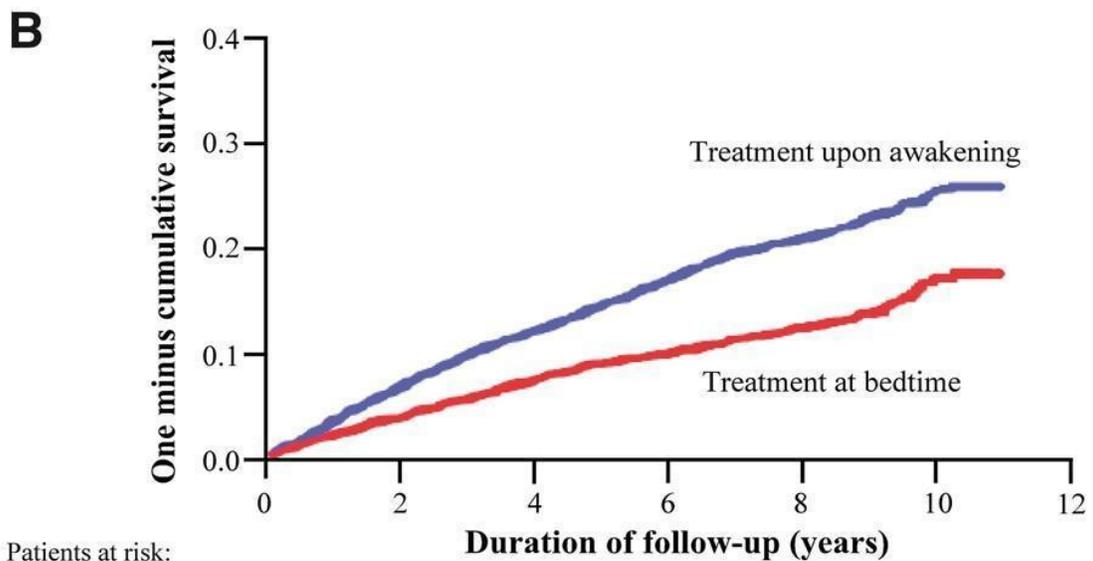
Imagen A. Resultado de enfermedad cardiovascular: combinación de muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular; rango logarítmico: 140,1,  $P < 0,001$ .

Imagen B. Eventos de enfermedad cardiovascular total: compuesto de muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, angina de pecho, enfermedad arterial periférica y ataque isquémico transitorio; rango logarítmico: 174,0,  $P < 0,001$ .  
En las gráficas puede evidenciarse valores menores para las distintas enfermedades cardiovasculares en dosis de antihipertensivos al acostarse.



Patients at risk:

Awakening	9552	8008	6523	4851	2899	930
Bedtime	9532	8344	6832	5168	2962	1081



Patients at risk:

Awakening	9552	7702	6362	4767	2874	924
Bedtime	9532	8168	6720	5117	2945	1077

**Figura 3. Comparativo gráfico de toma de antihipertensivos al levantarse y acostarse y su incidencia en eventos de enfermedad cardiovascular.**

**Fuente: Hermida et.al. 2020 (18).**

El estudio reveló que los participantes que tomaron el medicamento para la presión arterial por la noche redujeron en un 34% el riesgo de ataque cardíaco, un 49% el riesgo de derrame cerebral y un 42% el riesgo de insuficiencia cardíaca, en comparación con quienes tomaron los medicamentos por la mañana. En general, el riesgo de morir por problemas cardíacos o vasculares se redujo en más del 50% entre las personas que tomaron las pastillas por la noche (18).

Una posible explicación fisiológica es el mayor control que se obtiene del pico de actividad nocturna del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que ocurre mientras se duerme. Sin embargo, el mejor control de las cifras de PA no parece suficiente para explicar la importante reducción de eventos cardiovasculares y tampoco explica el mejor perfil cardiovascular (en cuanto a perfil lipídico y función renal) que presentaron los pacientes del subgrupo nocturno al final del estudio, sobre todo al no detectarse diferencias estadísticamente significativas entre la prescripción de fármacos que han demostrado mejoría pronóstica, como aspirina o estatinas, entre ambos subgrupos.

Por tanto, se trata de un estudio que aporta una robusta evidencia sobre la seguridad y eficacia de la estrategia nocturna del tratamiento antihipertensivo y refuerza la trascendencia de un adecuado control de la presión arterial en el pronóstico a largo plazo, con resultados prometedores sobre los beneficios cardiovasculares. Sin embargo, estos resultados, obtenidos en el ámbito de atención primaria y en la práctica clínica habitual, deberían ser ratificados en diferentes poblaciones (18).

Los autores expresan textualmente que: “Los resultados de este estudio muestran que los pacientes que toman su medicación para la hipertensión de forma rutinaria a la hora de acostarse, en comparación con quienes lo hacen al levantarse, tiene mejor controlada la presión sanguínea y, más importante, un riesgo significativamente menor de muerte y enfermedad del corazón y los vasos sanguíneos” (18).

Referente al estudio MAPEC, los criterios de inclusión para los participantes requerían que los sujetos fueran  $\geq 18$  años de edad, de ambos sexos y evaluados por MAPA para confirmar el diagnóstico de hipertensión y no fueran tratados o fueran resistentes al tratamiento y que cumplieran con  $\geq 3$  medicamentos para la hipertensión dosificados de manera óptima de diferentes clases, incluyendo un diurético. (2)

Los criterios de exclusión fueron embarazo, antecedentes de abuso de drogas/alcohol, trabajo nocturno/por turnos, diagnóstico de SIDA, diabetes tipo 1, hipertensión secundaria, trastornos CVD (principalmente angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca, arritmia potencialmente mortal, nefropatía, y retinopatía de grado III-IV), intolerancia a la medición de MAPA e incapacidad para comunicarse. (2)

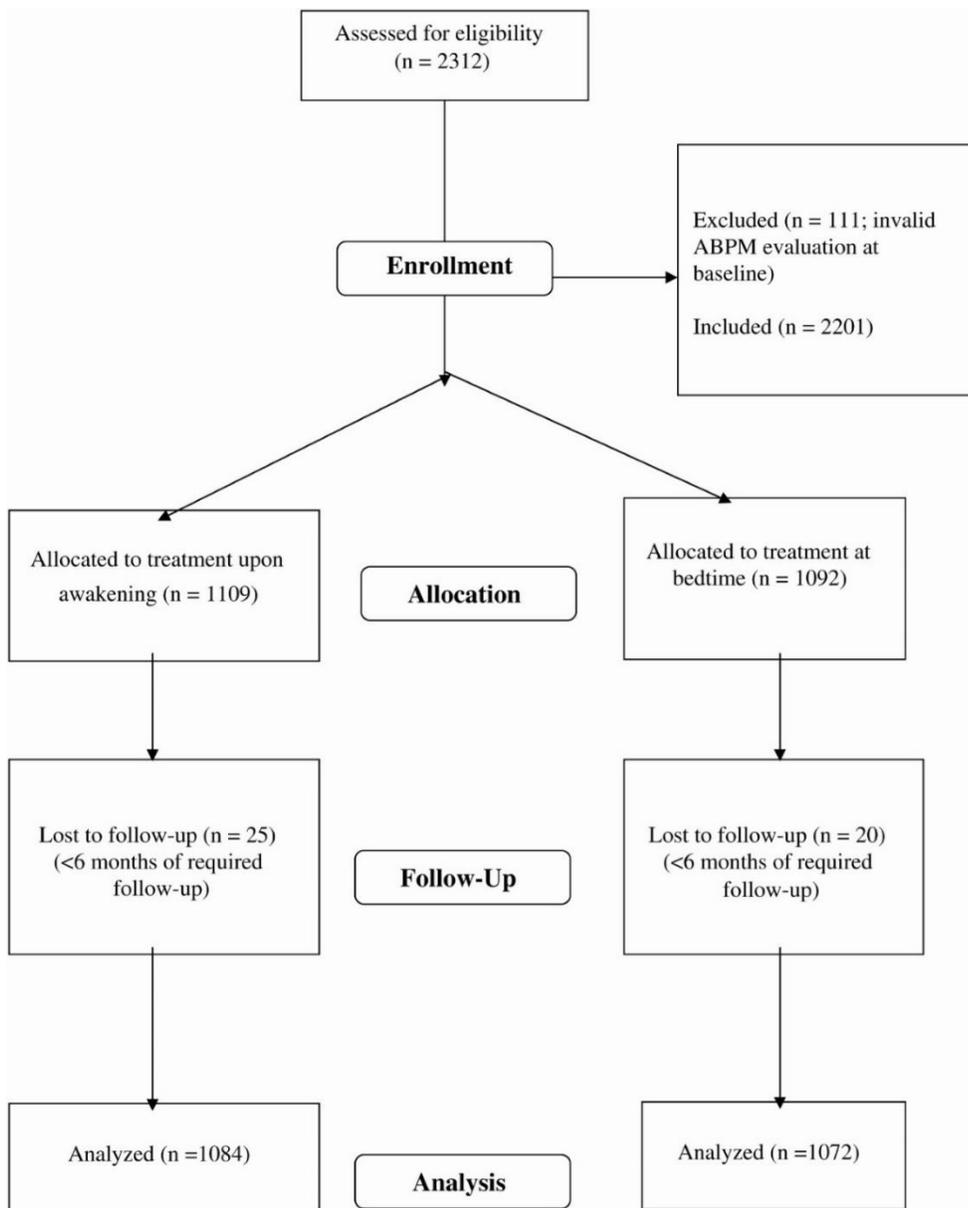
El diseño de estudio se realizó mediante la asignación de los sujetos con hipertensión no tratada al azar a uno de dos grupos de tiempo de tratamiento con monoterapia, ya sea al despertarse por la mañana o al acostarse por la noche. El estudio MAPEC no especificó ni requirió un único medicamento para bajar la PA en investigación; más bien, a los médicos participantes se les dio la opción de

prescribir, como terapia de primera línea, al menos un medicamento de las clases terapéuticas ARA II, IECA, BCC,  $\beta$ -bloqueadores y diuréticos.

La aleatorización de los sujetos a la hora del tratamiento (despertar o acostarse) se realizó por separado para cada medicación individual permitida para la hipertensión. Esto aseguró que la proporción de sujetos tratados con cada medicamento fuera similar en los dos tiempos de tratamiento. Si los sujetos no estaban controlados según los criterios de la MAPA después de 3 meses de monoterapia, se podrían agregar medicamentos adicionales de acuerdo con la práctica clínica actual. El diurético hidroclorotiazida (hasta 25 mg/día) o un BCC de dihidropiridina fueron las opciones primarias como terapia de segunda línea. (2)

Los sujetos con hipertensión resistente primero fueron aleatorizados para (i) modificar la naturaleza de su tratamiento, intercambiando uno de sus medicamentos por uno nuevo, pero conservando el tiempo de ingestión al despertar para todos los medicamentos, o (ii) cambiar el tiempo de ingestión de un medicamento para bajar la PA hasta la hora de acostarse. (2)

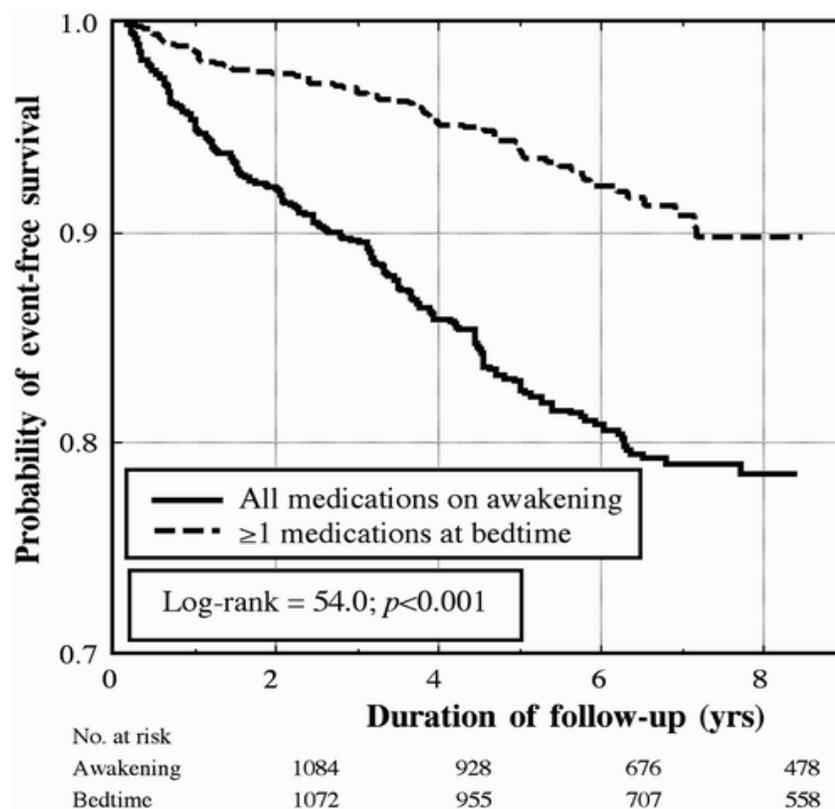
Entre los 2.156 participantes que completaron el estudio, 1.084 fueron asignados al azar para ingerir todos sus medicamentos para la hipertensión al despertarse, y 1072 fueron asignados al azar para ingerir  $\geq 1$  medicamento antes de acostarse (Ver figura 4). Entre los últimos, 502 (46,8%) estaban ingiriendo toda su medicación al acostarse en el momento de la última evaluación disponible. Las muestras de sangre se obtuvieron la misma semana en que se inició cada sesión de MAPA de 48 horas. (2)



**Figura 4. Diagrama de flujo de los sujetos que participan en el estudio MAPEC. Fuente: Hermida et. al. 2010 (2).**

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,6 años (rango de 0,5 a 8,6 años). Durante este tiempo, documentaron 255 eventos (40 muertes, 35 infartos de miocardio, 43 anginas de pecho, 26 revascularizaciones coronarias, 31 eventos

cerebrovasculares, 41 insuficiencias cardíacas, 17 casos de enfermedad oclusiva aortoilíaca y 22 oclusiones trombóticas de la arteria retiniana). La figura 5 presenta, para el total de todos los eventos descritos y documentados, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los sujetos de los dos grupos de tiempo de tratamiento; se detectó una diferencia altamente significativa en la supervivencia libre de eventos (log-rank 54,0,  $p < 0,001$ ). (2).



**Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la hora del día del tratamiento de la hipertensión. Fuente: Hermida et. al. 2010 (2).**

El grupo de la hora de acostarse mostró consistentemente una incidencia significativamente menor de cada uno de los eventos de punto final del estudio. Particularmente relevante es el hallazgo de que las muertes totales fueron significativamente más frecuentes entre los sujetos que tomaron todos sus medicamentos para la hipertensión al despertar, lo que se explica principalmente por la incidencia significativamente mayor ( $p= 0,008$ ) de muertes por Enfermedad Cardiovascular (ECV) en este grupo (2).

Como conclusión del estudio, se recomienda que la farmacoterapia de la hipertensión tenga en cuenta la variable del tiempo de tratamiento, rara vez considerada, pero de importancia crítica, con respecto a la actividad de reposo de 24 horas y el patrón de PA de cada paciente.

El estudio MAPEC documenta, por primera vez, que un horario para acostarse con  $\geq 1$  medicamento para la hipertensión, en comparación con un horario en el que todos esos medicamentos se ingieren al despertar, no solo mejora de manera significativa y rentable el control de la presión arterial (PA) y disminuye la prevalencia de sin inmersión, pero que reduce significativamente el riesgo de ECV (2).

Por otro lado, la investigación de Zhao et. al., (19) tuvo como objeto evaluar los efectos relacionados con el tiempo de administración de los fármacos antihipertensivos administrados como monoterapia una vez al día en el régimen de administración vespertino versus matutino sobre la mortalidad por todas las causas, la morbilidad cardiovascular y la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión primaria. Ningún ensayo controlado aleatorio informó medidas de

resultado clínicamente relevantes: mortalidad por todas las causas, morbilidad cardiovascular y morbilidad.

No hubo diferencias significativas en los eventos adversos generales y los retiros debido a eventos adversos entre los regímenes de dosificación vespertino versus matutino. En cuanto a la eficacia para reducir la presión arterial, para la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica en 24 horas, los datos indican que se logró un mejor control de la presión arterial con la administración de la medicación antihipertensiva a la hora de acostarse que con la administración matutina de la medicación antihipertensiva, cuya importancia clínica se desconoce (19).

Otro estudio realizado por Rahman, M et. al. (26), se comparó la dosis vespertina o una dosis adicional con la dosis matutina de agentes antihipertensivos en 147 individuos de raza negra con enfermedad renal crónica hipertensiva y presión arterial controlada en el consultorio. Se realizó un ensayo abierto, aleatorizado, cruzado, de tres períodos de 3 programas de dosificación de antihipertensivos, cada uno con una duración de 6 semanas. La secuencia de los programas de dosificación fue aleatoria. Se estudiaron dos estrategias de dosificación (denominadas PM y Add-On) en comparación con el programa de dosificación estándar (dosis AM). En todos los esquemas de dosificación, la hora del día en que se tomó un diurético no cambió con respecto a la hora de ingreso al estudio.

Programa de dosis AM: – El régimen antihipertensivo del participante en la visita inicial se utilizó como régimen de comparación (o control). A los participantes del estudio se les indicó que tomaran todos sus medicamentos una vez al día por la mañana.

Programa de dosis de la tarde: Se aconsejó a los participantes del estudio que tomaran todos sus medicamentos antihipertensivos una vez al día a la hora de acostarse.

Programa de dosis adicionales: se indicó a los participantes que tomaran sus medicamentos antihipertensivos una vez al día por la mañana. Los investigadores del estudio recetaron una dosis adicional de ramipril, diltiazem o hidralazina para tomar antes de acostarse según las siguientes pautas: A) los participantes a los que se les recetó ramipril 5 mg o menos recibieron una dosis adicional de ramipril (5 mg) a la hora de acostarse, b) los participantes a los que se les recetó betabloqueantes o con una frecuencia del pulso en reposo inferior a 60 /min recibieron 25 mg de hidralazina a la hora de acostarse, c) los participantes que no cumplieron con los criterios (a) o (b) recibieron diltiazem 60-120 mg a la hora de acostarse.

En la última semana de cada período de tratamiento de 6 semanas, se realizó una sesión de MAPA de 24 horas. Las mediciones de PA en el consultorio fueron realizadas por personal capacitado y certificado que utilizó un dispositivo aneroide de mano clásico Tycos (Tycos Instruments, Inc, Arden, NC) utilizando las técnicas recomendadas (26).

Según el estudio detallado anteriormente, no hubo diferencias significativas en la PA sistólica nocturna, de 24 horas o diurna. Este estudio sugirió que la dosificación a la hora de acostarse de un antihipertensivo una vez al día o la adición de medicamentos tomados a la hora de acostarse no redujeron significativamente la PA nocturna en comparación con la dosificación matutina (26).

La PA nocturna es uno de los mejores predictores de eventos CV. Una revisión Cochrane encontró que la dosificación de agentes antihipertensivos a la hora de acostarse redujo la PA del sueño. El estudio realizado en España, encontró que la dosificación antes de acostarse de  $\geq 1$  antihipertensivo redujo significativamente los eventos cardiovasculares. Si bien no parece que los eventos adversos sean diferentes entre la dosis de la mañana y la hora de acostarse, la hipotensión nocturna ha precipitado la neuropatía óptica isquémica y la ceguera (27).

En otra investigación llevada a cabo por Gálvez y Cabrera (2018), donde se estudió las evidencias sobre la eficacia del tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día en el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos con enfermedad renal crónica, se aplicó una búsqueda metodológica de la información en meta análisis, revisiones sistemáticas, estudios experimentales y de cohorte que determinaron un respaldo sobre la eficiencia del tratamiento de hipertensión antes de acostarse (29).

Específicamente, determinaron los siguientes resultados: el 40% ( $n=4/10$ ) es más eficaz el tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día. El 30 % ( $n=3/10$ ) señalan que no hubo diferencias estadísticamente significativas para determinar la eficacia del tratamiento.

El 20% ( $n=2/10$ ) refiere que no existe evidencia científica suficiente por la heterogeneidad del tratamiento. El 10% ( $n= 1/10$ ) de las evidencias encontradas

refieren la eficacia en el día en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico noche en el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (29).

Por último, desde la Sociedad Interamericana de Cardiología, Suarez (2019) (30), señala que no existe ningún estudio de calidad que haya demostrado la recuperación del patrón dipper por la noche y que esto traduce una reducción de la comorbilidad o que la medicación por la noche sea mejor que la de administración matutina. Prueba de esto, es que ninguna de las guías actuales internacionales para el manejo y tratamiento de la HTA recomiendan de forma generalizada la administración de la medicación antihipertensiva por la noche (31).

Muchos estudios y evaluaciones respaldan principalmente dosis matutinas convencionales para el control de la presión arterial, y es que, cuando se mide mediante un control ambulatorio de 24 h, la presión arterial normal muestra un ritmo diurno, con presiones más bajas durante el sueño nocturno (lo que se conoce como inmersión), seguida de un aumento o aumento de la presión arterial por la mañana. El riesgo de resultados cardiovasculares adversos aumenta en las personas cuya presión arterial no tiene la variación diurna típica, como patrones de caída reducidos, invertidos o extremos, y proporciones altas de presión arterial de la noche al día (20).

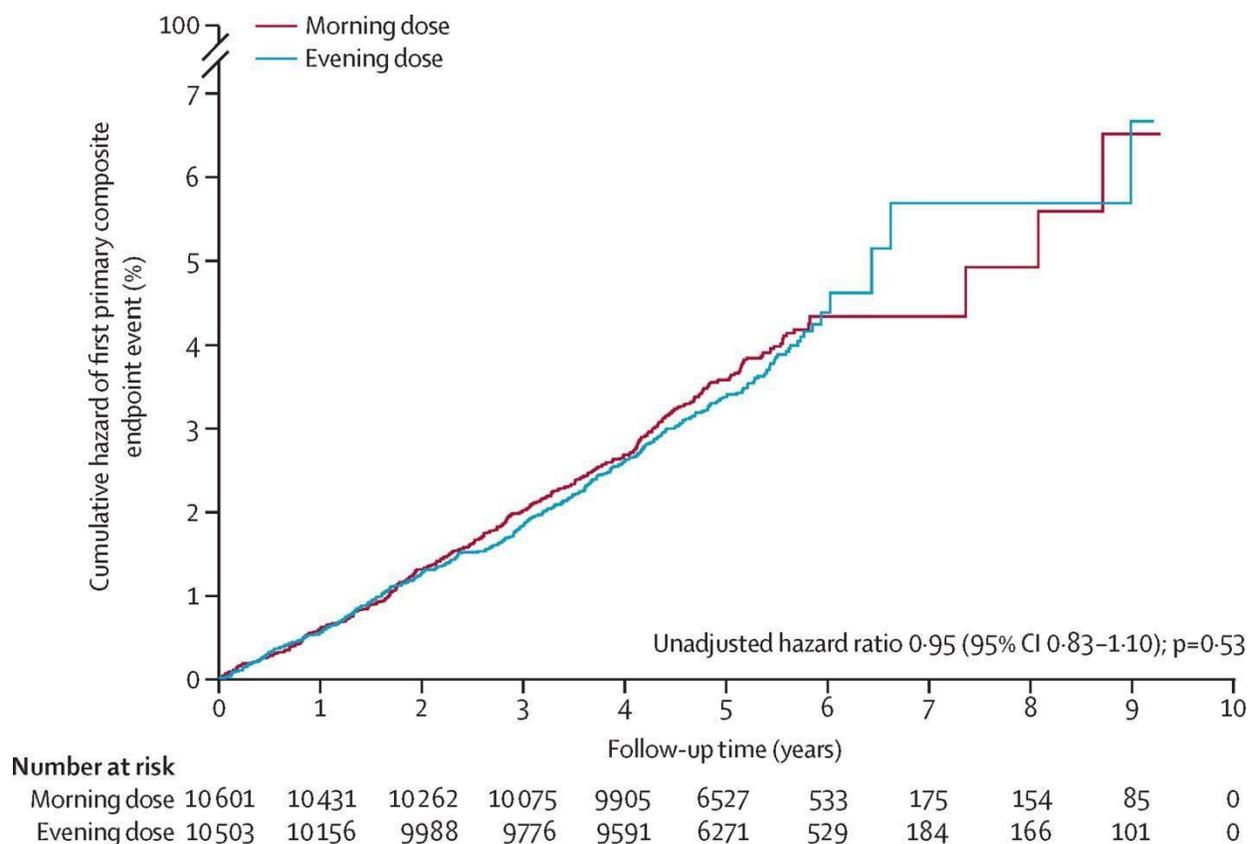
Los estudios han sugerido que la dosificación vespertina con terapia antihipertensiva podría tener mejores resultados que la dosificación matutina. El estudio Tratamiento por la mañana versus por la noche (TIME) tuvo como objetivo investigar si la dosis vespertina de la medicación antihipertensiva habitual mejora

los principales resultados cardiovasculares en comparación con la dosis matutina en pacientes con hipertensión.

En este sentido, la hipertensión nocturna es un predictor importante de resultados adversos en personas con hipertensión, lo que ha llevado a la hipótesis de que tomar medicamentos antihipertensivos por la noche podría mejorar los resultados cardiovasculares. Sin embargo, este tema no está exento de controversia y ha dado lugar a acaloradas discusiones. Este estudio, no obtuvo suficiente poder estadístico para mostrar un beneficio cardiovascular clínicamente importante con la dosis vespertina en comparación con la dosis matutina (20).

Respecto a lo anterior, no se encontraron ventajas de la dosificación vespertina versus matutina de la medicación antihipertensiva con respecto a los principales resultados cardiovasculares o la mortalidad. Por tal razón, el ensayo ha encontrado claros indicios de que el infarto, el accidente cerebrovascular y la muerte vascular ocurrieron en un grado similar, independientemente del momento de la administración, por lo que las personas con HTA deben tomar sus antihipertensivos regulares a una hora del día que sea conveniente para ellos y que minimice cualquier efecto indeseable (21).

La figura 6, muestra los resultados obtenidos por el estudio, donde puede evidenciarse un comportamiento no significativo o diferenciador del tratamiento matutino o nocturno de la hipertensión arterial.



**Figura 6. Riesgo acumulativo del primer evento de criterio de valoración principal compuesto, que representa el riesgo competitivo de muertes no incluidas en el criterio de valoración (población por intención de tratar; n=21 104). Fuente: Isla et. al. 2022 (21).**

Algunos datos sugieren que la dosificación nocturna de agentes antihipertensivos puede reducir los resultados cardiovasculares más que la dosificación diurna. Este ensayo fue diseñado para evaluar si los niveles de monitorización ambulatoria de la presión arterial difieren según el momento de la dosificación del fármaco. Se

reclutaron pacientes de 18 a 80 años con hipertensión razonablemente controlada ( $\leq 150/\leq 90$  mm Hg) en terapia estable de  $\geq 1$  agente antihipertensivo de 2 centros en Londres y Tesalónica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir la terapia habitual por la mañana (6 a. m. a 11 a. m.) o por la noche (6 p. m. a 11 p. m.) durante 12 semanas cuando los participantes pasaron al horario alternativo durante otras 12 semanas (23)

Se tomaron presiones arteriales clínicas y un registro de 24 horas al inicio del estudio, a las 12 y 24 semanas y se tomaron análisis de sangre de rutina al inicio del estudio. El estudio tuvo un poder del 80 % para detectar una diferencia de 3 mm Hg en la presión arterial sistólica media de 24 horas ( $\alpha=0,05$ ) según el momento de la dosificación. Se utilizó un modelo de regresión jerárquica de 2 niveles ajustado por centro, período y secuencia. De 103 pacientes reclutados (edad media, 62; 44 % mujeres), 95 pacientes (92 %) completaron los tres registros de 24 horas (23).

Las presiones arteriales sistólica y diastólica medias de 24 horas no difirieron entre la dosificación diurna y vespertina. De manera similar, la dosificación matutina y vespertina no tuvo un impacto diferencial en los niveles medios de presión arterial durante el día (7 am-10 pm) y la noche (10 pm-7 am) ni en los niveles clínicos. La estratificación por edad ( $\leq 65/\geq 65$  años) o sexo no afectó los resultados. En resumen, entre los pacientes hipertensos con presión arterial razonablemente bien controlada, el momento de la administración del fármaco antihipertensivo (mañana o noche) no afectó los niveles medios de presión arterial en 24 horas o en la clínica.

Analizando la estadística anterior, el ensayo no informó diferencias entre el horario de dosificación de la mañana y el de la tarde, ya sea en la presión arterial ambulatoria de 24 h o en la presión arterial medida en la clínica.

La terapia con medicamentos antihipertensivos es una de las intervenciones médicas más eficientes para prevenir la discapacidad y la muerte a nivel mundial. La mayor parte de la evidencia que respalda sus beneficios se deriva de ensayos de resultados con dosis matutinas de medicamentos.

La evidencia acumulada sugiere un pronóstico adverso asociado con la hipertensión nocturna, el perfil de presión arterial (PA) constante y el aumento de la PA matutino, con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares durante las primeras horas de la mañana. Estas observaciones justifican el control completo de la PA durante 24 horas como el objetivo principal del tratamiento antihipertensivo. Administración de fármacos antihipertensivos a la hora de acostarse también se ha propuesto como una estrategia de tratamiento potencialmente más eficaz que la administración matutina (24).

Un documento de posición de la Sociedad Internacional de Hipertensión revisó la evidencia publicada sobre la relevancia clínica de la variación diurna de la PA y el momento del tratamiento con fármacos antihipertensivos, con el objetivo de proporcionar recomendaciones de consenso para la práctica clínica. Ocho estudios de hipertensión de resultados publicados involucraron la dosificación de medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse, y todos tenían fallas

metodológicas y/o de otro tipo importantes y un alto riesgo de sesgo al probar el impacto de la hora de acostarse en comparación con el tratamiento matutino (24).

El control completo de la PA durante 24 horas debe tener como objetivo el uso de medicamentos antihipertensivos de acción prolongada fácilmente disponibles como monoterapia o combinaciones administradas en una dosis única por la mañana.

Los resultados obtenidos mediante la investigación pueden ser resumidos en las siguientes aristas (24):

Es razonable recomendar que un objetivo clave del tratamiento para reducir la PA sea lograr un control completo de la PA durante 24 horas mediante el uso de medicamentos antihipertensivos de acción prolongada.

La evidencia actual sobre el impacto comparativo de la hora de acostarse versus otros horarios de dosificación de fármacos antihipertensivos en el perfil de PA de 24 horas y en la morbilidad y mortalidad cardiovascular está limitada por el diseño insuficiente o el rigor de los estudios disponibles. Los estudios disponibles tienen limitaciones metodológicas y, por lo tanto, persiste la incertidumbre acerca de si existe un valor agregado o un daño de la administración de fármacos antihipertensivos a la hora de acostarse versus la mañana. Hasta la fecha, la mayoría de los datos que favorecen la dosificación a la hora de acostarse se derivaron de un solo grupo de investigación y están sujetos a una amplia controversia.

En la actualidad, la dosificación del fármaco a la hora de acostarse no debe recomendarse de forma rutinaria en la práctica clínica. Esta recomendación tiene en cuenta los beneficios no probados, así como los posibles efectos nocivos, como el riesgo de una caída excesiva de la PA durante el sueño o un empeoramiento del control de la PA durante el día.

Hasta que se disponga de datos de alta calidad, el tratamiento de la hipertensión en la práctica clínica debe seguir los protocolos utilizados en la gran mayoría de los ensayos de hipertensión con resultados a largo plazo. Por lo tanto, el tratamiento de la hipertensión debe basarse en agentes de acción prolongada en monoterapia o en combinaciones administradas en una dosis única por la mañana, con el objetivo de lograr un control óptimo y constante de la PA.

Se necesitan estudios prospectivos de resultados aleatorizados con un diseño apropiado y poder suficiente para llegar a conclusiones sólidas y guiar la práctica clínica. Tres estudios de resultados relevantes están en curso, y se espera que sus resultados arrojen luz sobre el impacto de la dosificación del fármaco a la hora de acostarse versus la mañana en el resultado. Una vez que estos resultados estén disponibles, se puede dar un consejo más definitivo.

Los estudios en curso pueden confirmar o excluir un beneficio o daño considerable de la dosificación de fármacos antihipertensivos a la hora de acostarse. Cualquiera que sea el resultado de estos estudios, quedarán dudas sobre si para pacientes seleccionados con hipertensión nocturna confirmada y enfermedad concomitante (p. ej., enfermedad cardiovascular, ERC, AOS o diabetes), podría haber un beneficio

al adaptar el tratamiento para controlar la PA nocturna, pero será necesario investigación exhaustiva.

Otro grupo de investigadores de Polonia evaluó a 88 pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. 34 Los pacientes se dividieron en dos grupos: aquellos cuyos medicamentos para la PA se administraron solo por la mañana (n=43) y aquellos cuyos antihipertensivos se administraron por la noche (n=45). Hubo una presión de perfusión media significativamente más baja y una mayor pérdida del campo visual en los pacientes cuyos medicamentos se administraron a la hora de acostarse.

Los autores concluyeron que la administración nocturna de antihipertensivos puede causar caídas de presión significativas durante la noche que pueden provocar cambios degenerativos en el nervio óptico de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Los hallazgos de estos estudios en oftalmología sugieren que las reducciones excesivas de la PA nocturnas pueden tener efectos adversos significativos en pacientes con ciertas condiciones visuales (25).

Es importante resaltar que en la actualidad, el ensayo Canadian BedMed, está evaluando si la administración de antihipertensivos a la hora de acostarse reduce los principales eventos cardiovasculares adversos en comparación con el uso matutino convencional, y el ensayo asociado BedMed-frail, que incluye varios resultados de seguridad secundarios de relevancia para una población anciana frágil, continúan evaluando en tiempos prolongados el horario eficaz para el tratamiento con antihipertensivos (28).

#### 4.3 Resultados con base en el objetivo C: Describir los factores que desencadenan resultados negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento con medicamentos antihipertensivos.

La HTA es un problema grave de salud pública mundial (11). El desarrollo de la HTA es multicausal, debido a que podría influir la carga genética, la raza y el sexo, hasta el padecimiento de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus y dislipidemia, e inclusive factores comportamentales como el consumo de alcohol, tabaco y sedentarismo (11).

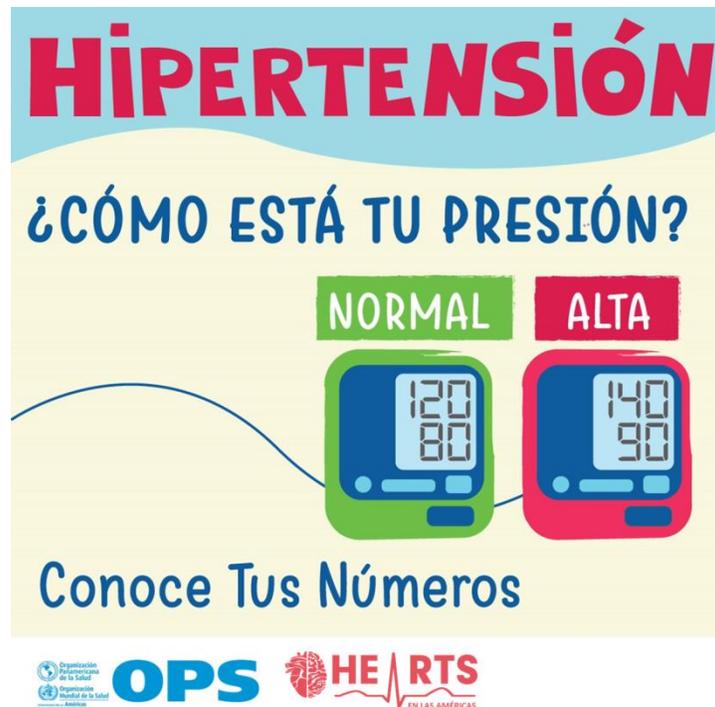


Figura 7. Hipertensión arterial (OMS). Fuente: Organización Mundial de la Salud (11).

Dentro de los factores que desencadenan resultados negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento antihipertensivo se encuentra la existencia de dificultades que presentan los pacientes con la adherencia a los tratamientos (17).

El objetivo más importante del tratamiento farmacológico antihipertensivo es reducir la morbilidad y mortalidad renal y cardiovascular mediante la reducción de la presión arterial (PA). Para lograr este objetivo, se debe alentar a los pacientes a adherirse a las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico prescritas (12).

Una proporción considerable de eventos cardiovasculares como angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal, ataques isquémicos cerebrales transitorios y accidentes cerebrovasculares, mortalidad prematura y discapacidad, obstáculos relacionados con el sistema de salud, con los prestadores de servicios de salud y el aumento del costo de la hospitalización podría atribuirse a la mala adherencia a los medicamentos antihipertensivos y la PA persistentemente elevada (12) (17).

Las diferentes investigaciones según manifiestan Pomares, Vázquez y Ruiz, muestran resultados poco alentadores sobre pacientes que no cumplen con los tratamientos médicos farmacológicos del 40%, y entre el 60 y 90% de tratamientos no farmacológicos relacionados con medidas dietéticas, como la práctica de ejercicios (14).

La adherencia al cumplimiento terapéutico radica en el acato de las indicaciones médicas, relacionadas principalmente a la toma de medicamento, horarios estimados, dietas, percepción de la enfermedad y cambios en el estilo de vida, todos

estos hábitos permitirán al paciente mejorar las condiciones de la enfermedad para optimizar su situación clínica tanto sintomática como psicológica (14).

En este sentido, se deduce que el estrés laboral, la edad, sexo, nivel de estudio (Ver figura 8) se haya estrechamente relacionado al problema de no adherencia; la manera que incide el estrés en ocasiones debido a la carga de trabajo o el ambiente en el que se desempeña la persona, la edad por su relación en cuanto a las personas mayores olvidan su medicación, el hecho de que el sexo femenino es el más afectado después de los 40 años y el nivel de estudio guardan relación, ya que se estima que este grupo de personas no tienen un conocimiento de su enfermedad y consecuencias adyacentes fomentando la participación proactiva entre todas las partes involucradas (14).

Además, es posible que un paciente tenga otros problemas de salud como la obesidad, una alimentación con alto contenido de sodio o problemas socioeconómicos, que aumentan la susceptibilidad a la hipertensión dificultan el control médico a largo plazo (14).

Variables		Frecuencia	%
Edad (años)	20-40	2	7,4
	41-60	11	40,7
	+de 60	14	51,9
Sexo	Masculino	10	37,0
	Femenino	17	63,0
Ocupación	Ama de casa	4	14,8
	Jubilado	6	22,2
	Obrero	5	18,5
	Profesional	12	44,4
Escolaridad	Menor de 12 grado	10	37,0
	Mayor de 12 grado	17	63,0
Tiempo de evolución de la enfermedad	Menor de 5 años	9	33,3
	De 6.ª a 10 años	7	25,9
	+ de 10 años	11	40,7

**Figura 8. Caracterización general de pacientes según variables sociodemográficas y tiempo de evolución de la enfermedad. Fuente: Pomares et. al. (2017) (14).**

En un estudio desarrollado en Cuba, específicamente en Villa Clara, por los autores Jiménez, et. al. (2017) se evaluó la frecuencia de la adherencia al tratamiento de hipertensión, evidenciando que el 58,8% de los pacientes no adquieren el tratamiento prescrito, el 71,6% de los mismos señalaron haberla olvidado, seguido del 58,3% que no respetaron los horarios establecidos para la ingesta del medicamento (15).

Referente al horario como habitualidad de consumo de antihipertensivos, muchos de los comportamientos diarios son habituales, ocurren automáticamente en respuesta a señales contextuales aprendidas y con una necesidad mínima de recursos cognitivos y de autorregulación. La fuerza del hábito conductual predice la

adherencia a las acciones, incluso a los medicamentos. La hora del día (mañana o tarde) puede influir en la adherencia y la fuerza del hábito en la medida en que la estabilidad de los contextos/rutinas varía a lo largo del día.

Otro estudio llevado a cabo en EE. UU específicamente en Iowa, por los autores Phillips et. al, 2021, se estableció como objetivo evaluar si los pacientes son más adherentes a las dosis de medicación matutinas que vespertinas y si las dosis matutinas muestran evidencia de una mayor fuerza del hábito que las dosis vespertinas, los datos respaldaron la hipótesis de que los pacientes perderían menos píldoras de la mañana que de la noche por los que estos tendrían un mejor resultado en su farmacoterapia. Sin embargo, en contra de la hipótesis, la variabilidad en el momento de la dosis (un indicador de la fuerza del hábito) no fue significativamente diferente para las píldoras de la mañana y las de la noche (22).

Como conclusión, los autores establecieron que los hallazgos sugieren que la adherencia a la medicación puede ser mayor por la mañana que por la noche. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluar el papel de la acción habitual en esta mayor adherencia. Además, la investigación futura debería evaluar la validez de la consistencia del tiempo conductual como un indicador de la fuerza del hábito (22).

Sin embargo, con base en la selección del momento más adecuado del tratamiento (según la fase del ritmo circadiano relevante, que puede tener un impacto significativo en la farmacocinética y la farmacodinamia) no debe basarse

únicamente en el enfoque tradicional de conseguir adherencia y alta adherencia del paciente para optimizar los efectos del tratamiento y la seguridad del perfil de la medicación. Dado que las diferencias en los horarios de sueño/vigilia de los sujetos y las diferencias resultantes en las fases del ritmo circadiano afectan a la respuesta al tratamiento, hay que poner énfasis en el "tiempo biológico" (16).

Las diferencias de la farmacodinamia a lo largo del tratamiento se deben a los cambios en la farmacocinética de los fármacos a lo largo del tiempo, así como a los cambios en los ritmos plasmáticos, las fracciones de tejido libre, los procesos metabólicos y excretores y las propiedades de los fármacos (13).

Otro factor que puede influir en la falta de adherencia son los eventos adversos (EA). En un estudio realizado del 1 de mayo al 30 de junio de 2017 en la clínica ambulatoria del Hospital Integral Especializado de la Universidad de Gondar (UOGCSH) en la ciudad de Gondar (12) se llevó a cabo una regresión logística binaria para determinar la importancia de la asociación entre los efectos adversos y la adherencia a los medicamentos antihipertensivos (12).

Se realizó un estudio transversal de base institucional mediante la aplicación de un cuestionario a pacientes hipertensos que acudían para seguimiento en el ambulatorio de la UOGCSH. El nivel de adherencia a los medicamentos antihipertensivos se utilizó como medida de resultado (12).

En el análisis final del estudio mencionado anteriormente se incluyeron un total de 249 pacientes con una edad media de 56,51 años y una mayoría femenina

(53%). Se identificaron como predictores de mala adherencia las siguientes variables:

Cansancio [ORA (IC 95%): 3,802 (1,723-8,391),  $p = 0,001$ ], dolor muscular [ORA (IC 95%): 5,199 (1,407-19,214),  $p = 0,013$ ], falta de sueño [ORA (IC 95%): 4,891 (1,578-15,1) 60),  $p = 0,006$ ] y, creer que los síntomas fueron causados por medicamentos antihipertensivos [ORA (IC 95%): 3,249 (1,248-8,456),  $p = 0,016$  ] .  
(12)

La mayoría de los pacientes no saben si sus síntomas se debieron a sus medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, los pacientes que pensaron que sus síntomas se debían a que los medicamentos antihipertensivos que estaban tomando tienden a no adherirse (12).

Por otro lado, los pacientes hipertensos que informan una adherencia estricta a la terapia con medicamentos prescritos han logrado PA sistólica y diastólica significativamente más bajas que aquellos que admiten incluso un lapso ocasional en la toma de sus medicamentos antihipertensivos. Además, un mayor nivel de adherencia a los agentes antihipertensivos ( $\geq 80\%$ ) proporciona una ganancia económica neta al disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la hipertensión (12).

## 6. CONCLUSIÓN

Ante los objetivos trazados se puede concluir lo siguiente:

- Se evidenció que sólo dos estudios aleatorizados completos compararon los resultados cardiovasculares con la dosificación matutina y nocturna de medicamentos antihipertensivos: el estudio MAPEC y el posterior estudio más amplio del mismo grupo de investigación, el Hygia Chronotherapy Trial. Ambos estudios informaron una reducción de todos los eventos cardiovasculares importantes con el tratamiento a la hora de acostarse en comparación con el tratamiento matutino. Sin embargo, ninguna de las guías actuales internacionales para el manejo y tratamiento de la HTA recomiendan de forma generalizada la administración de la medicación antihipertensiva por la noche.
- El tratamiento de hipertensión con dosis única en la mañana con el objetivo de lograr un control óptimo y constante de la PA, se configura como una opción con respaldo científico. Actualmente existen estudios, que para los años siguientes pueden mostrar resultados que permitan conclusiones sólidas respecto a la toma de hipertensivos en horario matutino o vespertino.
- Uno de los factores que desencadenan resultados negativos en la eficacia y seguridad del tratamiento antihipertensivo es la falta de adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial. Esta, es crucial para controlar

eficazmente la enfermedad y prevenir complicaciones graves. Si bien existen varios factores que pueden influir en la adherencia, como el costo de los medicamentos, los efectos secundarios y la educación del paciente, el horario también puede desempeñar un papel importante. En este sentido, el horario puede referirse tanto al momento del día en que se toman los medicamentos como a la frecuencia con la que se deben tomarse, estos inciden de manera directa y significativa en el tratamiento y las complicaciones generadas por la no adherencia del mismo. Además, en el futuro se deben realizar estudios con diseños de estudios prospectivos para ayudar a comprender mejor la asociación entre los efectos adversos y la no adherencia.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. En: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1992;418-427.
2. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Calvo C. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis. *Chronobiol Int*. 2012;19:461-481. Available on: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2010.510230>
3. Lemmer B. Cardiovascular chronobiology and chronopharmacology. En: Touitou Y, Haus E, eds. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1992;418-427.
4. Luo, Y., Ren, L., Jiang, M., & Chu, Y. (2019). Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis. *Reviews in cardiovascular medicine*, 20(2), 91–98. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2019.02.31814>
5. Bowles, N. P., Thosar, S. S., Herzig, M. X., & Shea, S. A. (2018). Chronotherapy for hypertension. *Current Hypertension Reports*, 20(11), 97. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4>
6. Ramón C. Hermida, Diana E Ayala, Artemio Mojon & José R. Fernández influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the mapec study. *Revista de investigación del ritmo biológico y*

médico Volumen 27- Número 8. Available on:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2010.510230>

7. Patel PV, Wong JL y Arora R. El aumento de la presión arterial por la mañana: implicaciones terapéuticas. *J Clin hipertensos (Greenwich)* 10: 140–145.
8. Resolución 1403 de 2007. Diario Oficial de la República de Colombia. Santa Fe de Bogotá, D.C., 14 de mayo de 2016.
9. Decreto 780 de 2005. Diario Oficial de la República de Colombia. Santa Fe de Bogotá, D.C., 6 de mayo de 2016.
10. PRISMA [Internet]. Prisma-statement.org. [citado el 21 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
11. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo: Día mundial de la salud. [Internet]. Ginebra, Suiza. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf)
12. Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Abebe, T., Tefera, Y. G., & Abegaz, T. M. (2019). Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clinical Hypertension*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s40885-018-0104-6>

13. Chen X, Li L, Zhou T, Li Z. Prevalence of Hypertension in Rural Areas of China: A Meta-Analysis of Published Studies. PLoS One. 2014 Dec 18;9(12):e115462. doi: 10.1371/journal.pone.0115462.
14. Pomares A, Vázquez M, Ruiz E. Adherencia terapéutica en pacientes con HTA arterial. Rev. Finlay. 2017. Junio; 7(2). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/476/1574>.
15. Jiménez L, Siverio D, Chala J, Brito Y y Armada Z. Factores relacionados con la no adherencia al tratamiento farmacológico en hipertensos del Policlínico XX Aniversario. Diseño de un programa educativo. CorSalud. 2017 enero. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702017000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702017000100002)
16. Garcés Ortega, Juan Pablo; Quillupangui Ramón, Stefany Mara; Delgado Astudillo, Erika Paola; Sarmiento Ávila, Stefany Alexandra; Samaniego Vásquez, Ximena Soledad; García Solórzano, Gabriela Andrea; Zapata Aponte, Cinthia Priscila; Chuqui Rogel, Sandra Elizabeth; Pai Riera, Diego Patricio; Peralta Sumba, Diana Estefanía; Pai Panam, Juan Carlos. Adherencia al tratamiento de la hipertensión arterial en adultos mayores Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 15, núm. 5, 2020 Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170269717010>
17. Patel, P. (2017, 8 junio). Mejor control de la presión arterial para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares: Proyecto de Prevención y Tratamiento Estandarizado de la Hipertensión Arterial \*

Traducción oficial al español efectuada por la Organización Panamericana de la Salud a partir del artículo original publicado en el Journal of Clinical Hypertension, con autorización de John Wiley and Sons. En caso de discrepancia prevalecerá la versión original (en inglés). <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2017.v41/1/es/#>

18. Ramón C Hermida, Juan J Crespo, Manuel Domínguez-Sardiña, Alfonso Otero, Ana Moyá, María T Ríos, Elvira Sineiro, María C Castiñeira, Pedro A Callejas, Lorenzo Pousa, José L Salgado, Carmen Durán, Juan J Sánchez, José R Fernández, Artemio Mojón, Diana E Ayala. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal, Volume 41, Issue 48, 21 December 2020, Pages 4565–4576, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
19. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD004184. DOI: 10.1002/14651858.CD004184.pub2.
20. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Articles. Volume 397, Issue 10285, p1625-1636, may 01, 2021. Available on: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00590-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00590-0/fulltext#%20).

21. Prof. Isla S. Mackenzie, PhD.Dra. Amy Rogers, Prof. Neil R Poulter, FMedSci, Prof. Bryan Williams, FMedSci, Profesor Morris J Brown, Profesor David J. Webb, Doctor en Ciencias, et al. Resultados cardiovasculares en adultos con hipertensión con dosis vespertinas versus matutinas de antihipertensivos habituales en el Reino Unido (estudio TIME): un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, con criterio de valoración ciego. 2022. ARTÍCULOS | VOLUMEN 400, NÚMERO 10361, P1417-1425. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)01786-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)01786-X/fulltext)
22. Phillips LA, Quemaduras E, Ieventhal h. Diferencias en la hora del día en la fuerza del hábito relacionado con el tratamiento y la adherencia. Ann Behav Med. 2021; 55: 280-285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542355/>
23. Neil R Poulter, Christos Savopoulos, Aisha Anjum, Martha Apostolopoulou, Neil Chapman, Mary Cross, Emanuela Falaschetti, Spiros Fotiadis, Rebecca M James, Ilias Kanellos, Matyas Szigeti, Simon Thom, Peter Sever, David Thompson, Apostolos I Hatzitolios. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. Randomized Controlled Trial Hypertension. 2018 Oct;72(4):870-873. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354703/>
24. Jorge Stergiou, Mattias Brunström, Tomas MacDonald, Konstantinos G Kyriakoulis, Michael Bursztyn, Nadia Khan, Jorge Bakris, Anastasio Kollias,

Ariadni Menti, Pablo Muntner, marcelo orias, Neil Poller, Daichi Shimbo, bryan williams, Abiodun Moshood Adeoye, Albertino Damasceno, Lyudmila Korostovtseva, yan li, Isabel Muxfeldt dieciséis, yuqing zhang, Giuseppe Mancía, Reinhold Kreutz, Maciej Tomaszewski. Dosis de medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse: revisión sistemática y declaración de consenso: documento de posición de la Sociedad Internacional de Hipertensión respaldado por la Liga Mundial de Hipertensión y la Sociedad Europea de Hipertensión. J hipertensos. 1 de octubre de 2022; 40 (10): 1847-1858. doi: 10.1097/HJH.0000000000003240. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983870/>

25. Krasinska B , Karolczak-Kulesza M , Krasinski Z , et al. Efectos del tiempo de administración de fármacos antihipertensivos sobre el estadio de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes con hipertensión arterial. Prensa de Sangre. 2012; 21: 240 - 248. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08037051.2012.666423>.

26. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. Un ensayo de 2 estrategias para reducir la presión arterial nocturna en negros con enfermedad renal crónica . Hipertensión. 2013; 61: 82 – 88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23172931/>

27. Carter, BL, Chrischilles EA, Rosenthal G, et al. Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 February ; 16(2): 115–121. doi:10.1111/jch.12238.

28. Guarnición SR Kolber MR, et al. Uso de antihipertensivos para la reducción del riesgo cardiovascular (BedMed) a la hora de acostarse versus por la mañana: protocolo para un ensayo pragmático de punto final prospectivo, aleatorizado, abierto y ciego. *Abierto BMJ*. 2022; 12 e059711. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210352/>
29. Gálvez, J. y Cabrera, Z. Eficacia del tratamiento del régimen terapéutico noche en comparación con el tratamiento del régimen terapéutico día en el control de la hipertensión arterial en pacientes adultos con enfermedad renal crónica. Universidad Norbert Wiener. 2018. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/1951/ESP%20ECIALIDAD%20-%20Cabrera%20And%c3%ada%2c%20Zoila.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Suarez, C. Cronoterapia y Enfermedad Cardiovascular en el hipertenso. Sociedad Interamericana de Cardiología. 2019. Disponible en: <https://www.siacardio.com/consejos/investigacion-basica/editoriales-investigacion-basica/cronoterapia-y-enfermedad-cardiovascular-en-el-hipertenso/>
31. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. Hypertension. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline

for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Jr.Hypertension*. 2018 Jun; 71(6):e13-e115. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133356/>