

PREGUNTA CLÍNICA N°34

¿ EN LOS PACIENTES ADULTOS HIPERTENSOS LA ADMINISTRACIÓN VESPERTINA DE ANTIHIPERTENSIVOS FRENTE A LA PRIMERA HORA DE LA MAÑANA ES MÁS EFICAZ EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y DESCENSO DE CIFRAS DE PA Y MEJOR TOLERADA QUE LA ADMINISTRACIÓN HABITUAL A LA MAÑANA?

Fecha de edición: Octubre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Adultos hipertensos en tratamiento farmacológico
Intervención	Administración a la mañana del antihipertensivo
Comparación	Administración nocturna
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular Cifras de PA medidas mediante MAPA
Tipo de estudio	RS de ECA;ECA

2. Introducción.

La GPC previa no abordaba esta cuestión. Sabemos que la PA sigue un ritmo circadiano con valores más bajos en el período de reposo nocturno.

La ausencia de descenso de la PA nocturna, fenómeno “non-Dipper” se asocia con aumento del riesgo vascular, y de la morbilidad cardiovascular¹

Se especula con que la administración vespertina de los fármacos antihipertensivos puedan revertir este fenómeno y disminuir la morbilidad cardiovascular

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
Canadiense 2012 ²	No trata esta cuestión		
NICE 2011 ³	No trata esta cuestión		

Resumen GPC Base: cuestión no abordada

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X	

Conclusión: la pregunta no está contestada por lo que debe abordarse como una búsqueda sistemática

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	X

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	Revisiones sistemáticas e ECA con variables de resultado de morbilidad y descenso de cifras de PA
Período de búsqueda	Sin límite
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver anexo

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaecbe R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: *Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada*. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

1. Tabla resumen de los nuevos estudios publicados desde el 2008.

Autor, año	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones, comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio	Variables de resultado	Conclusiones	Calidad Comentarios

2. GRADE Evidence Profile

Author(s): Ping Zhao, Ping Xu, Chaomin Wan, Zhengrong Wang

Date: 2012-11-13

Question: evening versus morning dosing regimen for hypertension [Data only. When citing this record quote "Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 4".]

Settings:

Bibliography: Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension [Data only. When citing this record quote "Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 4".]. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Tabla comparación en monoterapia

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia	
							N° de pacientes		Magnitud del efecto				
N° de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo experimental	Grupo control	RR (95% CI)	Absoluta por 1000			
PAS media de 24 h- β-blockers													
1	ECA	Si ¹	No ²	No	Si ³	Si ⁴	41	41	-	MD 1.4 superior (3.6 inferior a 6.4 superior)		BAJA	Importante
PAS media de 24 h- α-blockers													
1	ECA	Si ¹	No ²	No	Si ³	Si ⁴	19	20	-	MD 5.1 inferior (8.43 a 1.77 inferior)		BAJA	Importante
PAS media de 24 h- ACEIs													
5	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	138	139	-	MD 0.93 inferior (3.11 inferior a 1.24)		BAJA	Importante
PAS media de 24 h- ARBs													
6	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	297	335	-	MD 0.87 inferior (2.12 inferior a 0.38 superior)		BAJA	Importante
PAS media de 24 h- CCBs													
7	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	480	471	-	MD 1.64 inferior (3.39 inferior a 0.12)			Importante

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta N° 34

										superior)	BAJA	
PAS media de 24 h- Diuretics												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	Si ³	Si ⁴	84	87	-	MD 6.22 inferior (9.34 a 3.1 inferior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- β-blockers												
1	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	44	44	-	SMD 1.1 superior (2.27 inferior a 4.47 superior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- α-blockers												
1	ECA					none	19	20	-	SMD 2.7 inferior (5.17 a 0.23 inferior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- ACEIs												
5	ECA	Si ¹	no ²	No	No	Si ⁴	138	139	-	SMD 1.56 inferior (3.18 inferior a 0.06 superior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- ARBs												
6	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	297	335	-	SMD 0.72 inferior (1.86 inferior a 0.43 superior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- CCBs												
7	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	480	471	-	SMD 0.61 inferior (1.58 inferior a 0.35 superior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAD media de 24 h- Diuretics												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	Si ³	Si ⁴	84	87	-	SMD 5.6 inferior (6.82 a 4.38 inferior)	↑↑↑↑ BAJA	Importante
PAS media diurna- β-blockers												
1	ECA	Si ¹	No ²	No	Si ³	Si ⁴	41	41	-	MD 1.5 superior	↑↑↑↑	Importante

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta N° 34

										(2.15 inferior a 5.15 superior)	BAJA	
PAS media diurna- CCBs												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	No	Si ⁴	155	154	-	MD 2.68 inferior (4.46 a 0.89 inferior)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante
PAD media diurna- β-blockers												
1	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	41	41	-	MD 0.4 superior (2.09 inferior a 2.89 superior)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante
PAD media diurna- CCBs												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	155	154	-	MD 1.87 inferior (4.32 inferior a 0.58 superior)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante
Efectos adversos globales												
5	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	66/352 (18.8%)	76/350 (21.7%)	RR 0.78 (0.37 a 1.65)	48 menos por 1000 (de 137 menos a 141 más)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante
								6.7%		15 menos por 1000 (de 42 menos a 44 más)		
Efectos adversos globales- ACEIs												
1	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	2/60 (3.3%)	4/60 (6.7%)	RR 0.5 (0.1 a 2.63)	33 menos por 1000 (de 60 menos a 109 más)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante
								6.7%		34 menos por 1000 (de 60 menos a 109 más)		
Efectos adversos globales- CCBs												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	56/204 (27.5%)	67/199 (33.7%)	RR 0.52 (0.11	162 menos por 1000 (de 300 menos a 502 más)	↑ ↑ ↑ ↑ BAJA	Importante

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta N° 34

								33.3%	a 2.49)	160 menos por 1000 (de 296 menos a 496 más)		
Efectos adversos globales- Diuretics												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	8/88 (9.1%)	5/91 (5.5%)	RR 1.66 (0.56 a 4.9)	36 más por 1000 (de 24 menos a 214 más)	 BAJA	Importante
								5.8%		38 más por 1000 (de 26 menos a 226 más)		
Abandonos por efectos adversos												
6	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	12/523 (2.3%)	23/519 (4.4%)	RR 0.53 (0.26 a 1.07)	21 menos per 1000 (de 33 menos a 3 más)	 BAJA	Importante
								4.4%		21 menos per 1000 (de 33 menos a 3 más)		
Abandonos por efectos adversos - ACEIs												
1	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	1/60 (1.7%)	1/60 (1.7%)	RR 1 (0.06 a 15.62)	0 menos por 1000 (de 16 menos a 244 más)	 BAJA	Importante
								1.7%		0 menos por 1000 (de 16 menos a 249 más)		
Abandonos por efectos adversos - ARBs												
2	ECA	Si ¹	No ²	No	No ³	Si ⁴	2/185 (1.1%)	7/190 (3.7%)	RR 0.3 (0.06 a 1.41)	26 menos por 1000 (de 35 menos a 15 más)	 BAJA	Importante
								3.8%		27 menos por 1000 (de 36 menos a 16 más)		
Abandonos por efectos adversos - CCBs												

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta N° 34

3	ECA	Sí ¹	No ²	No	No ³	Sí ⁴	9/278 (3.2%)	15/269 (5.6%)	RR 0.59 (0.26 a 1.33)	23 menos por 1000 (de 41 menos a 18 más)	 BAJA	Importante
								6.2%		25 menos por 1000 (de 46 menos a 20 más)		

2.1: Sesgos en el diseño de los ECA incluidos (Aleatorización, ejecución y enmascaramiento) 2: Existe heterogeneidad pero se explica por el análisis de grupo farmacológico: 3: El IC incluye el límite de la mínima diferencia significativa a favor o en contra: o ambas 4: Sesgo de publicación

3. Comparación en terapia combinada

4. **Author(s):** Hermida, R. Ayala, DE; Mojón, A Fernández, J
Date: 2010
Question: evening versus morning dosing regimen for hypertension
Settings:
Bibliography: Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiology international. Sep 2010;27(8):1629-1651

5.

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							N° de pacientes		Magnitud del efecto			
N° de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otros	Grupo experimental	Grupo control	RR (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace 1: Mortalidad total												
1 5,6 años	EC A	Sí ¹	No	No	Sí ²	SI	1092	1109	NO FIGUR A	16	 Baja	Crítica
Desenlace 2: MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR												

Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial. Pregunta N° 34

1	EC A	SI ¹	No	No	SI ²	SI	1092	1109	0,39 0,29- 0,51	119	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Baja	Crítica
Desenlace: ACV												
1	EC A	SI ¹	No	No	SI ²	SI	1092	1109	NO FIGUR A	17	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Baja	Crítica
Desenlace2: MORTALIDAD CARDIOVASCULAR												
1	EC A	SI	No	No	SI ²	SI	1092	1109	NO FIGUR A	25	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Baja	Crítica

6.¹ Estudio abierta no enmascarado, OSA no descrita. ¿Intención de tratar?? ² Pocos eventos. ³ Único ensayo en un solo centro

1. Resumen de la evidencia.

La calidad global de la evidencia es baja para todas las variables consideradas.

La búsqueda nos ha proporcionado una RS Cochrane que sólo analiza los datos de la comparación de la administración de un único antipertensivo por la mañana frente a su administración por la noche.

La RS tiene como objetivo evaluar la cronoterapia en resultados de morbimortalidad cardiovascular como variable principal. Las cifras de PA también las considera pero como variables secundarias. La RS está muy bien realizada y no localiza ECA con resultados en morbimortalidad por lo que los resultados que presenta son en cifras de PA medidas mediante MAPA. La RS se basa en 21 ECA, once del mismo grupo investigador, que incluyen 1993 pacientes tratados con los principales grupos de antihipertensivos: antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, ARA 2, alfabloqueantes y diuréticos.

Los ECA incluidos tienen bastantes sesgos en su diseño (aleatorización, sesgo de notificación) y la RS detecta sesgo de publicación.

La administración nocturna presenta un mayor descenso de la PAS de 24 h 1,71 mmHg y 1,38 de la PAD pero existe heterogeneidad en los resultados justificada por el grupo farmacológico. Al realizar el análisis de subgrupos por familia de antipertensivos sólo los diuréticos y alfabloqueantes presentan diferencias favorables a la administración nocturna.

Se ha localizado un ECA posterior^{4,5} que es el único publicado hasta ahora con resultados de morbimortalidad. Este estudio está realizado sobre una población de pacientes remitida desde atención primaria a una unidad hospitalaria para la realización de MAPA por dos motivos: hipertensión resistente o sospecha de hipertensión de bata blanca.

De los 2848 pacientes remitidos 524 eran normotensos y 2324 hipertensos de acuerdo a la MAPA.^{4,5}

Los pacientes se aleatorizan a una intervención que consiste:

[En aquellos con HTA resistente primero fueron aleatorizados a sustituir uno de los antihipertensivos por los fármacos previstos en el estudio (Antihipertensivos de primera línea ARA 2 (valsartan, telmisartan y olmesartan), IECA (ramipril, espirapril), calcioantagonistas (amlodipino y nifedipino), betabloqueantes (nebolol) y diuréticos (torasemida) o a cambiar alguno de los fármacos de su tratamiento a la toma nocturna.

Posteriormente el médico añadía tratamientos adicionales según las cifras de la PA de la MAPA cada tres meses. Como segunda línea se usó 25 mg de hidroclorotiazida o un antagonista del calcio dihidropiridínico. La tercera línea consistía en añadir un alfabloqueante (doxazosina).

[En aquellos pacientes sin tratamiento se inició tratamiento en monoterapia aleatorizando a la rama matutina o nocturna y estratificando por grupo antihipertensivo, añadiendo fármacos adicionales si no se controlaba la PA.

El ensayo no describe la aleatorización y sólo es enmascarado para la evaluación de resultados

Al final del estudio en el grupo aleatorizado a la toma a la noche 502 (46,8%) pacientes tomaban toda su medicación a la noche y el resto lo dividía entre mañana y noche.

No existen diferencias en el número de fármacos entre el grupo experimental y control ni tampoco en la utilización de grupos farmacológicos

Los pacientes aleatorizados al tratamiento por la noche presentaron con menor frecuencia fenómeno no Dipper (34,4 % frente al 62%) y presentaron mayor descenso de la PA nocturna.

Se contabilizaron 255 eventos cardiovasculares en total (40 muertes, 35 IAM, 43 anginas de pecho, 26

revascularizaciones coronarias, 31 ACV, 41 insuficiencias cardíacas, 17 casos de obstrucción aortoílica y , 22 trombosis de la arteriales de la retina) El grupo de administración nocturna presentó una reducción del 60 % de la morbimortalidad cardiovascular , RR (0,39;IC 95, 0-29- 0,51

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 15: En los pacientes adultos hipertensos la administración vespertina de antihipertensivos frente a la primera hora de la mañana es más eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares y descenso de cifras de PA y mejor tolerada que la administración habitual a la mañana?

Población: Hipertensos
Intervención: cronoterapia
Comparación: poología habitual
Perspectiva: Clínica

C1: Monoterapia
 C2: Terapia combinada

Criterios		Juicio	Detalles del juicio			Evidencia disponible	Información adicional
C A L I D A D	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 C2	<i>Desenlaces:</i>	C1	C2		Una importante proporción de los ECA pertenecen al mismo grupo investigador La reducción en la morbimortalidad observada en el ECA en hipertensos que reciben > 1 fármaco es de gran magnitud. Nuestra confianza en esas resultados disminuye porque los evenas globales son inferiores a 300 y porque nos gustaría observar esas resultados por otros grupos de investigación ⁸
			1. Cifras de PA	B	B		
		2. Mortalidad Total	-	B			
		3. Mortbimoortalidad CV	-	B			
		4. ACV	-	-			
		5. Mortalidad CV	-	-			
		A: Alta, Mo: Mod erada, B: Baja, MB: Muy Baja					

Pregunta N° 15: En los pacientes adultos hipertensos la administración vespertina de antihipertensivos frente a la primera hora de la mañana es más eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares y descenso de cifras de PA y mejor tolerada que la administración habitual a la mañana?

Población: Hipertensos
Intervención: cronoterapia
Comparación: poología habitual
Perspectiva: Clínica

C1: Monoterapia
 C2: Terapia combinada

B E N E F I C I O S Y R I E S G O S	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	C1	<i>Desenlaces:</i>			
		C2	C1	C2		
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	1.Cifras de PA	P-B	B- I/M	
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	2. Mortalidad total	-	B- I/M	
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	3. Morbimortalidad CV	-	B-I/M	
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	4. ACV	-	B- I/M	
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	5. Mortalidad CV	-	B- I/M	
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos			
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes			
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; B=R:Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados;			
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	B<R: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios			
		B >> R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes	B<<R: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios			

Pregunta N° 15: En los pacientes adultos hipertensos la administración vespertina de antihipertensivos frente a la primera hora de la mañana es más eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares y descenso de cifras de PA y mejor tolerada que la administración habitual a la mañana?

Población: Hipertensos
Intervención: cronoterapia
Comparación: poología habitual
Perspectiva: Clínica

C1: Monoterapia
 C2: Terapia combinada

		onv eni ent es; B= R:L os ben efici os y ries gos / inc onv eni ent es est án equ ilibra do s;			
V A R I A B I L I D A D	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares/(sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	De acuerdo De acuerdo	Salvo casos especiales no parece que la admistración nocturna tenga que suponer un problema

Pregunta N° 15: En los pacientes adultos hipertensos la administración vespertina de antihipertensivos frente a la primera hora de la mañana es más eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares y descenso de cifras de PA y mejor tolerada que la administración habitual a la mañana?

Población: Hipertensos
Intervención: cronoterapia
Comparación: poología habitual
Perspectiva: Clínica

C1: Monoterapia
 C2: Terapia combinada

O P I N I Ó N D E P A C I E N T E S						
R E C U R S O S	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son muy bajos en relación a los beneficios altos en relación a los beneficios	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo De acuerdo		

Pregunta N° 15: En los pacientes adultos hipertensos la administración vespertina de antihipertensivos frente a la primera hora de la mañana es más eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares y descenso de cifras de PA y mejor tolerada que la administración habitual a la mañana?

Población: Hipertensos
Intervención: cronoterapia
Comparación: posología habitual
Perspectiva: Clínica

C1: Monoterapia
C2: Terapia combinada

Redacción de la recomendación:

- El tratamiento en monoterapia puede realizarse tanto en toma nocturna como diurna de acuerdo con las preferencias del paciente.
- En los pacientes en tratamiento con más de un antihipertensivo puede considerarse la administración de uno o más de ellos en toma nocturna

Razonamiento/Justificación de la recomendación: Las limitaciones de la actual evidencia en cuanto a los beneficios de la administración nocturna de antihipertensivos hacen que no pueda realizarse una recomendación más firme en cuanto a su uso.

La cronoterapia ha mostrado una elevada reducción de la mortalidad cardiovascular que es muy superior a la conseguida con cualquier intervención en la población hipertensa. Pero este hallazgo se deriva de un solo ensayo con algunos problemas metodológicos y con un limitado número de eventos. El ensayo sólo es enmascarado para la evaluación de resultados, la aleatorización no está descrita y el algoritmo de tratamiento no está estandarizado lo suficiente

Consideraciones para la implementación: La mayor dificultad para la implementación puede ser la costumbre de profesionales y pacientes en cuanto a la administración matutina de los antihipertensivos

Factibilidad: La intervención es factible porque no implica la utilización de recursos

Evaluación y prioridades de investigación: Serían necesarios nuevos ensayos con algoritmos de tratamiento estandarizados y realizados por diversos grupos de investigación para que la evidencia sobre la cronoterapia fuera generalizable

1

2 Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed* o Ovid**)	(((((("Antihypertensive Agents"[Mesh]) AND "administration and dosage" [Subheading]))) AND (chronotherapy OR bedtime)) AND (cardiovascular disease OR Blood pressure) Filters: Clinical Trial	Hasta junio 2014
Embase** (Ovid)	(((((("Antihypertensive Agents"[Mesh]) (chronotherapy OR bedtime)) AND (cardiovascular disease OR Blood pressure) Filters: Clinical Trial	
Cochrane****(Wiley)	(Bedtime OR Chronotheray) AND Hypertension	
Tripdatabase***	(Bedtime OR Chronotheray) AND Hypertension	
Clinical Evidence	(Bedtime OR Chronotheray) AND Hypertension	
Dynamed	(Bedtime OR Chronotheray) AND Hypertension	

3 Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
1- Zaho 2011	SI
2- Hermida 2011	NO

4

5 Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

6 Anexo IV. Costes.

No aplicable.

7 Anexo V. Bibliografía.

Bibliografía

1. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. Oct 2009;23(10):645-653.
2. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *The Canadian journal of cardiology*. May 2012;28(3):270-287.
3. Excellence NifHaC. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. Disponible en <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127> [Acceso septiembre 2012]. 2011.
4. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiology international*. 2007;24(4):749-775.
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiology international*. Sep 2010;27(8):1629-1651.
6. Sinha AD, Agarwal R. ACP Journal Club. Use of ≥ 1 antihypertensive drug at bedtime reduced CV events more than use of all drugs in the morning in CKD. *Ann Intern Med*. Jun 19 2012;156(12):JC6-8.