

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL
GRADO ACADÉMICO DE LICENCIATURA EN
FARMACIA**

**ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA
CRONOFARMACOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

ZAIDA VANESSA MORA GARITA

TUTOR:

DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SAN JOSÉ, DICIEMBRE, 2018

Agradecimientos

A Dios, que todo lo da y lo quita en su tiempo (Eclesiastés 3:1), que modifica nuestros planes cuando estos nos alejan de Él y que en este proceso me brindó un aprendizaje que fue más allá de lo académico. Gracias Señor por enseñarme lo fuerte que puedo ser en ti.

A mi familia que siempre permanece a mi lado y me brindan su apoyo y confianza. Aunque algunos hayan partido, su amor y legado siempre me acompañarán.

Al doctor Luis Diego Brenes, quién no sólo me brindó amablemente su guía en la elaboración del presente documento, sino que compartió conmigo sus conocimientos y la dedicación que tiene por su carrera y sus pacientes.

A todas las personas que a lo largo de estos años me ayudaron a subir un peldaño de esta escalinata, a veces sin saberlo. Dios les bendiga.

Dedicatoria

Para Mamá, Marce y Bren.

Mujeres excepcionales con quienes la vida me dio el privilegio de compartir lágrimas y sonrisas.

Seres maravillosos que han estado a mi lado en los momentos más difíciles de mi vida y que son autoras de los más felices.

Por quienes vale la pena luchar y seguir adelante, cuyo amor y aliento me acompañaban cada vez que quise desistir.

Por quienes siempre valió y valdrá la pena intentarlo una vez más.... Y hacer siempre lo mejor posible.

Soy parte del mejor equipo. Las amo chicas.

Contenido

Agradecimientos.....	2
Dedicatoria	3
Contenido	4
Índice de abreviaturas.....	9
Resumen	10
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos	15
Objetivo General.....	15
Objetivos específicos	15
Justificación.....	15
Antecedentes	18
CAPTÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	27
Presión arterial.....	27
Concepto.....	27
Mecanismos que regulan la presión arterial	27
Reflejo barorreceptor	29
Factores que modifican la presión arterial.....	30
Medición de la presión arterial	30
Hipertensión arterial.....	32
Concepto.....	33
Epidemiología.....	33
Fisiopatología	33
Clasificación	34
Etiología.....	34
Hipertensión esencial o primaria.....	35
Hipertensión secundaria.....	35
Factores de riesgo	37
Complicaciones de la hipertensión arterial.....	38
Tipos de tratamientos para la hipertensión arterial.....	39
Tratamiento no farmacológico.....	39

Tratamiento farmacológico	41
Medicamentos para la hipertensión arterial	44
Diuréticos.....	45
Tiazidas	48
Diuréticos de asa	49
Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (β - Bloqueadores)	49
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 (α - Bloqueadores).....	50
Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA).....	50
Antagonistas del calcio	51
Inhibidores de Renina.....	52
Antagonistas de receptores de Angiotensina (ARA-II)	52
Cronofarmacología.....	52
Conceptos	54
Reloj biológico.....	54
Vías de conexión.....	54
Osciladores periféricos.....	55
Ritmos biológicos	56
Cronobiología	56
Cronoterapia.....	58
Cronofarmacocinética	59
Cronoestesia.....	60
Cronoergia.....	60
Cronotoxicidad.....	60
Cronostasis	61
<i>Desincronización y enfermedad</i>	61
Desincronización externa.....	63
Desincronización interna.....	63
Parámetros de un ritmo cronofarmacológico	64
Patologías a las que puede aplicarse la cronofarmacoterapia.....	66
Cáncer	67
Diabetes	69
Epilepsia	71

Asma.....	72
Otros	74
Hipertensión.....	75
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	85
Categorías de análisis.....	97
Categoría 1: Cambios en la presión arterial.....	97
Categoría 2: Administración cronoterapéutica	97
Categoría 3: Beneficios del uso de la cronofarmacología	98
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	99
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	116
Conclusiones.....	116
Recomendaciones	117
Referencias	118
Apéndices	129
Apéndice A: Carta de la filóloga	129
Apéndice B: Carta de aprobación del tutor.....	130
Apéndice C: Declaración jurada.....	131
Apéndice D: Solicitud de defensa.....	132

Tablas

Tabla 1: Clasificación de la presión arterial en adultos (edad ≥ 18 años)	34
Tabla 2: Factores causantes de hipertensión arterial secundaria	36
Tabla 3: Modificaciones sugeridas en el estilo de vida para el tratamiento de la hipertensión	40
Tabla 4: Efectos adversos y otras características de los diuréticos	46
Tabla 5: Proceso fisiológico aumentado según la hora del día	66
Tabla 6: Clasificación de los patrones circadianos de la presión arterial	78
Tabla 7: Diferencias de acuerdo con el tiempo de administración en la disminución de la PA usando una combinación de medicamentos	81
Tabla 8: Fuentes de información utilizadas	86
Tabla 9: Cambios en la presión arterial sistólica obtenidos al administrar una dosis de 2.5 mg de imidapril en dos diferentes horarios	113

Figuras

Figura 1: Mortalidad por grupos de causas del aparato circulatorio en Costa Rica durante el año 2012.....	13
Figura 2: Zonas anatómicas de control de la presión sanguínea	28
Figura 3: Estructuras involucradas en el barorreflejo	29
Figura 4: Flujo sanguíneo y ruidos de Korotkoff durante la medición de presión arterial ..	31
Figura 5: Sitios de acción de las principales clases de fármacos antihipertensivos	45
Figura 6: Sitios de acción de los fármacos que interfieren con el sistema renina angiotensina-aldosterona	51
Figura 7: Relación entre los principales componentes del sistema cronobiológico.....	55
Figura 8: Organización circadiana de algunas variables fisiológicas en el ser humano.....	58
Figura 9: Acciones mediante las cuales la melatonina protege a las células del daño oxidativo	62
Figura 10: Manifestaciones de algunas patologías según el ciclo circadiano.....	64
Figura 11: Parámetros característicos de un ritmo cronofarmacológico: modelo teórico del comportamiento de un fármaco al interactuar con un ritmo circadiano.....	65
Figura 12: Relación entre el ciclo circadiano y el ciclo celular	68
Figura 13: Desarrollo de un proceso asmático y su cronofarmacología	73
Figura 14: Patrón circadiano de presión arterial de 24 horas en un paciente con hipertensión no tratada.....	76
Figura 15: Perfil tensional en hipertensos no tratados	79
Figura 16: Efectos a lo largo de 24 h después del tratamiento con doxazosina GITS (4 mg/día), ya sea al despertar o al acostarse, en la presión arterial sistólica (superior) y diastólica (inferior), al ingerir como monoterapia (izquierda) o en combinación con dos otros medicamentos antihipertensivos dosificados en la mañana (derecha) en pacientes con hipertensión esencial de grado 1 o 2 estudiados a las 48 h antes y después de 3 meses de tratamiento.....	106
Figura 17: Variación circadiana de la presión diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse	108
Figura 18: Cambios en la presión sistólica y diastólica posterior a 6 semanas de administración de 5 mg/día de torasemida a la hora de acostarse en pacientes con hipertensión arterial grado 1 y 2.....	110
Figura 19: Patrón circadiano de presión arterial sistólica (arriba) y diastólica (abajo) antes y después del valsartán (160 mg / día) administrado al despertar (izquierda) o a la hora de acostarse (derecha) en pacientes no dipper con hipertensión esencial de grado 1 y 2.....	111
Figura 20: Efecto de 5.0 mg de imidapril en los valores de presión arterial	113

Índice de abreviaturas

A continuación se detallan las siglas más utilizadas en el presente documento:

Am: Antes del mediodía

ACV: Accidentes cerebrovasculares

AMPA: Auto medida de la Presión Arterial

ARA: Bloqueador del receptor de angiotensina

BCC: Bloqueador de los canales de calcio

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

JNC: *Joint National Committee*

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial

MAPEC: Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares

Md: Medio día

Mm Hg: Milímetros de mercurio

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

Pm: Después del mediodía

Resumen

La hipertensión arterial se ha convertido en un problema de salud pública. La cantidad de personas que padecen esta condición aumenta exponencialmente, debido a factores como un estilo de vida sedentario, mala alimentación y la exposición al estrés.

A nivel mundial, aproximadamente 970 millones de personas presentan presión alta y se estima que para el año 2025, 1.56 billones de adultos vivirán con hipertensión. La OMS la clasifica como una de las causas más importantes de muertes prematuras a nivel mundial ya que se estima que causa 7.5 millones de muertes, esto representa el 12.8% del total de estas. Aproximadamente el 70% de las personas que tienen su primer ataque al corazón y cerca del 80% de las que tienen su primer accidente cerebrovascular, poseen presión arterial alta.

La OMS define la hipertensión arterial como un valor de presión sistólica igual o mayor a 140 mm Hg y una diastólica igual o mayor a 90 mm Hg.

La hipertensión arterial puede clasificarse en primaria y secundaria. La primaria posee una etiología fisiopatológica desconocida, no puede ser curada, pero se puede controlar. La secundaria en cambio coincide con una causa específica y existen muchos orígenes potenciales que son situaciones médicas concurrentes o son inducidas endógenamente. Este tipo de hipertensión puede ser curada si se identifica el factor que la ocasiona.

El objetivo de la presente investigación es analizar los efectos farmacológicos reportados en literatura científica sobre tratamiento antihipertensivo al ser administrado mediante pautas cronoterapéuticas, esto se realiza mediante la búsqueda en las principales bases de datos universitarias e instituciones médicas del país para posteriormente seleccionar una cantidad de 26 artículos científicos que corresponden a una antigüedad no mayor a 10 años, a excepción de 6 de ellos, que son incluidos debido a la relevancia de su información para la discusión del tema. Los criterios establecidos para la búsqueda fueron: cronobiología, cronofarmacología e hipertensión arterial.

Los resultados obtenidos fueron que la administración cronoterapéutica de antihipertensivos, esto es a la hora en que el paciente se acuesta por las noches, ejerce un mejor control de la presión arterial y mayor reducción del riesgo cardiovascular que la terapia convencional, en la cual se administran todos los medicamentos en la mañana. Además, constituye la estrategia más beneficiosa y sencilla para cumplir con los objetivos terapéuticos hacia una reducción de la presión arterial durante el sueño y, por ende, reestablecer el patrón cronofarmacológico *dipper*, que es el más beneficioso ya que en pacientes con patrón *no dipper* (el cual representa el mayor porcentaje en los pacientes hipertensos) presentan una mayor afectación de órganos diana, así como una mayor probabilidad de padecer eventos cardíacos.

Por lo que se concluye que la administración de los medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse conlleva a la disminución progresiva de la presión arterial, hecho que disminuye la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares, lo cual aumenta la supervivencia del paciente.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los problemas de salud que más aquejan a la sociedad de hoy día, considerándose incluso un problema de salud pública a nivel mundial. No solo la falta de actividad física, sino también por la alimentación y el grado de estrés al que se ve expuesto el ser humano en la actualidad. Todos estos elementos son un factor de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal. (Carpio, Solera, Salicetti, Hernández y Moncada, 2016, p.31)

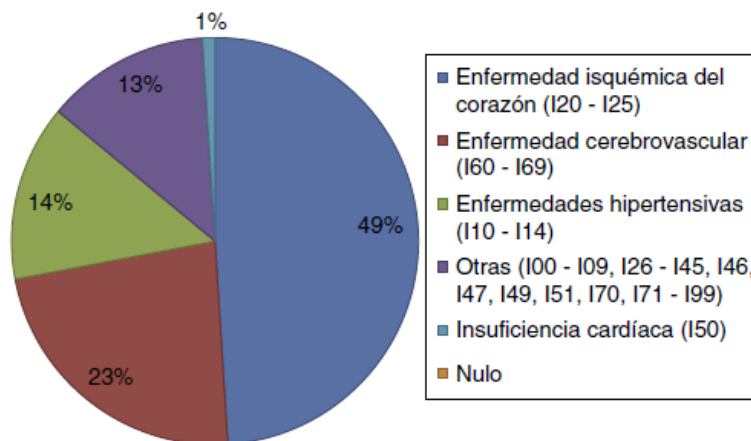
Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en países industrializados. Conforme la población aumenta, la prevalencia de HTA se incrementa, a pesar de la implementación de medidas preventivas. (Flores, Segura, Quesada y Hall, 2005, p. 156)

A nivel mundial, aproximadamente 970 millones de personas presentan presión alta y se estima que para el año 2025, 1.56 billones de adultos vivirán con hipertensión. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasifica como una de las causas más importantes de muertes prematuras a nivel mundial ya que se estima que causa 7.5 millones de muertes, esto representa el 12.8% del total de todas las muertes. Aproximadamente el 70% de las personas que tienen su primer ataque al corazón y cerca del 80% de las que tienen su primer accidente cerebrovascular, poseen presión arterial alta. (Bell, Twiggs y Olin, 2015, pp. 2-3)

En Costa Rica, durante el año 2011 fallecieron 5483 personas por enfermedades del aparato circulatorio, por una tasa de 119 por cada 100000 habitantes, siendo la tasa para el sexo masculino de 128 y la del sexo femenino 109 por cada 100000 habitantes, respectivamente. Dentro del grupo de padecimientos del aparato circulatorio, que constituyen la primera causa de muerte en el país, la hipertensión arterial representa el 14% de ese total de muertes. (Evans, Pérez y Bonilla, 2016, p. 360)

Este dato se ilustra en la figura 1:

Figura 1: Mortalidad por grupos de causas del aparato circulatorio en Costa Rica durante el año 2012



Fuente: Evans, Pérez y Bonilla, 2016, p. 360.

La presión sanguínea elevada aumenta el riesgo de padecer ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares (ACV), insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal. Causa aterosclerosis (endurecimiento y engrosamiento de las arterias), la cual ocasiona una disminución del oxígeno y flujo sanguíneo al corazón provocando dolor en el pecho, insuficiencia cardíaca e incluso un ataque al corazón. (Bell *et al.*, 2015, p. 3)

Estos autores indican, además, que la hipertensión a nivel cerebral hace que los vasos sanguíneos se debiliten y amplifiquen formando aneurismas que al romperse pueden poner en riesgo la vida del paciente. Al igual que en el corazón, puede producirse aterosclerosis en los vasos sanguíneos que suministran sangre y oxígeno al cerebro, lo cual puede desencadenar en un accidente cerebrovascular con consecuencias en el habla, el movimiento y otras actividades simples e incluso es potencialmente mortal. (Bell *et al.*, 2015, p. 3)

La aplicación del concepto de cronofarmacología ha ido en aumento en los últimos años, tomado como base la cronobiología que indica que las funciones bioquímicas, fisiológicas y

conductuales varían rítmicamente respecto al tiempo, haciendo que el organismo presente diferentes fases.

Se han realizado estudios de cómo puede aplicarse este concepto a diferentes grupos terapéuticos, obteniendo resultados positivos para los pacientes como por ejemplo medicamentos para diabéticos, antialérgicos e incluso quimioterapia. Un ejemplo de estos es el realizado para analizar la influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos, específicamente, la Repaglinida. En este se indica que “la Repaglinida reduce significativamente la glucemia postprandial en los tres alimentos del día; sin embargo, su efecto en la noche es la mitad del observado por la mañana y al medio día”. (Carranza y López, 2012, p. 567).

Otro caso es el del tratamiento para el cáncer mediante la quimioterapia, en la cual, el concepto surge “a partir de evidencia que muestra que tanto la proliferación de las células como los mecanismos responsables de la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes antineoplásicos ocurren a horas específicas del día”. (Molina y Akle, 2016, p. 305).

Las ventajas que estos modelos proponen son que, mediante una sencilla modificación en la pauta de administración de un medicamento, pueden obtenerse enormes beneficios para la salud del paciente, sin exponerlo a cambios innecesarios en el tratamiento o sus esquemas y los posibles efectos secundarios que se deriven de una modificación en la dosis.

Aplicar estos conocimientos al tratamiento de una afección tan común y potencialmente peligrosa permitirá que el paciente logre un mayor provecho de sus tratamientos y así reducir significativamente los costos en atención médica que la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) invierte en complicaciones debido al mal manejo de la enfermedad.

La presente investigación se llevará a cabo mediante una revisión bibliográfica, utilizando como fuentes de información las bases de datos de la Universidad Internacional de las Américas, Universidad de Iberoamérica, Universidad de Costa Rica y la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social.

Por tanto, mediante este estudio se pretende responder a la siguiente pregunta: ¿Qué efecto tiene la administración cronofarmacológica de los medicamentos en la condición de pacientes hipertensos?

Objetivos

Objetivo General

Analizar los efectos farmacológicos reportados en literatura científica sobre tratamiento antihipertensivo al ser administrado mediante pautas cronoterapéuticas

Objetivos específicos

Describir los cambios en la presión arterial de los pacientes hipertensos con la administración cronoterapéutica del esquema farmacológico.

Relacionar los cambios que ocurren en la presión de los pacientes hipertensos con la administración cronoterapéutica del esquema farmacológico.

Enumerar los beneficios del uso de la cronofarmacología en pacientes hipertensos.

Justificación

En la actualidad una gran parte de la población mundial está sujeta a algún esquema farmacológico para tratar determinado grado de Hipertensión Arterial. Según Mezal, Pedraza, Aristizabal y Arrivillaga (2017), existen datos de la OMS en América Latina en que se diagnosticó hipertensión arterial a aproximadamente 35% de la población mayor de 25 años.

Con la introducción del concepto de cronofarmacología sale a la luz la posibilidad de mejorar la respuesta a estas terapias mediante pequeños cambios en las indicaciones de toma de acuerdo con la situación de cada paciente. De ahí la relevancia de la presente investigación: evidenciar esta mejora al realizar un cambio tan sencillo como modificar las pautas terapéuticas de los antihipertensivos.

Como es mencionado por Tamosiunas y Toledo (2010) en la que indican que el éxito o fracaso de la respuesta de una terapia farmacológica deben evaluarse múltiples factores asociados a cada paciente, como, por ejemplo, “patrones endógenos de los ritmos biológicos en las funciones bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas, modifican parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocasionan cambios en la respuesta al efecto farmacológico. (p.65)

La relación de la cronobiología con los procesos patológicos es un concepto de suma importancia, ya que puede definir pautas concretas para la administración de medicamentos que ayuden a combatirlos. Molina y Akle (2016) indican que el sistema circadiano controla los procesos que son responsables de la farmacocinética y el metabolismo de los medicamentos. (p. 303)

La aplicación del concepto de cronofarmacología no sólo es ajustable a los medicamentos farmacológicos para la hipertensión arterial, sino que pueden aplicarse a todos aquellos medicamentos que estén relacionados con el ciclo circadiano del ser humano. Muchos medicamentos no ofrecen la respuesta esperada debido a que son administrados o consumidos en momentos erróneos del día o del ciclo antes mencionado. La modificación de este aspecto promete realizar mejoras significativas a raíz de un cambio sencillo en la pauta de administración, tal como lo indica en su boletín farmacéutico el Servicio de Farmacia del Hospital San Juan de Dios en el 2015: “En farmacología clínica la variabilidad circadiana podría brindar nuevos márgenes de eficacia y seguridad, así como optimizar e individualizar la terapéutica, haciendo un uso más racional de los medicamentos” (p. 3).

Se han realizado múltiples estudios tanto a nivel nacional como internacional en los que se reporta un cambio evidente en la condición de los pacientes ya que los valores de presión arterial

disminuyeron. En la elaboración de estos, se determinaron los ritmos circadianos a los que está sujeta la presión arterial, así como los factores que pueden modificar este ciclo.

Según Lemmer (2005), en los últimos años los estudios han demostrado que la farmacocinética y los efectos de los fármacos pueden ser dependientes de la fase circadiana. El conocimiento sobre la cronocinética y la dependencia del ciclo circadiano en la relación dosis-respuesta es de vital importancia para que la eficacia del fármaco sea mayor y reducir o eliminar los efectos secundarios. (p. 678)

Al revisar y evidenciar los resultados obtenidos en los estudios que relacionan los cambios en la condición del paciente al tomar el tratamiento para la hipertensión arterial de acuerdo con un patrón cronofarmacológico, se espera que se tome en cuenta este concepto para revisar las pautas ya establecidas para otro tipo de fármacos y su fabricación por las compañías farmacéuticas y que esta modificación sea de utilidad para abrir paso a cambios que mejoren la salud y estilo de vida de los pacientes. Molina (2015) establece que la industria farmacéutica contribuye de manera importante en lo que respecta a la mejora en la eficacia terapéutica adecuando los medicamentos a la biología humana, diseñando formas farmacéuticas que se adapten a las especificaciones terapéuticas de cada patología. Un ejemplo de esto es el diseño de fármacos que posean mayor tiempo de acción dentro del organismo, retardando su eliminación y, por ende, prolongando su acción farmacológica. (p.29)

La presente revisión bibliográfica puede utilizarse como un instrumento que permita evidenciar los beneficios que presentan los pacientes al tomar su medicación para la hipertensión arterial de acuerdo con un modelo cronofarmacológico, lo cual puede influir en los médicos prescriptores y en los encargados del despacho de los medicamentos para aconsejar al paciente de una forma diferente ya que, como indican Tamosiunas y Toledo (2010) el concepto de cronofarmacología no es nuevo, sin embargo, no se ha arraigado en la conducta de los médicos tanto en la consideración del proceso salud-enfermedad como en el momento de realizar una prescripción adecuada, por lo que los ritmos biológicos no son tomados en cuenta irrumpiendo en la biología de los pacientes sin considerar interacciones, interferencias o afectación entre los mismos y las intervenciones terapéuticas realizadas. (p.65)

Con los resultados de la presente investigación y su posterior utilización en las pautas de administración de los medicamentos antihipertensivos, se verán beneficiados no solo los pacientes que utilizan estos tratamientos al obtener un mejor resultado con la toma de sus medicamentos a costa de pequeñas y fáciles modificaciones, sino también el sistema de salud, ya que, al mejorar la respuesta al tratamiento, el avance y complicaciones derivadas de la enfermedad disminuirían, ahorrando en rubros como consultas extras, hospitalización y medicamentos extra innecesarios.

Antecedentes

En el año 1991, Middeke, Kliiglich y Holzgreve realizaron una investigación en la cual se estudió el efecto en la hipertensión arterial del cambio de horario en la administración de una combinación de captopril e hidroclorotiazida en 13 pacientes con hipertensión moderada durante un año. Se reporta que esta es la primera vez que se estudia la administración nocturna de estos fármacos. A continuación, se exponen los antecedentes a nivel nacional e internacional.

A nivel internacional, Hermida, Ayala, Calvo, López, Fernández, Mojón, Domínguez y Covelo en el año 2003, establecieron un estudio piloto en el que se investigan los efectos de la Aspirina en la presión arterial de pacientes con hipertensión a los que fue administrado este fármaco en diferentes momentos del día respecto a su ciclo de actividad-descanso. Fueron 100 los pacientes estudiados (34 hombres y 66 mujeres) que fueron divididos en tres grupos: recomendaciones no farmacológicas, las mismas recomendaciones más 100 mg/día de Aspirina al despertar y las mismas condiciones y dosis de aspirina, pero antes de acostarse. La presión arterial se midió cada 20 minutos durante el día y cada 30 en las noches durante 48 horas antes y después de tres meses del tratamiento establecido para cada grupo. Como resultado, se observó una reducción significativa de la presión arterial en los pacientes que recibieron Aspirina antes de acostarse.

En el 2004, Hermida, Calvo, Ayala, Domínguez, Covelo, Fernández, Fontao y López investigaron los efectos dependientes del tiempo de la Doxazosina en su formulación GITS, en 91

sujetos con hipertensión esencial grado 1 y 2, con edades promedio de 56.7 ± 11.2 años. De estos, 9 no habían sido tratados previamente y los restantes 52 habían sido tratados con dos medicamentos antihipertensivos y tenían un control inadecuado de su hipertensión. Se dividió al azar a los sujetos en dos grupos: uno recibía la dosis diaria única de doxazosina GITS (4 mg/día) al despertar y el otro al acostarse. Se realizaron lecturas de la presión arterial cada 20 minutos durante el día y cada 30 por las noches, durante 48 horas consecutivas antes y después de 3 meses de tratamiento. Posterior a esto, se concluyó que la dosificación durante la noche con doxazosina GITS redujo significativamente la presión arterial a lo largo de 24 horas, tanto cuando se usó como monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros fármacos antihipertensivos.

Nieto (2005), realizó su tesis en la que 129 pacientes con edades promedio de $59,9 \pm 11,9$ años participaron en un estudio de cronoterapia prospectivo, aleatorio, abierto, de grupos paralelos y variable de observación ciega denominado PROBE, en el que fueron asignados aleatoriamente en dos grupos de acuerdo con la terapia antihipertensiva que recibían. En el primer grupo se anotaron los pacientes que consumían una asociación de diurético con IECA o ARA-II, cambiando el tercero, pero manteniendo la administración de los tres medicamentos a la hora de levantarse, en el segundo se realizó el mismo cambio y se modificó la hora de administración al momento de acostarse. La medición de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca se realizó cada 20 minutos entre las 07:00 a 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas, esto antes y después de tres meses de la modificación del esquema farmacológico. Como resultados, se obtienen que la hora de administración del tratamiento antihipertensivo en el control del paciente resulta más importante que el cambio en la medicación, que al administrar un fármaco de este tipo por las noches proporciona mayores beneficios que hacerlo durante las mañanas y que la cronoterapia mejora el grado de control de los pacientes hipertensos.

Los autores Calvo, Hermida, Ayala, López, Rodríguez, Chayán, Mojón, Soler, Fontao y Fernández en el año 2006 estudiaron un total de 58 pacientes con hipertensión, de los cuales 25 eran varones y 33 mujeres, con una edad media de 48,7 años. Estos pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento respecto al momento en el que tomaban una dosis de 5 mg/día de torasemida, ya fuera al momento de levantarse o de acostarse. Posteriormente, la presión arterial se determinó ambulatoriamente durante 48 horas consecutivas antes y después de

6 semanas de realizada la intervención terapéutica. El resultado obtenido fue que la eficacia de la torasemida fue mayor con la dosis nocturna que con la matutina, además, que la duración de la eficacia terapéutica se mantuvo a lo largo de las 24 horas cuando se administró la torasemida al momento de acostarse.

Hermida, Ayala y Calvo durante el año 2007, realizaron un ensayo prospectivo de cronoterapia evaluando la eficacia antihipertensiva de valsartan. Los criterios de inclusión requirieron un diagnóstico de hipertensión esencial de grado 1 o 2 según los criterios de *la European Society of Cardiology guidelines (Guidelines Committee 2003)* basada en mediciones de presión arterial convencionales (presiones sistólicas entre 140 mm Hg y 179 mm Hg o diastólicas entre 90 mm Hg y 109 mm Hg, seleccionándose 207 sujetos, con edades promedio de 53.9 ± 13.2 años. Se asignó a los sujetos aleatoriamente recibir monoterapia diaria con valsartán (160 mg/ día) ya sea en la mañana al despertar o al acostarse. Se midió para cada sujeto la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardiaca cada 20 minutos de las 7:00 a las 23:00 y cada 30 minutos durante las noches durante 48 horas seguidas. Esta medición se realizó nuevamente después de 3 meses de terapia cronometrada. Como resultado, se obtuvo que el efecto del medicamento en la presión arterial media nocturna fue significativamente mayor cuando se administró valsartán a la hora de acostarse.

En el 2007, Mediavilla, Fernández, Arroyo y Jiménez, sugieren que en pacientes hipertensos el tratamiento debe enfocarse no sólo en reducir la presión arterial, sino también tomar en cuenta el patrón circadiano que presenta el paciente. El objetivo del estudio realizado fue determinar el patrón circadiano de presión arterial en pacientes hipertensos con y sin tratamiento y su relación con la afectación orgánica. En el mismo se incluyeron 702 pacientes y el resultado obtenido fue que los pacientes en condición non dipper tenían mayores niveles de presión arterial sistólica de 24 horas, nocturna y mayor repercusión orgánica.

Shibasaki, Obara, Ohkubo, Hara, Metoki, Inoue, Asayama, Kikuya, Hashimoto, Totsune, e Imai, en el año 2008, investigaron el efecto del momento de administración de Imidapril en 87 pacientes con hipertensión matinal, midiéndola temprano por la mañana y antes de acostarse. Se concluyó que una dosis diaria de Imidapril administrada por la mañana o al acostarse bajó la

hipertensión arterial matutina, lo que indica que el Imidapril es útil para controlar la hipertensión matinal.

En el 2008, Lluberas, Bia, Zócalo, Zabalza, Etchart y Armentano realizaron un estudio cuyo objetivo fue analizar la rigidez arterial en 20 sujetos sanos con patrón dipper durante 24 horas y caracterizar las posibles diferencias entre sueño y vigilia, además de los cambios en la misma durante la transición de vigilia a sueño y de sueño a vigilia. La rigidez arterial fue evaluada con el tiempo de tránsito de la onda de pulso aortobraquial y los índices de pulsatilidad fraccional. Se midió además el consumo de oxígeno del miocardio. Como resultado, la rigidez arterial fue mayor durante el sueño que en la vigilia, además aumentó durante la transición vigilia-sueño y disminuyó durante la transición sueño-vigilia.

Lavadenz, en 2009, se propusieron como objetivo mostrar el resultado del registro de 24 horas de la presión arterial, así como sus indicaciones y utilidades. Estudiaron 245 pacientes con una edad media de 52 años, divididos en periodos de vigilia y sueño. El análisis resultó de utilidad para definir la variación circadiana y las presiones medias de 24 horas, sistólicas y diastólicas, en vigilia y en sueño.

Tartabull, Rodríguez, Nicolau y González (2009) buscaron conocer cómo afecta en el infarto agudo al miocardio el ritmo circadiano, por lo que estudiaron 338 pacientes egresados del Hospital Amalia Simoni de Camagüey, Cuba, entre el primero de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2006, concluyendo que el horario en el cual se presentan más frecuente los síntomas es el matutino: entre las 6:00 am a las 11:59 am y que es en este mismo horario en el que se da una menor respuesta efectiva a la terapia trombolítica, siendo esta mayor entre las 12:00 – 17:59.

Hermida, Ayala, Mojón y Fernández dieron a conocer los resultados del estudio MAPEC (Monitorización ambulatoria de la presión arterial y eventos cardiovasculares) en el 2010, el cual fue diseñado para probar la teoría de que la cronoterapia con antihipertensivos a la hora de acostarse ejerce un mejor control de la presión arterial y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular que la terapia convencional (medicamentos ingeridos por la mañana). Se analizó un total de 2156 pacientes con hipertensión, con un promedio de edad de 55.6 ± 13.6 años, a los cuales se les asignó aleatoriamente para ingerir los medicamentos antihipertensivos al despertar o al acostarse. Se

realizó medición de la presión arterial cada 20 minutos de 07:00 a 23:00 horas y a intervalos de 30 minutos durante la noche durante 48 horas. Simultáneamente se controló la actividad física cada minuto para determinar el comienzo y final de la actividad diurna y el sueño nocturno. Este estudio se realizó durante 5,6 años y se obtuvo como resultado que la ingesta de medicamentos reductores de la presión arterial al momento de acostarse está asociado a un riesgo relativo significativamente menor de sufrir eventos cardiovasculares totales que aquellos que fueron ingeridos al despertar.

En el año 2010, Portaluppi y Smolensky presentaron sus perspectivas sobre la cronoterapia de la hipertensión en función de los resultados del estudio MAPEC anteriormente citado, el cual se establece como el primer ensayo diseñado específicamente para probar prospectivamente que la administración de uno o más medicamentos a la hora de acostarse ejerce un mejor control de la presión arterial y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular que el enfoque tradicional de programar todos los medicamentos por la mañana. Este estudio fue realizado durante 5,6 años.

Liu, Ushijima, Ohmori, Takada, Tateishi, Ando y Fujimura (2010) examinaron el efecto dependiente de Valsartán (4 mg/kg/día) conjuntamente Olmesartán medoxomil (1 mg/ kg/día) y otro bloqueador del receptor de angiotensina II, esto una vez al día a las 2, 8, 14 o 20 horas después de encender las luces sobre la supervivencia de ratas espontáneamente hipertensas propensas a accidente cerebro vascular bajo un ciclo de iluminación de 12 h. La supervivencia mostró un cambio dependiente del tiempo de dosificación durante el tratamiento con Valsartán que se debió en parte a la diferencia dependiente del tiempo de dosificación en la concentración plasmática y la posterior duración del efecto antihipertensivo.

Carranza y López (2012) determinaron la influencia de la hora de administración en el efecto hipoglucemiente de la Repaglinida en voluntarios sanos. Se utilizó 1 mg del medicamento 5 minutos antes de cada comida estandarizada. Como resultado, la Repaglinida redujo significativamente las concentraciones de glucosa a las dos horas de la alimentación, mayoritariamente en el desayuno y el almuerzo.

En el año 2012, Cinza, Calvo, López, Hermida, Calvo, Pose, Vega y González publicaron un artículo cuyo objetivo fue analizar el valor pronóstico de la MAPA (Monitorización ambulatoria

de la presión arterial) en una muestra de pacientes hipertensos, posterior a 12 años de seguimiento. La muestra correspondió a 432 pacientes con hipertensión arterial esencial y sin enfermedad cardiovascular previa. Como conclusión, se obtuvo que la presión arterial nocturna y la disminución o pérdida de la profundidad de la presión arterial mediante MAPA, son los parámetros relacionados con un peor pronóstico cardiovascular de pacientes hipertensos, lo que indica la importancia del valor pronóstico de la MAPA, en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.

Benzaquén, Colmenarez, y Fernández en el año 2013 compararon durante ocho semanas la respuesta de la hiperemia reactiva y microalbuminuria con respecto al horario de administración del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos durante el segundo cuatrimestre del 2012. En el resultado se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo y la reducción nocturna de la presión sistólica.

Falzon, Grech, Serracino y Azzopardi (2015) realizaron un estudio en el que participaron pacientes recetados con Valsartán y Amlodipino, modificando la pauta farmacológica con la que tomaban estos medicamentos, una semana en la mañana y la otra durante la noche. Como resultado, los pacientes que tomaron su medicación en las noches presentaron un valor de presión sanguínea diastólica menor durante la mañana y una presión sanguínea reducida significativamente durante todo el día y la noche.

Hermida, Moyá y Ayala en el 2015, analizaron los resultados preliminares del proyecto Hygia, el cual es un estudio multicéntrico, prospectivo y controlado que fue diseñado para evaluar el valor pronóstico de la MAPA y la influencia de la hora de tratamiento antihipertensivo en el riesgo cardiovascular, cerebrovascular, metabólico y renal. La muestra de pacientes corresponde a 12765 pacientes hipertensos, con edad media de $58,1 \pm 14,1$ años, de los cuales 2954 tenían diabetes tipo 2. La presión arterial fue evaluada de modo automático cada 20 minutos entre las 7:00 y 23:00 horas y cada 30 min durante la noche, durante 48 horas consecutivas. Como resultado, la proporción de pacientes con mayor riesgo cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con diabetes que sin ella, y la prevalencia del patrón no-dipper fue significativamente mayor en pacientes con diabetes. El factor principal en el diagnóstico de hipertensión o inadecuado

control de presión arterial en pacientes con diabetes fue la presión arterial elevada durante el periodo de sueño ya que el 89,2% de los pacientes hipertensos con diabetes no controlados tenían hipertensión nocturna.

En 2015, Ponte, Solé, Arroyo, Matas, Benet, y Roca realizaron el registro de 123 pacientes con el objetivo de determinar si existían diferencias dependiendo de la hora de administración (24 horas, actividad y descanso) de los medicamentos antihipertensivos de pacientes que tomaban 2, 3 o 4 fármacos antihipertensivos. Como resultado, los pacientes que tomaron la medicación por las noches presentaron medidas inferiores de presión arterial en los tres periodos estudiados. Los autores concluyeron que la administración de los fármacos antihipertensivos al acostarse podría contribuir a disminuir las cifras de la presión arterial.

Szaudera, Csajágib, Majorc, Pavlikb y Ujhelyid, en el 2015, estudiaron el efecto de la administración nocturna frente a la administración por la mañana y por la noche por un período de 14 días de perindopril o losartán. Esto en una población de 164 pacientes, concluyendo que la administración dos veces al día con la misma dosis diaria de perindopril o losartán parece ser más efectiva en comparación con la administración vespertina una vez al día para eliminar el fenómeno no adherente.

Potucek, Radik, Doka, Kralova, Krenek, y Klimas (2017) plantean la hipótesis de la eficacia de la administración (terapia a largo y corto plazo) de Valsartán por la mañana o por la noche espontáneamente en ratas hipertensas y la participación de los genes del reloj circadiano Bmal1 y Per2. Como resultado se obtuvo que la administración matutina fue positiva ya que inducía a un inicio más temprano de la acción antihipertensiva, además de que la combinación de Valsartán puede usarse como un modulador del reloj circadiano y podría influir en la progresión del padecimiento más allá de la disminución de la presión arterial primaria.

Con respecto a los antecedentes a nivel nacional, se encuentra poca información específica sobre la cronofarmacología aplicada a la terapia antihipertensiva.

La información recolectada corresponde a las bases de datos de la Universidad Internacional de las Américas, Universidad de Iberoamérica, Universidad de Costa Rica y la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social.

En la base de datos de la Universidad Internacional de las Américas se recopiló la siguiente información:

En el 2015, Brenes indagó sobre el conocimiento y adherencia al tratamiento antihipertensivo que tenían los pacientes que asistieron a la Farmacia AM-PM en Paseo Metrópoli durante los meses Mayo-Agosto 2015. La información fue obtenida mediante cuestionarios y se obtuvo como resultado que la mayoría de los pacientes desconocen las características de los fármacos que toman (reacciones adversas, interacciones, almacenamiento), así mismo, la mayoría toma estos medicamentos de manera crónica, una vez al día y la mitad de la población tiene adherencia al tratamiento establecido.

La autora Mora, en su tesis realizada en el 2016, describe como objetivo general: “Estudiar el uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias comunitarias del Cantón Central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016” (p.15). Esta tesis se realizó con un enfoque cuantitativo en el cual se analizaron encuestas aplicadas a regentes de farmacias privadas de la provincia de Alajuela, mediante estadística descriptiva, cuyo resultado fue que los regentes que más conocen y aplican el concepto de cronofarmacología son los que poseen edades entre 25 a 35 años y tienen una experiencia entre 1 y 5 años, la mayoría conoce los factores y patrones por los cuales se da la HTA, y coinciden en un 100% en que el horario de administración influye en el resultado terapéutico del fármaco.

Fonseca, en el 2016, menciona que la cronofarmacología es “un área de estudio relativamente reciente” y que ha modificado significativamente algunos hechos que se daban por sentados en el área de la terapéutica farmacológica. En su tesis se expone un enfoque cuantitativo evaluando la aplicación de pautas cronofarmacológicas en la dispensación de corticoides vía oral y parenteral que hacen los regentes farmacéuticos evaluados en el cantón central de la provincia de

Heredia, obteniendo como resultado de los instrumentos aplicados que la mayoría de los regentes entrevistados no conocen el concepto apropiadamente, pero si consideran que la hora en la que un fármaco se administra sí influye en los efectos que este tenga en el organismo.

Carpio, Solera, Salicetti, Hernández y Moncada (2016) plantearon la investigación en la que quisieron conocer la asociación entre algunos factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial en reposo de estudiantes universitarios costarricenses. Con un total de 269 sujetos que respondieron instrumentos de medición sobre datos demográficos, antecedentes familiares de hipertensión, consumo de alcohol, cantidad de alcohol ingerido semanalmente, hábito de fumado, cantidad de METs de actividad física realizada semanalmente y estado de salud general. Así como la presión arterial sistólica, diastólica, índice de masa corporal, índice cintura/cadera, porcentaje de grasa determinado utilizando un densitómetro óseo y consumo máximo de oxígeno de cada sujeto. Como resultado se obtuvo que el índice de masa corporal es el factor de riesgo modificable y por tanto es la opción para controlar y retrasar la aparición de hipertensión en jóvenes universitarios.

En la tesis realizada en el año 2017 por Rodríguez, se realiza el análisis cuantitativo de una muestra tanto de pacientes como regentes de determinadas farmacias del GAM, como resultado de los cuestionarios aplicados, se indica que un 64% de los pacientes entrevistados no creen que exista una relación entre la aplicación de la cronofarmacología en la mejora de sus síntomas alérgicos y se explica que los pacientes desconocen este concepto e indican que los regentes farmacéuticos no les brindan ese tipo de información. En el caso de los regentes entrevistados, la mayoría presenta un conocimiento correcto del concepto de cronofarmacología y realizan una asociación correcta entre la administración del medicamento y la dinámica interna del organismo dependiendo del momento del día.

Los antecedentes anteriormente citados muestran el rápido avance que ha tenido el concepto de cronofarmacología en los últimos años y evidencian como poco a poco la terapia farmacológica busca adaptarse más a un perfil específico del paciente, que no sólo toma en cuenta una patología, sino también su estilo de vida y la mejora de los síntomas presentados maximizando resultados sin aumentar las dosis ni los problemas relacionados con el medicamento, sino solamente haciendo una pequeña modificación a la pauta de administración.

CAPTÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

A continuación, se expondrán las bases teóricas en las cuales se sustenta la presente revisión bibliográfica.

Presión arterial

La presión arterial (PA) es uno de los signos vitales analizados para evaluar las funciones orgánicas fundamentales del organismo. Ante la situación planteada, resulta importante comprender los mecanismos que la rigen y modifican, así como los aspectos considerados en su medición.

Concepto

La PA es resultado de la fuerza con que la sangre presiona contra las paredes de los vasos sanguíneos conforme es bombeada por el corazón. (OMS, 2013, p. 17) Esta se mide en milímetros de mercurio (mm Hg) y se expresa en forma de dos números separados por una barra: el primer valor, que es el más alto, indica la tensión arterial sistólica que se produce cuando el corazón se contrae. El segundo, que es el valor menor, corresponde a la presión arterial diastólica, esta se produce cuando el músculo cardíaco se relaja entre un latido y otro. La presión arterial normal en un adulto es definida como una presión sistólica de 120 mm Hg y una diastólica de 80 mm Hg. (OMS, 2013, p. 17)

Mecanismos que regulan la presión arterial

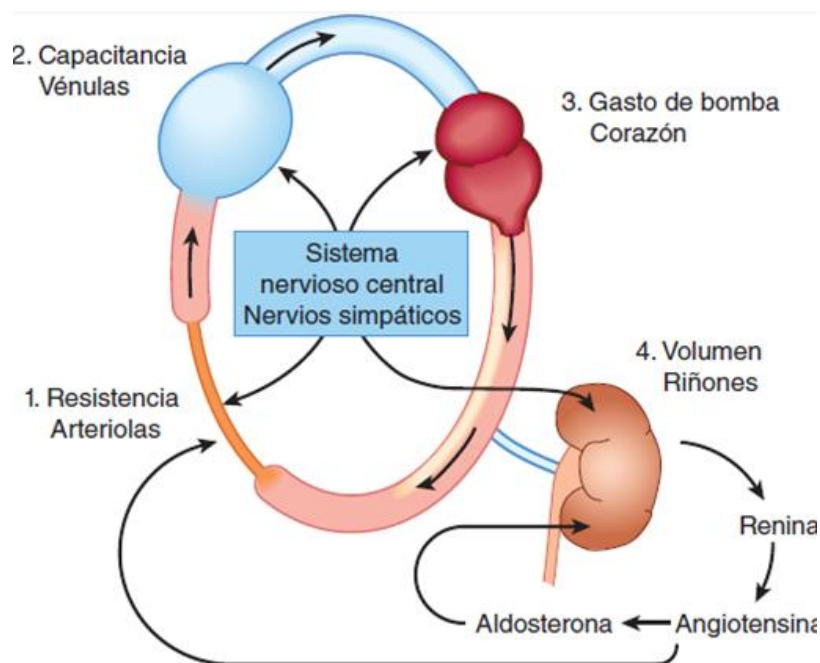
El control reflejo de la presión arterial lo lleva a cabo el sistema nervioso. El centro de control cardiovascular se encuentra en el bulbo raquídeo, su función principal es mantener un adecuado flujo sanguíneo hacia el cerebro y corazón. El estímulo aferente que recibe proviene de diversos receptores sensitivos periféricos tónicamente activos que generan potenciales de acción continuamente cuando la presión arterial se encuentra normal, denominados barorreceptores, que se encuentran en las paredes de las arterias carótidas y la aorta. (Silverthorn, 2007, p. 521)

La función cardiovascular también puede ser modulada por estímulos aferentes que proceden de otros receptores periféricos, como los quimiorreceptores que se activan por bajas concentraciones de oxígeno en la sangre. (Silverthorn, 2007, p. 522)

Según Katzung, Masters y Trevor (2010), fisiológicamente, la presión sanguínea se mantiene en individuos normotensos e hipertensos mediante una regulación momento a momento del gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, ejercida en cuatro zonas anatómicas, que se observan en la figura 2: (párr. 9)

- Arteriolas
- Vénulas poscapilares (vasos de capacitancia)
- Corazón
- Riñón

Figura 2: Zonas anatómicas de control de la presión sanguínea



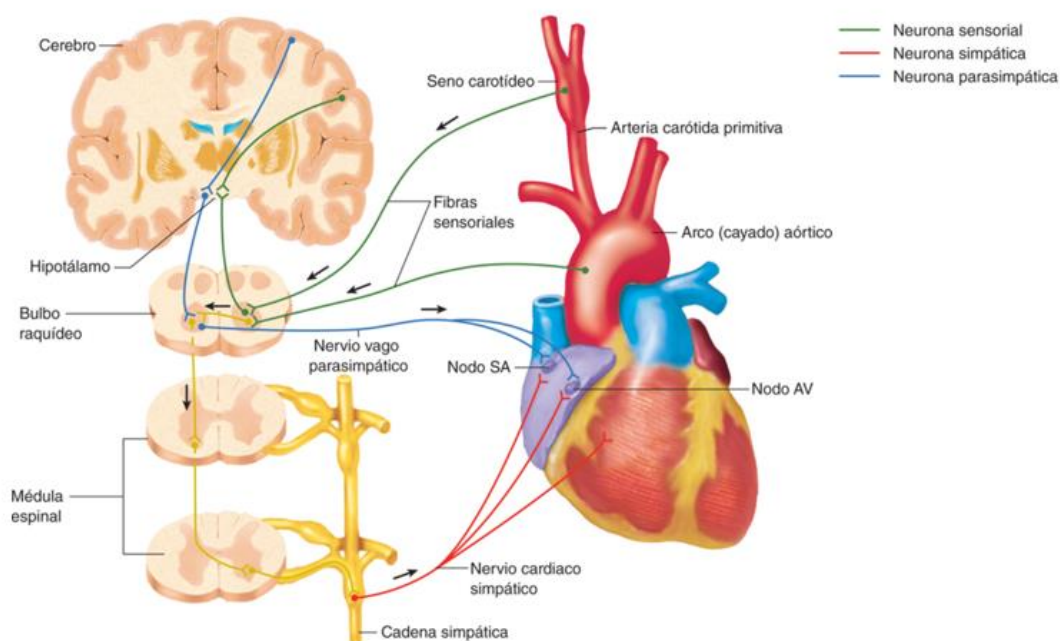
Nota: Katzung, Masters y Trevor (2010)

Reflejo barorreceptor

Los barorreceptores son receptores de estiramiento que se encuentran en las paredes del corazón y los vasos sanguíneos y son estimulados por la distensión de las estructuras donde se encuentran. La circulación arterial es monitorizada por los receptores del seno carotídeo y el cayado aórtico. Las fibras aferentes de los barorreceptores pasan por el nervio glossofaríngeo y el vago hacia el bulbo raquídeo. (Barrett, Barman, Boitano y Brooks, 2010, p.558)

Al aumentar la presión arterial las paredes de los senos aórticos y carotídeo se distienden ocasionando un aumento en la frecuencia de los potenciales de acción a través de sus fibras sensoriales nerviosas. Por otro lado, si la presión arterial disminuye, la frecuencia de los potenciales de acción baja en las fibras sensoriales. (Fox, 2017, párr. 7)

Figura 3: Estructuras involucradas en el barorreflejo



Nota: Fox, 2017, párr. 8

Factores que modifican la presión arterial

Uno de los factores que afecta la presión arterial es el volumen sanguíneo; si este aumenta, la presión arterial aumenta también. En el transcurso del día ocurren incrementos en el volumen sanguíneo debido a factores como la ingesta de alimentos y líquidos, sin embargo, debido a mecanismos homeostáticos, la presión arterial no se ve significativamente alterada. Son los riñones, mediante la excreta de agua mediante la orina, los que se encargan de disminuir este volumen. Si ocurre en contraste una disminución del volumen sanguíneo, la respuesta del organismo es coordinada por los riñones y el sistema cardiovascular. El volumen perdido debe ser reestablecido mediante ingesta de líquido e infusiones intravenosas. Los riñones conservan el volumen sanguíneo evitando una disminución adicional de la presión arterial y se da la disminución del volumen sanguíneo mediante la vasoconstricción y el aumento de la estimulación simpática del corazón. (Silverthorn, 2007, p. 522)

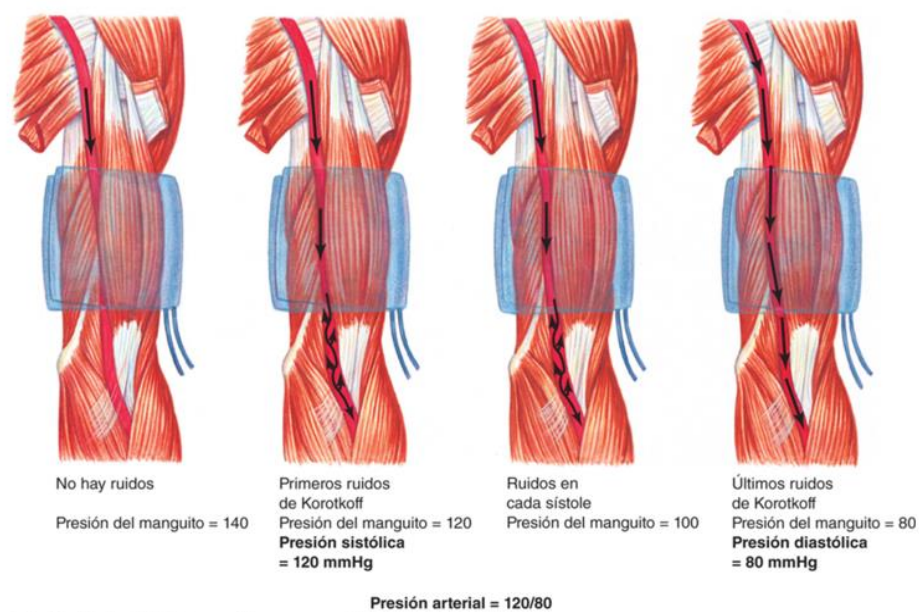
Medición de la presión arterial

El *Joint National Committee* (JNC) recomienda que las mediciones de la presión arterial en adultos mayores de 18 años deben realizarse cada 2 años cuando se obtiene un valor inferior a 85 mm de Hg; cada año, cuando se obtenga valores entre 85 y 89 mm de Hg. Cuando la medición indique entre 90 y 99 mm de Hg se debe confirmar a los 2 meses; al mes entre 100 y 109 mm de Hg; entre 110 y 119 mm de Hg debe confirmarse a la semana y con una presión diastólica igual o superior a 120 mm de Hg, debe referirse al paciente a un centro de atención de salud. (Camejo, 2016, p.12)

La PA puede medirse en la arteria radial del brazo mediante el uso de un esfigmomanómetro, que está compuesto por un manguito inflable y un manómetro. El proceso se lleva a cabo de la siguiente forma: el manguito se coloca rodeando la parte superior del brazo y se infla hasta que se ejerce una presión superior a la sistólica. En el momento en que la presión del manguito supera la arterial, se interrumpe el flujo sanguíneo hacia la porción distal del brazo. Posteriormente, se empieza a liberar gradualmente la presión sobre el manguito. Al descender la presión del manguito por debajo de la presión arterial sistólica, empieza a fluir nuevamente la

sangre, este es un sonido percibido como fuerte ya que corresponde a que la sangre se impulsa a través de la arteria comprimida. Este sonido se denomina ruido de Korotkoff. (Silverthorn, 2007, p. 507)

Figura 4: Flujo sanguíneo y ruidos de Korotkoff durante la medición de presión arterial



Nota: Fox, 2017, párr. 20

El esfigmomanómetro debe estar bien calibrado, además, el ancho del manguito debe abarcar al menos el 80% de la circunferencia del brazo del paciente. Para que las lecturas sean más precisas, deben realizarse posterior a que el paciente haya descansado cómodamente por al menos 5 minutos, con la espalda apoyada en decúbito dorsal y mínimo 30 minutos después de haber fumado o consumido café. (Papadakis, McPhee y Rabow, 2017, párr.2)

Actualmente, se utilizan dispositivos digitales, que permiten realizar las medidas de presión arterial a los pacientes en la comodidad de su hogar por sí mismos y al mismo tiempo, reducen el margen de error ya que con el uso del esfigmomanómetro antiguo podían introducirse ciertas faltas: (Camejo, 2016, párr.13)

- Errores en la interpretación, ya que en la toma de medidas interviene la capacidad auditiva, entrenamiento y atención de la persona que la realiza.

- Tendencia a fijar la presión arterial con cifras terminadas en 0 o 5.
- Desinflar el manguito excesivamente rápido cuando el observador no se encuentre con la columna de mercurio con la vista a nivel del menisco. Esta acción produce importantes diferencias entre la presión del manguito y lo indicado en la columna, debido a la inercia del mercurio

El esfigmomanómetro de mercurio es el más exacto, duradero, económico y recomendable para el uso general y es preferible a los aneroides y semiautomáticos.

Sabán (2012), cita la definición de la automedida de la presión arterial (AMPA), establecida en la Liga Mundial de Hipertensión en 1988: “las lecturas de la presión arterial realizadas por las personas que no son profesionales sanitarios, es decir, presiones arteriales tomadas por los mismos pacientes o sus familiares” (p. 406). De la misma manera, explica el concepto de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) o Holter, la cual utiliza instrumentos automáticos portátiles programados para la técnica auscultatoria secuencial, que permite obtener registros durante las 24 horas, dando información más precisa y fiable sobre el verdadero nivel de la presión y el patrón circadiano del paciente.

Para realizar el diagnóstico de hipertensión no es suficiente una sola medida de la presión arterial, es necesario realizar una serie de mediciones ya que las lecturas pueden sufrir variaciones y normalmente vuelven a los valores base con el tiempo. Generalmente, los registros ambulatorios de la presión son menores durante la noche lo cual es un factor predictivo de riesgo vascular muy importante. El aumento del incremento normal de la presión arterial implica una mayor probabilidad de sufrir hemorragia cerebral. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.3)

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se ha convertido en un problema de salud pública. La cantidad de personas que padecen esta condición aumenta cada día exponencialmente, debido a factores como

un estilo de vida sedentario, mala alimentación y la exposición al estrés. A continuación, se detallan factores relevantes sobre la misma.

Concepto

La OMS (2013) define la hipertensión arterial como “una tensión sistólica igual o superior a 140 mm Hg y una tensión diastólica igual o superior a 90 mm Hg.” (p. 17)

Epidemiología

La hipertensión es considerada una epidemia, debido a la gran cantidad de personas que la padecen y la gran cantidad de complicaciones que se derivan de esta, elevando significativamente los gastos en los sistemas de salud, tal como lo indica Camejo (2016), la hipertensión no sólo es relevante como enfermedad, sino en el aumento de riesgo de padecer enfermedades vasculares. Esta constituye junto con la hipercolesterolemia y el tabaquismo, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y la aparición de enfermedades cardiovasculares. (p.4)

Fisiopatología

En los pacientes con hipertensión crónica ocurren cambios bioquímicos y estructurales en las paredes de las arterias, lo cual altera la curvatura autorreguladora vascular de las mismas, por lo que se requiere mayor presión arterial para mantener el flujo sanguíneo de órgano terminal. Este proceso causa que la capacidad de adaptación se exceda, causando lesiones endoteliales y tensión en la pared mecánica que provocan aumento en la permeabilidad y un exceso de perfusión de los lechos vasculares cardíaco, renal y cerebral que va seguido de activación de la cascada de coagulación y plaquetas. El depósito de fibrina ocasiona necrosis fibrinoide de las arteriolas, lo cual se manifiesta como hematuria o hemorragias arteriales en el examen fundoscópico. (Shields, Holland, Pippin, y Small, 2018, p. 4)

Shields *et al.* (2018) indican además que sustancias como prostaglandinas, radicales libres, citocinas, factores mitogénicos, quimioatrayentes y de proliferación dan lugar a daño endotelial,

proliferación de músculo liso y trombosis, causando más daño. Puede ocurrir además vasoconstricción, causada por la activación del sistema renina-angiotensina, lo que conlleva a natriuresis por presión, posteriormente una disminución de volumen y liberación de vasoconstrictores por parte de los riñones. En conjunto, estas reacciones fisiológicas producen hipoperfusión, isquemia, disfunción de órganos terminales y disfunción endotelial. (p. 4)

Clasificación

Según los valores que reporte la medición de la presión arterial, puede realizarse una clasificación de esta. Aunque existen varias clasificaciones, adecuadas a ciertas regiones y criterios, en la presente revisión se utilizará la clasificación de la JNC 8 (*Joint National Committee 8*) citada por Bell *et al.* (2015):

Tabla 1: Clasificación de la presión arterial en adultos (edad ≥ 18 años)

Clasificación	Presión sanguínea sistólica		Presión sanguínea diastólica
Normal	<120	y	<80
Prehipertensión	120-139	o	80-89
Hipertensión etapa I	140-159	o	90-99
Hipertensión etapa II	≥ 160	o	≥ 100

Nota: Bell, Twiggs y Olin, 2015, p. 4

Etiología

La hipertensión es mayoritariamente consecuencia de una etiología fisiopatológica desconocida. A este tipo se le llama hipertensión esencial o primaria. Esta forma de hipertensión no puede ser curada, pero se puede controlar. Un porcentaje menor de hipertensión coincide con una causa específica, a esta se le llama hipertensión secundaria y existen muchas causas potenciales que son situaciones médicas concurrentes o son inducidas endógenamente. Este tipo de hipertensión puede ser curada si se identifica el factor que la ocasiona. (Dipiro, Talbert, Yee, Matzke, Wells y Posey, 2008, p.140)

Hipertensión esencial o primaria

No ha sido posible identificar una causa exacta de la hipertensión primaria ya que se han descrito múltiples mecanismos que pueden favorecer a la patogénesis de este tipo de hipertensión. “Los factores genéticos pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la hipertensión esencial. Existen formas monogénicas y poligénicas de desregulación de la presión arterial que pueden ser responsables de la hipertensión esencial.” (Dipiro *et al.*, 2008 p.140)

Además, de acuerdo con Dipiro *et al.* (2008) “muchos de estos rasgos genéticos presentan genes que afectan el balance de sodio, mutaciones genéticas que alteran la excreción urinaria de calicreína, la liberación de óxido nítrico y la excreción de aldosterona, otros esteroides adrenales y el angiotensinógeno.” (p.140)

Este tipo de hipertensión inicia regularmente entre los 25 y 50 años y es poco común antes de los 20 años. Entre los determinantes se encuentran: (Papadakis *et al.*, 2017, párr. 27)

- Hiperactividad del sistema nervioso simpático
- Desarrollo anormal del aparato cardiovascular o de los riñones
- Actividad del sistema de renina-angiotensina
- Defecto en la natriuresis
- Concentraciones de sodio y calcio intracelulares

Además de factores exacerbantes como obesidad, apnea del sueño, aumento del consumo de sal, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, policitemia y uso de AINES.

Hipertensión secundaria

Mayoritariamente, la causa de hipertensión secundaria es la disfunción renal originada por enfermedad renal crónica grave o enfermedad renovascular. Así mismo, ciertos medicamentos, directa o indirectamente, pueden producir hipertensión o exacerbar la hipertensión al aumentar la presión arterial. (Dipiro *et al.*, 2008, p.140)

En la siguiente tabla se resumen los factores que, según Dipiro *et al.* (2008, p.140) son causas de la hipertensión arterial secundaria:

Tabla 2: Factores causantes de hipertensión arterial secundaria

Enfermedades	Fármacos asociados con la hipertensión en humanos
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica • Síndrome de Cushing • Coartación de la aorta • Apnea obstructiva del sueño • Enfermedad paratiroidea • Feocromocitoma • Aldosteronismo primario • Enfermedad Renovascular • Enfermedad de tiroides 	<p>Medicamentos con receta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides suprarrenales (prednisona, fludrocortisona, triamcinolona). • Anfetaminas / anorexígenos (fenedimetrazina, fentermina, sibutramina). • Agentes de factor de crecimiento de endotelina antivascular (bevacizumab, sorafenib, sunitinib), estrógenos (usualmente anticonceptivos orales). • Inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) • Descongestionantes (fenilpropanolamina y análogos) • Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina y darbepoietina). • Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 • Otros: venlafaxina, bromocriptina, bupropión, buspirona, carbamazepina, clozapina, desulfrano, ketamina, metoclopramida. • Situaciones: β-bloqueante o agonistas α de acción central (cuando se interrumpe abruptamente); β-bloqueante sin α-bloqueante primero cuando se hace tratamiento para feocromocitoma. <p>Drogas de la calle y otros productos naturales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracción de cocaína y cocaína. • Alcaloides de Ephedra (por ejemplo, Ma-huang), "éxtasis herbal" y otros análogos de fenilpropanolamina.

	<ul style="list-style-type: none"> • Extracción de nicotina, extracción de esteroides anabólicos narcóticos, metilfenidato, fenciclidina, ketamina, ergotamina y otras sustancias que contienen ergotamina, productos herbales, hierba de San Juan. <p>Sustancias alimenticias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sodio • Etanol • Regaliz • Alimentos que contienen tiramina si toman un inhibidor de la monoaminooxidasa
--	--

Nota: Dipiro *et al.*, 2008, p.140

Factores de riesgo

Existen algunos factores que hacen que las probabilidades de una persona de sufrir hipertensión aumenten, según Filgueiras *et al.* (2014), estos factores son:

- Edad (varón >55, mujer >65)
- Tabaquismo
- Dislipidemia:
 - Colesterol total > 190 mg/dl
 - LDL >115 mg/dl
 - HDL varón <40 mg/dl, mujer <46 mg/dl
 - Triglicéridos >150 mg/dl
- Glucemia en ayunas 102-125 mg/dl
- Tolerancia anormal a la glucosa
- Perímetro de cintura varón >102 cm, mujer >88 cm
- Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz (varón <55, mujer <65)
- Diabetes mellitus: presencia de glucemia en ayunas >126 mg/dl repetida, glucemia tras sobrecarga oral >198 mg/dl o HbA1c >7%. (p. 30)

Complicaciones de la hipertensión arterial

El proceso continuo de elevación de la presión arterial causa cambios en la estructura y función del sistema vascular y el corazón. En la mayor parte de las complicaciones de la hipertensión arterial ocurre trombosis, debido al incremento de las fuerzas de cizalla que hace que el endotelio pase de un estado anticoagulante a uno protrombótico. La elevada morbimortalidad está relacionada con una hipertensión que se duplica por cada 6 mm Hg de elevación de la presión diastólica. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.28)

A continuación, se detallan algunas de las complicaciones más frecuentes de la hipertensión arterial: Papadakis *et al.* (2017)

- Enfermedad cardiovascular hipertensiva: Ocurre por complicaciones cardíacas como la hipertrofia ventricular izquierda que se asocia con un aumento en el riesgo cardiovascular relacionado con insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica y muerte súbita. (párr. 29)
- Enfermedad vascular cerebral hipertensiva y demencia: El tratamiento con antihipertensivos reduce significativamente la incidencia de estas complicaciones. Al controlar la presión arterial oportunamente, disminuye el riesgo de desarrollar posteriormente una disfunción cognitiva. (párr. 30)
- Nefropatía hipertensiva: No se tiene claro si es la hipertensión la que causa nefroesclerosis o si es consecuencia de enfermedad que se presente por otros factores como la diabetes, edad, obesidad o tabaquismo. (párr. 31)
- Disección aórtica: En una gran cantidad de pacientes la hipertensión arterial contribuye a que se presente disección en la aorta. (párr. 32)
- Complicaciones ateroscleróticas: Al contar con el tratamiento antihipertensivo se reducen las complicaciones por aterosclerosis, aunque se indica que la aterosclerosis es una patología con múltiples factores de riesgo y que la hipertensión es sólo uno de ellos. (párr. 33)

Tipos de tratamientos para la hipertensión arterial

Existen varios protocolos para el tratamiento de la hipertensión. Estos dependen del área de salud y del estado del paciente. El objetivo del tratamiento de la hipertensión arterial es disminuir la morbimortalidad cardiovascular a largo plazo, por tanto, se deben atacar los factores de riesgo e intentar mantener la presión arterial en valores menores a 140/90 mm Hg. (Filgueiras *et al.*, 2014, p. 177) En muchas ocasiones estas terapias son combinaciones: no sólo de fármacos, sino también de terapias farmacológicas como no farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico

Para los pacientes que cuentan con riesgo de padecer hipertensión arterial ya sea por indicación médica o por antecedentes familiares, es de suma importancia la adquisición de hábitos de vida saludables, en especial a edades tempranas.

Camejo (2016), indica que el adoptar estilos de vida saludables es indispensable en el manejo de los pacientes hipertensos, por ello, sin importar la etiología ni valores de presión que se manejen, se debe iniciar el tratamiento con estas medidas no farmacológicas, indicando al paciente y sus familiares o cuidadores que realizar estas actividades es tan o más importante que la ingesta de medicamentos. Al involucrar a toda la familia en estas modificaciones pueden obtenerse beneficios mayores ya que no presentan efectos colaterales, son una forma efectiva de mantener valores bajos de presión arterial, evitan los síntomas indeseados de los medicamentos y son de muy bajo costo. (p. 16)

La primera intervención terapéutica no farmacológica que se realizó para el tratamiento de un paciente con hipertensión arterial se produce en 1904, con la indicación de dieta con restricción de sal ya que Ambard y Beaujard descubrieron que esta aumentaba con la ingestión de sal y disminuía al eliminarla de la dieta. Esta se hizo popular posteriormente en la década del 40 como la dieta del arroz, por Walter Kempner. (Camejo, 2016, p. 14)

Con respecto a la dieta, el aspecto más importante que debe tener en cuenta el paciente es la restricción en la ingesta de sal. En caso de que el paciente tenga sobrepeso, la reducción y la estabilización del peso debe realizarse aumentando el consumo de frutas, verduras, pescado, reducción de grasas (totales, saturadas y colesterol). (Filgueiras *et al.*, 2014, p. 30)

Tabla 3: Modificaciones sugeridas en el estilo de vida para el tratamiento de la hipertensión

Modificación	Recomendación	Límites de reducción aproximados de la presión arterial sistólica
Reducción de peso	Conservar el peso corporal normal (BMI: 18.5-25.9)	5-20 mm Hg
Adoptar el plan de alimentación DASH (<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)	Consumir una dieta abundante en frutas, verduras y productos lácteos con bajo contenido de grasa, así como reducción de grasas saturadas y totales	8-14 mm Hg
Disminuir el sodio de la dieta	Reducir el consumo dietético de sodio a no más de 100 meq/L (2.4 g de sodio o 6 g de cloruro de sodio)	2-8 mm Hg
Actividad física	Iniciar actividad física aeróbica regular, como caminata rápida (cuando menos 30 min al día, casi todos los días de la semana)	4-9 mm Hg
	Limitar el consumo a no más de dos bebidas al día (30 ml de alcohol [por ejemplo, 750 ml de cerveza, 300 ml de vino o 90 ml de whisky de 40° GL]) en la mayoría de los varones, y no más de una bebida al día en	2-4 mm Hg

	mujeres y personas de menor peso.	
--	-----------------------------------	--

Nota: Papadakis *et al.*, 2017, párr.48

Tratamiento farmacológico

Camejo (2016) indica que un elevado porcentaje de pacientes no logra llegar a los valores esperados de presión arterial debido a factores como desconocimiento de su padecimiento o baja adherencia al tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico debe proporcionarse a los pacientes en los que la disminución de la presión arterial produzca descenso del riesgo cardiovascular, sin importar cuales sean los valores iniciales. En los casos en los que el paciente presente factores de riesgo elevado o daño orgánico, el tratamiento debe ofrecerse a umbrales de presión arterial más bajos que el caso anterior. En personas jóvenes sin riesgo cardiovascular, las guías sugieren un umbral >160/100 mm Hg, sin embargo, se debe remitir al paciente con un especialista con el objetivo de descartar daños a órganos terminales y buscar causas secundarias. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.50)

Papadakis *et al.* (2017) indican que algunos expertos han sugerido que el tratamiento antihipertensivo en la fase anterior a la hipertensión podría resultar en una menor necesidad de utilizar múltiples fármacos y se pueda observar un efecto significativo en el riesgo cardiovascular al iniciar la terapia en una etapa temprana. No obstante, no hay estudios sobre el tratamiento temprano en la fase prehipertensiva, y las consecuencias de estas recomendaciones para la salud pública serían elevadas. (párr.51)

Objetivos del tratamiento

En la mayoría de los pacientes con hipertensión, el valor óptimo corresponde a un valor inferior a 140/90 mm Hg. Aunque en algunos estudios observacionales se indica que no hay un valor de presión arterial por debajo del cual disminuya el riesgo, no se aplica este principio a los pacientes que ya se encuentran en tratamiento farmacológico. Se sugiere que tratamientos muy

intensivos pueden tener efectos adversos en algunas situaciones: en pacientes de edad muy avanzada y en estado de fragilidad puede aumentar la morbilidad, en los que padezcan arteriopatía coronaria se debe evitarse la disminución excesiva de la presión arterial (por debajo de 70 mm Hg). (Papadakis *et al.*, 2017, párr.53, 54, 55, 56)

En el caso de la JNC 8, se proporcionan las siguientes recomendaciones: (Arguedas, 2014, pp. 2-6)

Recomendación 1: En la población general de 60 o más años, iniciar el tratamiento farmacológico para reducir la presión arterial con una presión arterial sistólica (PAS) de 150 mm Hg o mayor, o con una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o mayor, y tratar hasta llegar a una meta de PAS menor de 150 mm Hg y una meta de PAD menor de 90 mm Hg. (Recomendación fuerte)

Recomendación 2: En la población general menor de 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir la PAD que sea mayor o igual a 90 mm Hg, y tratar hasta llegar a una meta de menos de 90 mm Hg (para edades entre 30 y 59 años es una recomendación fuerte; para edades entre 18 y 29 años es una opinión de expertos).

Recomendación 3: En la población general menor de 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir la PAS que sea mayor o igual a 140 mm Hg, y tratar hasta llegar a una meta de menos de 140 mm Hg (opinión de expertos).

Recomendación 4: En la población general con 18 años o más y con enfermedad renal crónica, iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir la PAS que sea mayor o igual a 140 mm Hg y la PAD que sea mayor o igual a 90 mm Hg, y tratar hasta llegar a una meta de menos de 140 mm Hg y menos de 90 mm Hg (opinión de expertos).

Recomendación 5: En la población general con 18 años o más y con diabetes, iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir la PAS que sea mayor o igual a 140 mm Hg y la PAD que sea mayor o igual a 90 mm Hg, y tratar hasta llegar a una meta de menos de 140 mm Hg y menos de 90 mm Hg respectivamente (opinión de expertos).

Recomendación 6: Si se excluye a los negros, en la población general, incluyendo a los diabéticos, el tratamiento inicial debe incluir un diurético tipo tiazida, un bloqueador de los canales

de calcio (BCC), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA) (recomendación moderada).

Recomendación 7: En la población general de pacientes negros, incluyendo a aquellos que tienen diabetes, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético tipo tiazida o un bloqueador de los canales de calcio (recomendación moderada para la población de raza negra, y recomendación débil para los pacientes negros con diabetes).

Recomendación 8: En la población de 18 años o más con enfermedad renal crónica e hipertensión, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un IECA o un ARA para mejorar los eventos renales. Esto es aplicable a todos los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión, independientemente del grupo étnico o de si presentan diabetes (recomendación moderada).

Recomendación 9: El principal objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la presión arterial meta. Si esta no se alcanza en un mes de tratamiento, aumentar la dosis de la droga inicial o agregar una segunda droga de las clases mencionadas en la recomendación 6. El médico debe continuar ajustando el tratamiento hasta alcanzar la presión arterial meta. Si esta no se alcanza, agregar y titular una tercera droga de la lista. No usar un IECA y un ARA juntos en el mismo paciente. Pueden usarse drogas de otras clases si la presión arterial meta no se puede alcanzar usando los fármacos recomendados debido a una contraindicación o la necesidad de usar más de 3 drogas. Puede estar indicada la referencia a un especialista en hipertensión si la presión meta no puede alcanzarse usando la estrategia anterior o para el manejo de pacientes complicados (opinión de expertos).

Otros ejemplos de la variación de esta propuesta la presentan los siguientes estudios: Papadakis *et al.* (2017, párr.53, 54, 55, 56)

- SPRINT: sugiere que en pacientes no diabéticos con elevado riesgo cardiovascular los resultados del tratamiento podrían mejorar al reducir la presión sistólica a menos de 120 mm Hg en comparación con los sujetos que mantienen una presión inferior a 140 mm Hg.

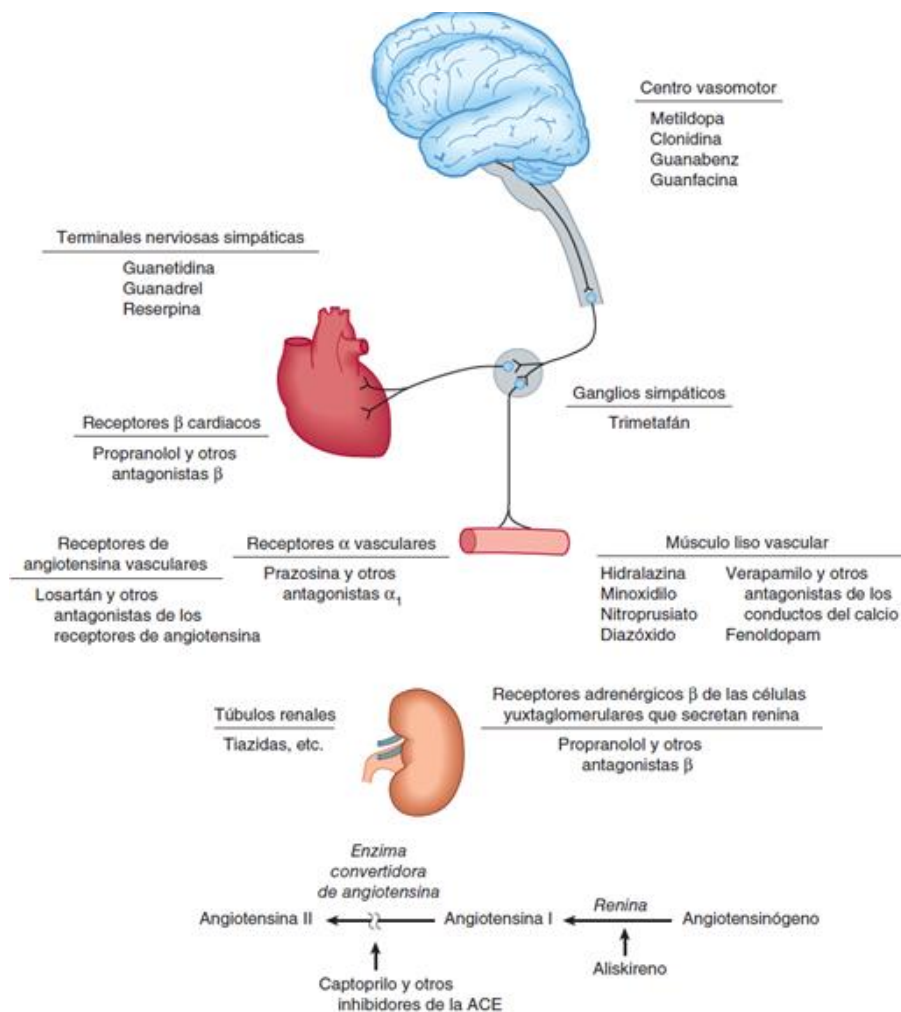
- **ACCORD:** Indica que al administrar tratamiento a pacientes diabéticos con la presión sistólica por debajo de 130-135 mm Hg aumentó de manera importante el riesgo de sufrir efectos secundarios graves sin obtener un beneficio adicional con respecto a la enfermedad cardíaca, renal o efecto en la retina. No obstante, se indica que la disminución de la presión sistólica debajo de 130 mmHg puede reducir de manera importante el riesgo de sufrir apoplejía, por lo que en pacientes con elevado riesgo de ACV podría justificarse un valor de presión arterial ideal más baja.
- **SP3:** Indica que el tratamiento en pacientes en recuperación de un accidente cerebrovascular para que la presión sistólica sea menor a 130 mm Hg podría reducir el riesgo de un ataque recurrente con una tasa de efectos secundarios aceptablemente baja.

Medicamentos para la hipertensión arterial

Para el tratamiento de la hipertensión arterial se cuenta con una gran cantidad de medicamentos, los cuales poseen mecanismos de acción a diferentes niveles, inclusive se ha llegado a utilizar la terapia en la que se combina la acción de dos o más de estos medicamentos.

Los sitios de acción de las principales clases de fármacos antihipertensivos se muestran en la figura 5, los cuales, según Katzung, Masters y Trevor, 2010, párr. 13, se ordenan de acuerdo al sitio de regulación principal o los mecanismos mediante los que actúan.

Figura 5: Sitios de acción de las principales clases de fármacos antihipertensivos



Nota: Katzung, Masters y Trevor, 2010

A continuación, se detalla información de cada uno de los grupos de antihipertensivos:

Diuréticos

Este grupo de fármacos es el más utilizado para modificar tanto el volumen como la composición de los líquidos corporales en diversas condiciones médicas.

El tratamiento únicamente con diuréticos puede controlar la presión arterial leve a moderada en un 50% de los pacientes y en terapia combinada con otros fármacos también presentan buenos resultados. También son útiles para disminuir la hipertensión aislada o de predominio sistólico.

En la tabla 4 se indican los principales efectos secundarios de los diuréticos, además de otras características propias de este grupo farmacológico:

Tabla 4: Efectos adversos y otras características de los diuréticos

Fármaco	Dosis inicial oral	Rango de dosis	Efectos adversos	Comentarios
Tiazidas y diuréticos relacionados				
Hidroclorotiazida	12.5 o 25 mg 1 vez/día	12.5-50 mg 1 vez/día	↓K ⁺ , ↓Mg ²⁺ , ↑Ca ²⁺ , ↓Na ⁺ , ↑ácido úrico, glucosa, colesterol LDL, triglicéridos; exantema, disfunción eréctil.	Las dosis bajas son eficaces en muchos pacientes sin anomalías metabólicas adjuntas; la metolazona es más eficaz con insuficiencia renal concurrente; la indapamida no altera las concentraciones séricas de lípidos.
Clortalidona	12.5 o 25 mg 1 vez/día	1.25-5 mg 1 vez/día		
Metolazona	1.25 o 2.4 mg 1 vez/día	1.25-5 mg 1 vez/día		
Indapamina	2.5 mg 1 vez/día	2.4-5 mg 1 vez/día		
Diuréticos de enlace				
Furosemida	20 mg c/12 h	40-320 mg en 2 o 3 dosis	Igual que los tiazídicos, pero riesgo más alto de diuresis excesiva y desequilibrio electrolítico. Aumenta la excreción de calcio.	Furosemida: la duración corta de la acción es una desventaja; debe reservarse para pacientes con insuficiencia renal o retención de líquidos; antihipertensor deficiente.
Ácido etacrínico	50 mg 1 vez/día	50-100 mg 1 o 2 veces/día		
Bumetanida	0.25 mg c/12 h	0.5-10 mg en 2 o 3 dosis		

Torseמידا	5 mg 1 vez/día	5-10 mg 1 vez/día		Torseמידا: fármaco eficaz para la presión arterial en dosis bajas.
Bloqueadores de receptores de aldosterona				
Espironolactona	12.5 o 25 mg 1 vez/día	12.5 o 25 mg 1 vez/día	Hiperpotasemia, acidosis metabólica, ginecomastia.	Puede ser una adición útil en el tratamiento para individuos con hipertensión resistente.
Amilorida	5 mg 1 vez/día	5-10 mg 1 vez/día		
Eplerenona	25 mg 1 vez/día	25-100 mg 1 vez/día		
Productos combinados				
Hidroclorotiazida y triamtereno	1 tableta 1 vez/día	1 o 2 tabletas 1 vez/día	Igual que los tiazídicos más alteraciones GI, hiperpotasemia en lugar de hipopotasemia, cefalea; el triamtereno puede producir cálculos y disfunción renal; la espironolactona causa ginecomastia. Puede ocurrir hiperpotasemia si se administra esta combinación en pacientes con insuficiencia renal o en quienes utilizan inhibidores de la ACE.	Su uso debe limitarse a enfermos con necesidad demostrable de un fármaco ahorrador de potasio.
Hidroclorotiazida y amilorida	½ tableta 1 vez/día	1 o 2 tabletas 1 vez/día		
Hidroclorotiazida y espironolactona	1 tableta (25/25 mg) 1 vez/día	1 o 2 tabletas 1 vez/día		

Nota: Papadakis *et al.*, 2017, párr.58

La presión es regulada por los diuréticos mediante el consumo de la reserva de sodio corporal. Se maneja la hipótesis de que el sodio aumenta la resistencia vascular por el incremento de rigidez en los vasos y la reactividad neural. Esto se revierte mediante la acción de los diuréticos o restringiendo el sodio de la dieta.

En un inicio, reducen la presión sanguínea mediante la disminución del volumen sanguíneo y el gasto cardíaco, la resistencia vascular periférica podría aumentar en algunas ocasiones.

Posterior a seis u ocho semanas el gasto cardiaco va a volver a su valor normal y la resistencia vascular va a disminuir. (Katzung *et al.*, 2010, párr. 20)

En la mayor parte de los pacientes los diuréticos son eficaces reduciendo la presión arterial de 10 a 15 mm Hg y representan un tratamiento adecuado para la hipertensión esencial leve a moderada. En el caso de una hipertensión más grave, los diuréticos se utilizan combinados con otros fármacos simpaticolíticos y vasodilatadores para tratar la tendencia a retener sodio. Estos fármacos disminuyen la respuesta vascular, haciendo que la vasculatura se comporte como un tubo rígido. Por tanto, al administrar múltiples fármacos en la hipertensión grave, la presión sanguínea puede ser bien controlada si el volumen sanguíneo es de 95% de lo normal, sin embargo, aumenta significativamente cuando es de 105% respecto a lo normal. (Katzung *et al.*, 2010, párr.21)

Existen diferentes tipos de medicamentos diuréticos, los cuales se explican a continuación:

Tiazidas

Según Flores (2008), las tiazidas y sus análogos, como la clortalidona, han sido el principal medicamento en el tratamiento antihipertensivo durante más de 40 años y aún este grupo es el más ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial. (p.773)

Al inicio, estos disminuyen la presión arterial debido a que reducen el volumen plasmático, sin embargo, con el uso prolongado su principal efecto hemodinámico es la disminución de la resistencia vascular periférica. Actualmente el efecto antihipertensivo se logra con dosis más bajas de las que se administraban anteriormente (12.5 de hidroclorotiazida o equivalente). La clortalidona posee la ventaja de que regula de forma más efectiva la presión arterial durante 24 horas en comparación con la hidroclorotiazida. En el caso de que las concentraciones séricas de potasio tengan un valor por encima de 4.5 mmol/L, pueden usarse dosis más elevadas. La administración prolongada de tiazidas “atenúa la pérdida de contenido mineral óseo en mujeres de edad avanzada con riesgo de osteoporosis”. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.58)

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa se utilizan en la hipertensión grave cuando se prescriben varios fármacos con propiedades de retención de sodio, esto en presencia de insuficiencia renal, cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 30 o 40 mL/min y en la insuficiencia cardiaca o cirrosis, en las que la retención de sodio es evidente. (Katzung *et al.*, 2010, párr.21)

El efecto adverso más frecuente de los diuréticos (a excepción de los ahorradores de potasio) es el gasto de potasio, que puede ser especialmente peligroso en personas que toman digitálicos, con arritmias crónicas o con infarto agudo al miocardio o disfunción ventricular izquierda. Además, los diuréticos pueden causar agotamiento de magnesio, alterar la tolerancia a la glucosa, aumentar la concentración de lípidos en sangre, aumentar la concentración de ácido úrico causando ataques de gota. Estos efectos pueden reducirse si se disminuye la dosis, lo cual no afecta la acción antihipertensiva. (Katzung *et al.*, 2010, párr. 25)

Antagonistas de los receptores adrenérgicos β (β - Bloqueadores)

El propranolol fue el primer β -bloqueador que presentó eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, actualmente se sustituye por los β -bloqueadores cardio selectivos como metoprolol y atenolol. Estos medicamentos son efectivos para disminuir la presión arterial en hipertensión leve a moderada, sin embargo, son especialmente útiles para evitar la taquicardia refleja que se presenta con el tratamiento con vasodilatadores directos. (Katzung *et al.*, 2010, párr. 174)

La JNC recomienda los β - bloqueadores para el tratamiento inicial de la hipertensión sin complicaciones, como una alternativa al tratamiento con diuréticos. Esos representan una buena opción debido a que no sólo disminuyen el gasto cardiaco, sino que también reducen la cantidad de renina lo cual es de mucha utilidad en pacientes con un aumento en el estímulo adrenérgico, angina de pecho o en periodo postinfarto. (Opie y Gersh, 2002, p. 247)

Opie y Gersh (2002) recomiendan, además, que se inicie con una dosis baja de este tipo de medicamentos, para disminuir la posibilidad de fatiga inicial debida a la disminución del gasto cardiaco. (p. 248)

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 (α - Bloqueadores)

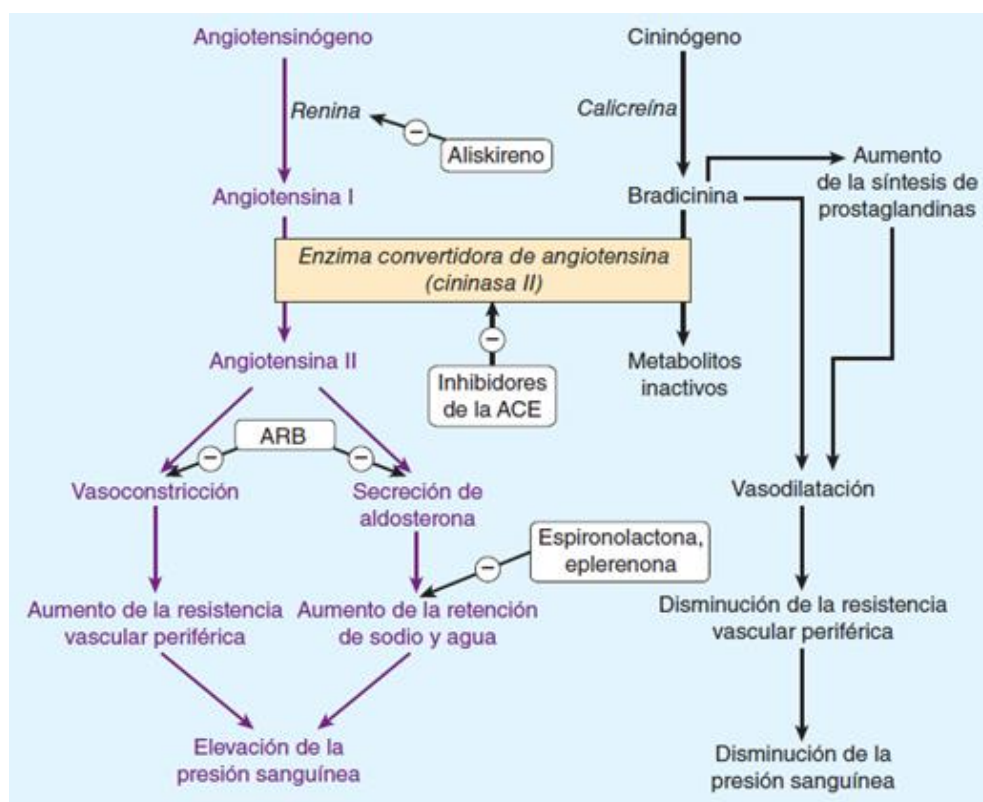
Los antagonistas α disminuyen la presión sanguínea mediante dilatación de los vasos de resistencia y capacitancia. Se recomienda su administración conjunta con antagonistas β y un diurético, ya que, en ausencia de este, se observa retención de sal y agua. Estos medicamentos se utilizan en pacientes masculinos con hipertensión e hiperplasia prostática benigna concomitantes, ya que ofrecen una serie de beneficios. (Katzung *et al.*, 2010, párr. 70)

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)

Los Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, mejor conocidos como IECA operan en el control de la presión arterial mediante una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo sanguíneo renal, lo cual origina excreción de sodio y agua sin modificar significativamente la filtración glomerular. Estos medicamentos detienen el avance de microalbuminuria a proteinuria, lo cual previene el desarrollo de nefropatías, en conjunto con los ARA-II son los hipotensores más eficaces para prevenir la neuropatía diabética y se dice que la disminución de la presión arterial mediante estos fármacos se realiza protegiendo la función del corazón y de los riñones. (Flores, 2008, p.778)

Como se observará en la siguiente figura, el mecanismo de acción de estos medicamentos se da cuando la corteza renal secreta renina por disminución de la presión sanguínea, estimulación neural simpática y disminución del aporte de sodio o aumento de la concentración de sodio en el túbulo renal distal. La renina actúa sobre el angiotensinógeno para la liberación del decapeptido precursor inactivo, angiotensina I, que se convierte en angiotensina II que, a su vez, se transforma en la glándula suprarrenal en angiotensina III. La angiotensina II tiene actividad de vasoconstricción y retención de sodio. Las angiotensinas II y III estimulan la secreción de aldosterona. (Katzung *et al.*, 2010, párr. 2)

Figura 6: Sitios de acción de los fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina-aldosterona



Nota: Katzung, Masters y Trevor, 2010, párr. 3

Antagonistas del calcio

Según Papadakis *et al.* (2017), estos medicamentos causan una vasodilatación periférica, pero producen menos taquicardia refleja y retención de líquidos que otros vasodilatadores. Su porcentaje de eficacia como monoterapia en todos los grupos demográficos y grados de hipertensión es de un 60%, por lo que son preferibles a los β -Bloqueadores y a los inhibidores de la ECA en adultos mayores y personas de raza negra. Según estudios, estos poseen un efecto protector contra la apoplejía y en los estudios ALLHAT y el protocolo clínico *Systolic Hypertension in Europe* fueron más eficaces que el tratamiento basado en diuréticos. Los efectos secundarios más frecuentes de este grupo son cefalea, edema periférico, bradicardia y estreñimiento. (párr. 74)

Dentro de este grupo de medicamentos se encuentra el clorhidrato del verapamil (COER-24) que se conoce como el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA. Este permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación por 4 a 6 horas, lo cual proporciona mayores concentraciones del medicamento en sangre durante las primeras horas de la mañana, momento del día que se incrementan los niveles de presión arterial. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 66)

Inhibidores de Renina

El medicamento representante de este grupo de antihipertensivos se denomina Alisquirén. Este fármaco se une con el sitio proteolítico de la renina, por lo que impide la separación del angiotensinógeno de esta. Como consecuencia las concentraciones de la angiotensina I y la II disminuyen, y la de renina aumentan. Es eficaz para reducir la presión arterial, disminuye la albuminuria y limita la hipertrofia ventricular izquierda. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.67)

Antagonistas de receptores de Angiotensina (ARA-II)

Este grupo de medicamentos mejora las condiciones cardiovasculares en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 con nefropatía. En contraste con los IECA, estos no producen tos y tienen una menor probabilidad de desarrollar dermatosis o angioedema, pero sí pueden causar hiperpotasemia y en pacientes con estenosis arterial renal bilateral, hipotensión y deterioro de la función renal. El olmesartán se ha relacionado con un síndrome similar al esprue, que se manifiesta por dolor abdominal, reducción de peso y náusea que se detiene al suspender el fármaco. (Papadakis *et al.*, 2017, párr.70)

Cronofarmacología

Con los viajes transoceánicos se dio a conocer el fenómeno conocido como *Jet-lag*, poniendo en evidencia la importancia de conocer el orden temporal de fenómenos fisiológicos, que “pueden generar deficiencias en habilidades psicomotrices, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia,

fatiga durante el día, trastornos gastrointestinales, cefaleas y alteraciones afectivas”. (Castellanos, Rodríguez, Salgado y Escobar, 2007, p.238)

Según Arellanes y Díaz (2012) los ritmos biológicos son considerados procesos homeostáticos de tipo predictivo en los que los cambios que ocurrirán son anticipados por mecanismos endógenos proactivamente. (p.75) Estos autores indican, además, que la interpretación fisiológica de los ritmos biológicos está asociada con el concepto de reostasis. Este concepto describe los procesos fisiológicos encargados de la adaptación de las funciones orgánicas a los cambios en las necesidades o condiciones del organismo. El proceso de reostasis sugiere, además, que la regulación del ajuste del punto de referencia de una variable fisiológica se modificará en función de las necesidades de determinado organismo, las cuales serán definidas por las condiciones particulares con respecto al ambiente o desarrollo que presente el individuo.

Con el conocimiento de estos ritmos corporales, es posible determinar que un medicamento pueda ser terapéutico y seguro al ser administrado en un “momento circadiano”, pero “subóptimo o poco tolerado” cuando se administra en otra etapa del ciclo circadiano. (Manfredini y Fabbian, 2017, p.2)

Basándose en el concepto de que diversos parámetros fisiológicos se organizan en función del tiempo, resulta lógico que no sólo es importante determinar la cantidad correcta de un medicamento, sino también administrarla en el momento indicado. (Castellanos *et al.*, 2007, p.238)

Hernández (2014), indica que los principales ritmos biológicos que pueden interactuar con los fármacos son: “ciclo celular, variaciones circadianas del tono autonómico, ciclo sexual femenino (ovárico, endometrial), ciclo sueño-vigilia, variaciones hormonales de cortisol y melatonina”. (párr. 4)

Durante los años 70 y 80, la endocrinología mostró interés en los ritmos hormonales. Posteriormente, los procesos rítmicos, fisiológicos y fisiopatológicos, asociados a la morbilidad y mortalidad en algunas enfermedades vasculares, respiratorias y metabólicas cobraron importancia.

Conceptos

El sistema circadiano está formado por diversas estructuras, a saber:

Reloj biológico

También llamado oscilador o marcapaso circadiano. En el caso de los mamíferos, el principal oscilador o marcapaso circadiano corresponde al núcleo supraquiasmático, el cual es “una estructura bilateral localizada en el hipotálamo ventral anterior, dorsal al quiasma óptico, rostral a las comisuras supraópticas y ventrolateral al receso quiasmático del tercer ventrículo.” (Arellanes y Díaz, 2012, p.76)

El núcleo supraquiasmático humano posee un número de neuronas inmunorreactivas al péptido neurotensina mayor al de los otros mamíferos. Estas están distribuidas por todo el núcleo y presenta un gran número de neuronas con neuropéptido Y. Asimismo es posible observar dos regiones descritas como centro, que contienen neuronas que expresan péptido intestinal vasoactivo y neuropéptido Y, además una zona periférica con abundantes neuronas que contienen arginina vasopresina. (Arellanes y Díaz, 2012, p.76)

Vías de conexión

Dentro de estas se encuentran las vías aferentes encargadas de suministrar al reloj biológico la información proveniente de las señales externas y las vías eferentes, encargadas de transmitir las señales a los sistemas efectores que expresan los diferentes ritmos fisiológicos y conductuales. Algunos ejemplos son: el eje hipotálamo- hipofisarios- suprarrenal, el sistema cardiovascular, inmunitario, hematopoyético, el ciclo celular y la glándula pineal. Todos estos sistemas se sincronizan con el núcleo supraquiasmático mediante señales neuronales o sustancias que interactúan con ellos, como hormonas y neurotransmisores. (Castellanos *et al.*, 2007, p.239)

Algunos de los neurotransmisores más importantes son el ácido gamma amino butírico (GABA) en el haz geniculado hipotalámico, el glutamato en el tracto retino hipotalámico y la serotonina en el rafe medio. Estos neurotransmisores son el objetivo de muchos agentes

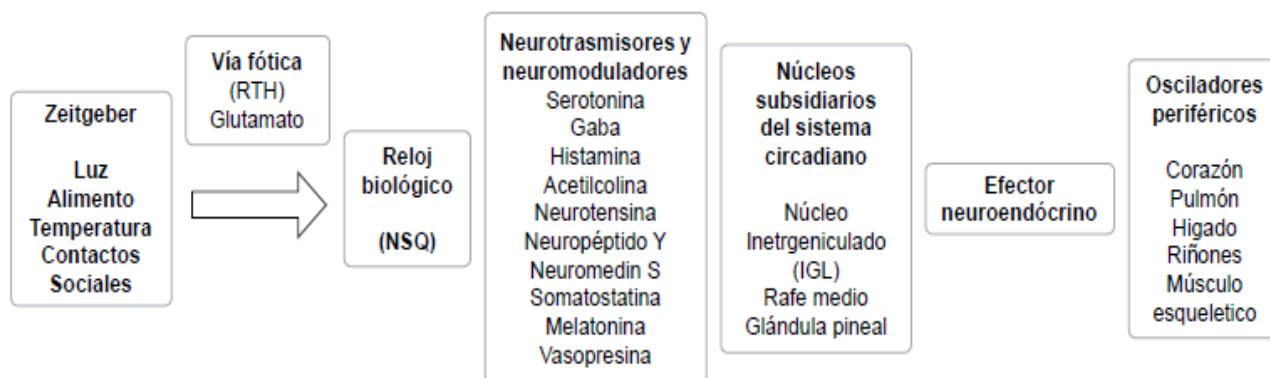
psicotrópicos y neuroprotectores usados actualmente, por lo que estos medicamentos podrían estar interfiriendo en los ritmos biológicos y esto podría formar parte de su efecto terapéutico. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 67)

Osciladores periféricos

Con respecto a los osciladores secundarios, estos se encuentran presentes en diversos tejidos, por ejemplo, en la retina, en la que la información es recibida por las células ganglionares que contienen la melanopsina y se proyecta al núcleo supraquiasmático mediante el tracto retinohipotalámico. Las neuronas presentes en el núcleo supraquiasmático proyectan a otras estructuras hipotalámicas que ejercen también influencia mediante señales humorales regulando el patrón hormonal de secreción rítmica de cortisol, hormona luteinizante, melatonina y el ciclo sueño-vigilia. (Arellanes y Díaz, 2012, p.76)

La luz es el principal sincronizador (ciclo luz-oscuridad), sin embargo, existen otros de carácter social, laboral o incluso la prescripción de medicamentos también puede sincronizar los relojes biológicos. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 67)

Figura 7: Relación entre los principales componentes del sistema cronobiológico



Nota: Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 67

Ritmos biológicos

Los ritmos biológicos son una variación temporal que ocurre normalmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, “con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones. Todos los procesos biológicos, tienen un curso temporal cíclico, con máximos y mínimos, pasando en forma gradual desde uno a otro estado”. (HSJD, 2015, p.2)

Algunos ejemplos de estos ritmos son el ciclo celular, las variaciones circadianas del tono autonómico, el ciclo sexual femenino, el ciclo sueño-vigilia, las variaciones hormonales de cortisol, o de melatonina. “Estos ciclos, en realidad, hacen que el organismo tenga momentos más vulnerables o más aptos, para llevar adelante determinadas acciones”. (HSJD, 2015, p.2).

Cronobiología

Es la rama de la biología dedicada a estudiar los ritmos biológicos en los organismos, algunos conceptos importantes para comprender estos procesos son:

Ritmos ultradianos

También denominados de alta frecuencia. El periodo del ritmo es menor a 20 horas. Ejemplos de este son la actividad cardiaca y respiratoria que duran segundos o minutos. La secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas. (HSJD, 2015, p.3). Como ejemplos, se citan las arritmias cardiacas, polipnea y bradipnea. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 66)

Ritmos infradianos

Llamados de baja frecuencia en el que el periodo es mayor a 28 horas. Entre ellos se encuentran, los ritmos circaseptanos (alrededor de 7 días) como la rutina laboral; los ritmos circamensuales (de alrededor 30 días) como la menstruación, los ritmos circanuales o estacionales. Un ejemplo es el Síndrome disfórico premenstrual. (HSJD, 2015, p.3)

Ritmos circadianos

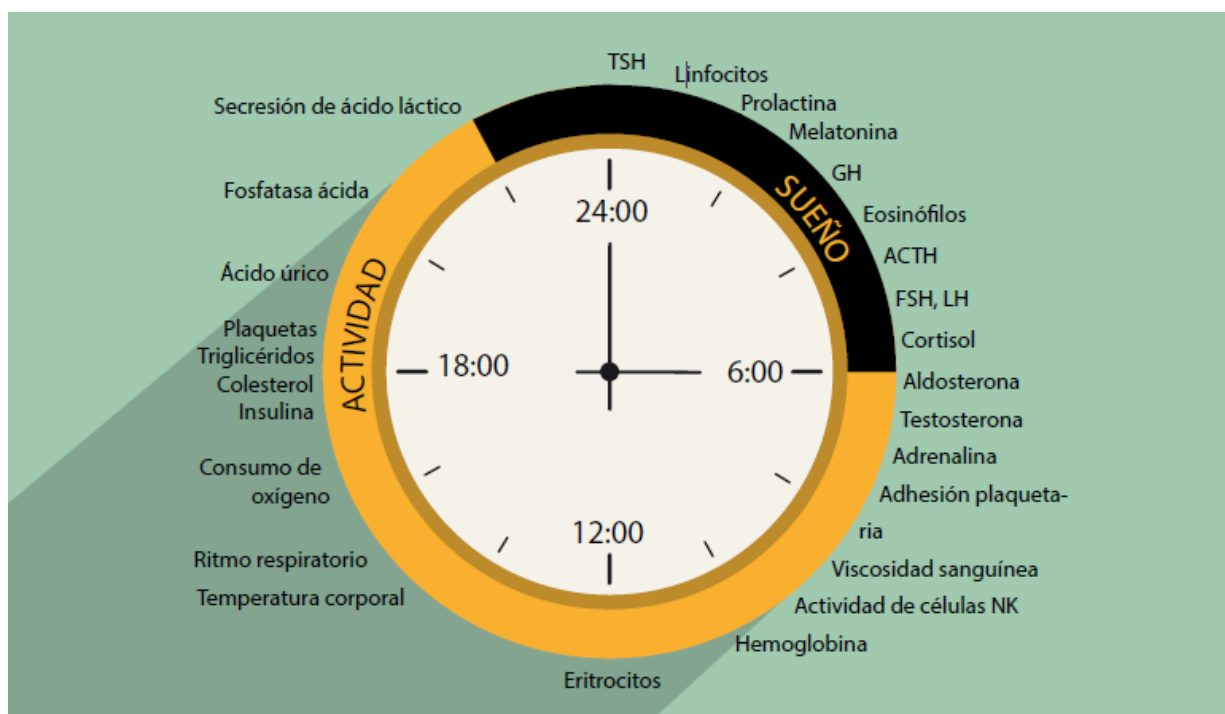
En estos, el período oscila entre 20 y 28 horas. El ejemplo más representativo es el ritmo sueño-vigilia. Estos ritmos son particularmente importantes debido a que muchas variables fisiológicas y fisiopatológicas oscilan en este patrón temporal. (HSJD, 2015, p.3)

Según Tamosiunas y Toledo (2010), algunos de los efectos fisiológicos asociadas a este tipo de ritmo son: (p.66)

- Trastornos del sueño
- Síndrome de cambio de huso horario (*Jet-lag*)
- Alteraciones por trabajo en turnos rotativos
- Mayor incidencia de infarto agudo de miocardio y accidente cerebro vascular isquémico-hemorrágico con mayor incidencia en la mañana
- Mayor incidencia de úlcera gastroduodenal en la noche
- Mayor cantidad de crisis de broncoespasmo en la noche
- Edema agudo en pulmón

En el ser humano, los ritmos circadianos presentan un orden temporal interno, de forma que los procesos catabólicos suelen presentar su máximo durante el día, mientras que los anabólicos tienen sus máximos durante la noche. (Arellanes y Díaz, 2012, p.75)

Figura 8: Organización circadiana de algunas variables fisiológicas en el ser humano



Nota: Castellanos y Escobar, 2016, p. 18

A continuación, se definen una serie de conceptos importantes para comprender la aplicación de la ritmicidad circadiana en la administración de medicamentos:

Cronoterapia

Este concepto se refiere a realizar los tratamientos de un paciente de acuerdo con el reloj biológico diario, mensual, estacional o anual del mismo, con el objetivo de maximizar los beneficios para la salud y minimizar los efectos adversos. (HSJD, 2015, p.3)

Calvo y Hermida (2006), la definen como la “administración temporalizada de los fármacos” (p.20), esto con el fin de obtener concentraciones plasmáticas y tisulares sincronizadas con el ciclo circadiano, tanto en procesos patológicos como en su sintomatología, para así aumentar su eficacia y reducir al máximo los efectos secundarios que se puedan presentar.

El principio de la cronoterapia es la optimización de los tratamientos, lo cual ya está siendo considerado al prescribir cronoterapéuticamente algunos medicamentos como los hipoglicemiantes, antiinflamatorios y antihipertensivos como el verapamilo. Además, se han fabricado sistemas de cronoliberación de principios activos como son: CONTIN, OROS, CODAS, CEFORM y TIMERx, entre otras. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 66)

De acuerdo con Krishna, Semwal, Neelam, Ruqsana, Shravan y Bhowmik (2012) el uso de la cronoterapia presenta importantes ventajas, como lo son:

- Previene la sobredosis de cualquier clase de medicamento
 - Hace que la utilización del medicamento sea más apropiada y, por lo tanto, aumenta el valor de este
 - Reduce los efectos secundarios innecesarios de un medicamento y ayuda a llevar un mejor control del tratamiento por un período de tiempo particular o limitado.
- (p.8)

Cronofarmacocinética

La cronofarmacocinética toma en cuenta la variación temporal de los parámetros farmacocinéticos:

- Vida media ($t^{1/2}$)
- Tiempo en que se alcanza la concentración máxima (T_{max})
- Área bajo la curva (ABC)

Estos cambios se deben a que existen modificaciones rítmicas en procesos fisiológicos como la secreción gastrointestinal, el flujo sanguíneo hepático o la filtración glomerular que afectan la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos y que, en definitiva, no permiten catalogarlas como uniformes a lo largo del día. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 68)

Estos autores indican como ejemplo que se han demostrado variaciones circadianas significativas de los citocromos P450 4A3 (CYP4A3) y N- acetiltransferasa, que operan en la fase I y II del metabolismo de los fármacos a nivel hepático, lo cual puede aumentar o disminuir el

efecto de primer paso hepático, de acuerdo con el momento del día en que se administre el medicamento. (p. 68)

El concepto de cronofarmacocinética alcanza una importancia especial en aquellas sustancias que poseen un estrecho rango terapéutico y una gran variabilidad intraindividual como por ejemplo la digoxina la cual alcanza una T_{max} significativamente menor cuando se administra el mismo fármaco en la mañana que por la noche o la teofilina que administrada en la noche tiene un mayor perfil de eficacia y seguridad que si se administra en otro momento del día. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 68)

Cronoestesia

La cronoestesia estudia la interacción fármaco-receptor tomando en cuenta la susceptibilidad del sistema a lo largo del día. (HSJD, 2015, p.3)

Por ejemplo, al estudiar la variabilidad circadiana del sistema nervioso autónomo, puede observarse que la susceptibilidad al antagonismo betaadrenérgico es mayor durante la mañana, en la que predomina el tono simpático. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 68)

Cronoergia

Esta toma en cuenta la respuesta del organismo a determinada sustancia farmacológica en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas. La misma permite que el sistema sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes. (HSJD, 2015, p.3)

Cronotoxicidad

Campos, Moreno y Mendoza (2008) definen cronotoxicidad como “el estudio de la influencia del tiempo sobre los efectos tóxicos provocados por los medicamentos y otros xenobióticos” (p.72)

Este aspecto estudia la vulnerabilidad de un sujeto a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos. Es de suma importancia al utilizar medicamentos muy tóxicos

como, por ejemplo, en los agentes antitumorales, optimizar la efectividad de la droga minimizando su toxicidad. Basándose en este concepto, se han realizado estudios con diferentes citostáticos modificando el patrón de administración. (HSJD, 2015, p.3)

Cronostasis

Este concepto corresponde a los “mecanismos que transmiten un orden temporal a diversos procesos fisiológicos, que ajustan el tiempo biológico con el geofísico y coordinan la progresión temporal de distintos procesos fisiológicos y conductuales entre sí.” Este proceso se da mediante el sistema circadiano. (Castellanos *et al.*, 2007, p.238)

De acuerdo con Hernández, 2014, “el aspecto fisiológico y el comportamiento de los ritmos biológicos son controlados por los genes reloj” (párr.16). Este autor indica que los principales genes reloj en el ser humano son:

- Clock (*circadian locomotor output cycles kaput*)
- Per1, Per2 y Per3 (*period 1, 2, 3*) (expresión inducida por la luz)
- Cry 1, Cry 2 (*cryptochrome 1, 2*)

Desincronización y enfermedad

En muchas ocasiones, el proceso de enfermedad está relacionado con la desincronización de los sistemas cronobiológicos. Esta desincronización se denomina cronodisrupción y ha sido asociada a procesos crónicos que perturban la organización temporal, lo que pone en riesgo la homeostasis y, por tanto, la salud. (Castellanos y Escobar, 2016, p. 18)

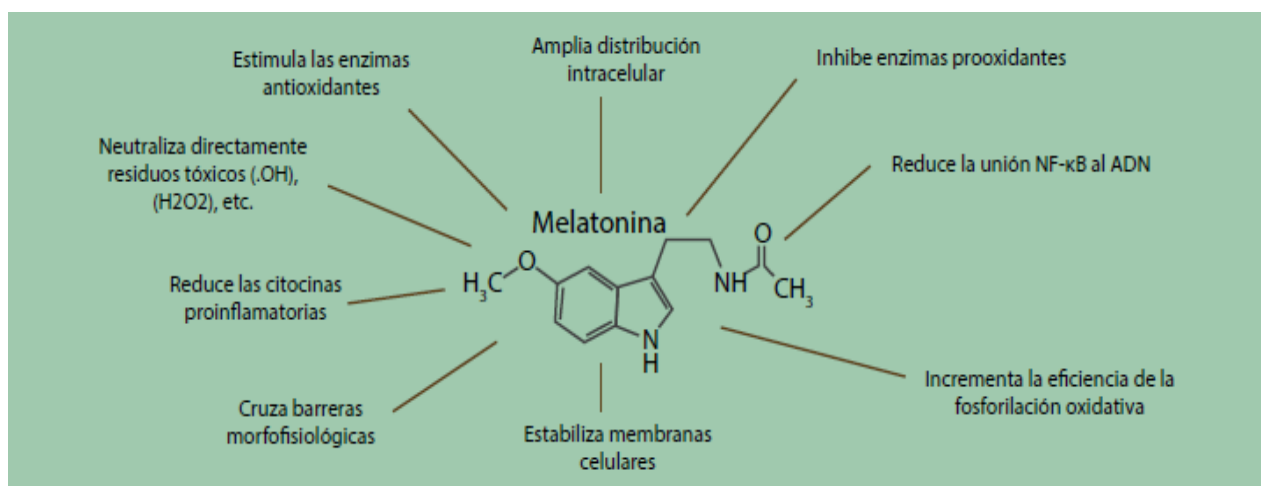
Las principales consecuencias de la alteración de la homeostasis son el envejecimiento prematuro, insomnio, mayor predisposición al desarrollo de depresión, deterioro cognitivo, demencia y alteraciones del estado de ánimo que podrían favorecer el abuso de alcohol y tabaco, afectación del estado metabólico, lo cual favorece la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y muerte prematura. (Castellanos y Escobar, 2016, p. 18)

La exposición a la luz durante las noches es una de las principales causas de la cronodisrupción, y que tienen como consecuencia inmediata la supresión de la síntesis y liberación de melatonina. (Castellanos y Escobar, 2016, p. 18)

La hormona melatonina es un poderoso antioxidante que neutraliza directamente gran cantidad de radicales libres como el hidroxilo, peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso, radicales libres del oxígeno y ácido peroxinitroso que están asociados a gran cantidad de enfermedades; y de manera indirecta estimula la síntesis del glutatión que es un antioxidante intracelular. (Castellanos y Escobar, 2016, p. 18)

Además, la melatonina reduce la oxidación inducida por la isquemia, oxidación tóxica de drogas y metales pesados y ha sido utilizada exitosamente en recién nacidos con sepsis como tratamiento adyuvante. La melatonina sincroniza y acopla los osciladores periféricos con el núcleo supraquiasmático. (Castellanos y Escobar, 2016, p. 19)

Figura 9: Acciones mediante las cuales la melatonina protege a las células del daño oxidativo



Nota: Castellanos y Escobar, 2016, p. 18

De acuerdo con Castellanos *et al.* (2007), las alteraciones en la cronofarmacología pueden clasificarse de la siguiente manera:

Desincronización externa

Se define como “la pérdida de coherencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj”. Esta pérdida de coherencia puede producirse por:

- Cambio o daño de las vías de sincronización
- Alteración de la señal de sincronización
- Viaje a través de varios husos horarios

Un ejemplo de este tipo de desincronización se presenta el *jet-lag* explicado anteriormente, en el cual se puede generar un adelanto o atraso de horas (dependiendo de la dirección del viaje) produciendo la pérdida de relación entre la hora geográfica del lugar y la función de los efectores. Otro caso de se debe a la falta de congruencia de las actividades del individuo con las señales de sincronización externas, como en el caso de las personas que trabajan en jornadas nocturnas que presentan consecuencias como irritabilidad, trastornos gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y aumento en la incidencia de cáncer. (p.239)

Desincronización interna

Es definida como “la pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj y el resto del organismo,” debida a una alteración en la salida de señales rítmicas hacia el resto del organismo o en la transmisión de éstas a los efectores, esto bajo el planteamiento de que existe una relación correcta entre el reloj y el medio externo. Este tipo de desincronización puede desarrollarse en trabajadores nocturnos o en personas con enfermedades cronicodegenerativas como lo son la diabetes (en la que se plantea se pierde la comunicación entre el reloj y los órganos periféricos como el páncreas y el hígado), hipertensión y el cáncer. (p.239)

En la figura 10 se puede observar un ejemplo del ritmo circadiano que sigue la manifestación de los síntomas o eventos agudos de algunas patologías.

Figura 10: Manifestaciones de algunas patologías según el ciclo circadiano



Nota: Castellanos *et al.* (2007, p. 240)

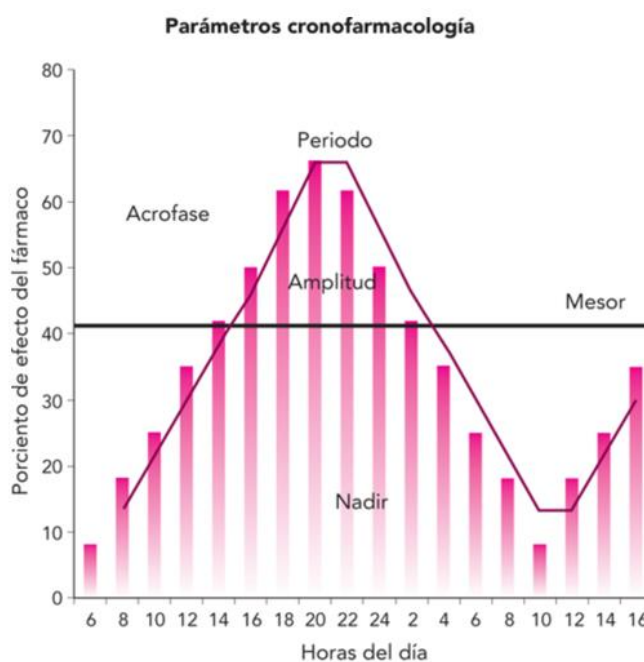
Parámetros de un ritmo cronofarmacológico

A continuación, se definen brevemente los parámetros de un ritmo biológico, según Campos, Moreno y Mendoza (2008), los cuales, a su vez, se ilustran en la figura 11:

- **Periodo (ζ):** también se le conoce como longitud del ciclo, corresponde a la duración de un ciclo completo, el intervalo de tiempo entre dos puntos de referencia idénticos. Este parámetro se expresa en unidades de tiempo (segundos, minutos, horas, días, meses o años)
- **Acrofase (θ):** corresponde a la hora del día en que la variable estudiada presenta el valor más alto
- **Nadir (N):** Se define como la hora del día en que la variable estudiada presenta el valor más bajo.
- **Amplitud (A):** representa la mitad de la diferencia entre el valor más alto y el más bajo de la variable analizada.

- Mesor (M): Es la media aritmética de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un periodo. (p. 71)

Figura 11: Parámetros característicos de un ritmo cronofarmacológico: modelo teórico del comportamiento de un fármaco al interactuar con un ritmo circadiano



Nota: Hernández (2014) párr. 14

Con respecto a los procesos enzimáticos que controlan el organismo, las de tipo I son mayoritariamente microsomales y están coordinadas para ser expresadas cuando los animales están activos y, por ende, sería más probable la ingesta de alimentos. Las enzimas de tipo II solubilizan los medicamentos para ser excretados y son en su mayoría lipofílicas. Estas se expresan principalmente en la fase contraria a la actividad del día, sin embargo, cada grupo enzimático tiene un momento determinado en el que funciona de manera óptima. Finalmente, las de tipo III funcionan como transportadores que trasladan los medicamentos desde la sangre hasta los órganos excretores y su expresión circadiana ocurre en las regiones de los órganos donde sucede el transporte. (Molina y Akle, 2016, p. 305)

Según Hernández (2014), el estudio de la concentración de determinadas variables fisiológicas y bioquímicas durante el día permitió establecer un patrón circadiano, descrito a continuación: (párr. 27)

Tabla 5: Proceso fisiológico aumentado según la hora del día

Hora del día (Formato de 24 horas)	Proceso fisiológico
24-5	Mayor concentración de leucocitos, linfocitos, eosinófilos, prolactina, melatonina, hormona adrenocorticotropa, hormona luteinizante y foliculoestimulante.
6-9	Concentraciones séricas más altas de cortisol, aldosterona y testosterona
9-12	Tasa más elevada de agregación plaquetaria, viscosidad sanguínea y actividad de las células <i>natural killer</i>
12-15	Mayor dilatación bronquial, por tanto, aumento del calibre de la vía aérea, además, se presenta la concentración más alta de hematocrito.
16-18	Concentraciones séricas más altas de insulina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico
21-24	Mayor secreción gástrica

Nota: Elaboración propia con datos obtenidos de Hernández, 2014, párr. 28- 33.

Patologías a las que puede aplicarse la cronofarmacoterapia

El concepto de cronoterapia expuesto ampliamente en el apartado anterior puede ser aplicado a diferentes patologías, por ejemplo, Hernández (2014), indica que padecer de migraña es más probable entre las 6 y 9 am, al igual que los síntomas de la rinitis alérgica e infecciosa como congestión, escurrimiento y prurito nasal. En el caso de la artritis reumatoide el dolor es mayor entre las 9 y 12 md, en tanto que el presentado en pacientes con osteoartritis presenta es entre las 3 y 6 pm. El dolor causado por úlcera péptica aumenta con mayor frecuencia entre 1 y las 6 am. (párr. 35-39)

A continuación, se detallan algunos otros ejemplos de patologías en las que se aplica ampliamente el concepto de cronofarmacología.

Cáncer

En el campo oncológico existe gran cantidad de estudios que evidencian la relevancia de los ritmos biológicos y la cronocinética de los agentes anticancerosos. El uso cronofarmacológico de los agentes oncológicos tiene su explicación en la variación de las fases de síntesis celulares y de ADN a lo largo del día, ya que los medicamentos usados en las terapias oncológicas ejercen citotoxicidad sobre las células durante la fase proliferativa del ciclo celular. (Castellanos *et al.*, 2007, p.239)

Según estos autores, la cantidad de células en fase de síntesis de ADN y mitosis varía a lo largo de las 24 horas del día, por tanto, los mecanismos a cargo de la regulación circadiana operan sobre los factores de crecimiento, receptores de membrana y/o sobre sistemas enzimáticos, ocasionando menos daños a las células sanas y atacando con mayor agresividad a las células cancerosas. La síntesis de ADN en células tumorales presenta cambios diarios con un rango máximo entre las 12 y 16 horas.

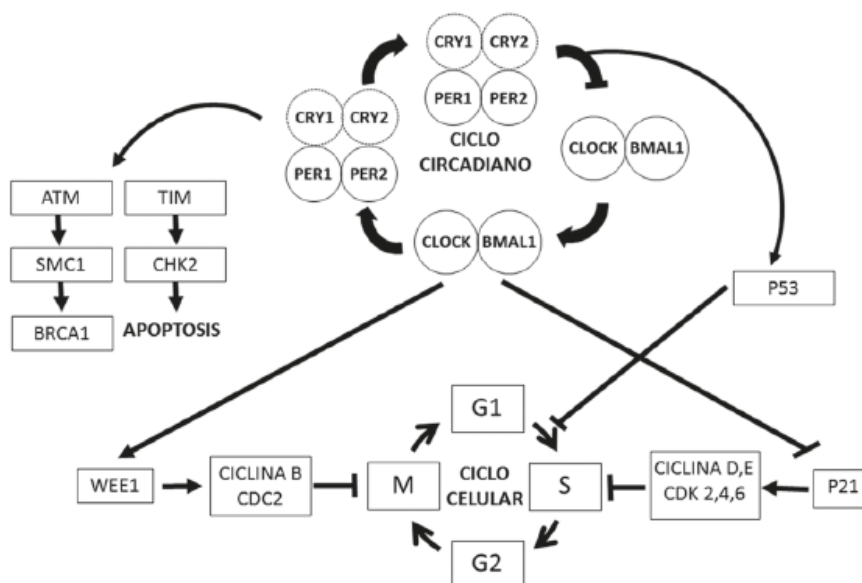
Un ejemplo de esto, lo constituye la enzima timidilato-sintetasa, que es esencial para la síntesis de ADN. La inhibición de esta detiene la división celular y es el mecanismo de acción del 5-Fluorouracilo (5FU), el cual debe darse en dosis bajas durante la noche y altas en el día, idealmente debe administrarse en el Nadir (periodo de menos mitosis del ritmo circadiano del tejido sano) o durante la acrofase o pico máximo mitótico del cáncer. Otro ejemplo de este comportamiento es el índice mitótico de los carcinomas mamarios humanos, que muestra ciclos circadianos, con un pico máximo cercano a las 15 horas del día. (Castellanos *et al.*, 2007, p.239)

En cada célula, el reloj molecular está constituido por la transcripción y traducción cíclica de genes circadianos. Las unidades principales del circuito temporal de las células son los genes *clock* y *bmali*, que se dimerizan formando el complejo *CLOCK-BMAL1* conocido como el brazo positivo del reloj. Este complejo activa la transcripción al inicio de cada día mediante elementos

E-box de los genes *period* y *cryptochrome*. Las proteínas *PER* y *CRY* se acumulan durante el día y forman un complejo represor *PER-CRY*, que constituye el brazo negativo del reloj, y al principio de la noche inhibe la actividad de *CLOCK-BMAL1*. Este circuito de activación e inhibición genéticas dura aproximadamente 24 horas. (Molina y Akle, 2016, p. 303)

Este proceso se ilustra en la figura 12:

Figura 12: Relación entre el ciclo circadiano y el ciclo celular



Nota: Molina y Akle, 2016, p. 304

Los genes reloj ejercen influencia sobre otros procesos al nivel molecular, particularmente sobre los estadios del ciclo celular, apoptosis y reparación del ADN. En las células de los vertebrados la replicación celular ocurre en horas de la tarde. En el caso de los humanos, la fase S de la mucosa gastrointestinal, la piel y la médula ósea ocurren cerca del medio día o en la tarde. (Molina y Akle, 2016, p. 303)

Se han realizado estudios en ratones en los cuales se demuestra que la administración de muchos agentes quimioterapéuticos a una hora determinada cambia su toxicidad y tolerancia. Este

fenómeno se ha presentado en las principales clases farmacológicas: antimetabolitos, antraciclinas y derivados del platino.

Para el caso de los humanos, los ensayos clínicos han demostrado que la quimioterapia que se administra a horas concretas del día produce significativos beneficios en pacientes con diferentes tipos de cáncer: (Molina y Akle, 2016)

- Cáncer de colon: Las terapias con 5-FLU y oxiliplatino mediante bombas de infusión continua con la hora de administración regulada disminuye significativamente los efectos secundarios y la frecuencia de neuropatía periférica en comparación con grupos de pacientes que la recibían en cualquier momento del día. Además, la supervivencia de los pacientes con terapia cronomodulada resultó ser 4.1 veces mayor que la de los pacientes cuya terapia fue administrada de forma continua. (p. 305)
- Cáncer de ovario y endometrio: Al recibir terapias cronomoduladas con doxorubicina y cisplatino ocurrieron menos alteraciones hematológicas y renales, además de presentar una mejor respuesta clínica. (p. 306)
- Leucemia: Se realizaron estudios en los que el Metotrexato y 6-Mercaptopurina presentaron más riesgo de recaídas al ser administrados durante las mañanas, en lugar de las tardes como es recomendado, ya que el punto máximo de síntesis de ADN en la proliferación de las células sanguíneas que ocurre en la médula ósea tiene lugar aproximadamente a la 1:00 pm que corresponde a la mitad del ciclo de luz. De la misma forma, el glutatión, que es un tripéptido relacionado con la defensa de las células contra los agentes citotóxicos ocurre 5 horas antes de este proceso de proliferación en la médula, es decir, cerca de las 8:00 am. (p. 305)

Diabetes

En personas no diabéticas, las mediciones sugieren que las concentraciones de glucosa e insulina permanecen casi constantes, mientras que en los pacientes con diabetes se da un importante aumento de estas en sangre antes del desayuno, este comportamiento se conoce como fenómeno del alba.

La información de los siguientes párrafos fue obtenida de Nagy y Reddy (2015):

En el caso de la diabetes tipo 1, se maneja la teoría de que los efectos de la secreción nocturna de la hormona del crecimiento en la glucosa en sangre no se compensan debido a la ausencia de insulina. El tratamiento para este tipo de diabetes es la administración de insulina, que debe realizarse considerando el ritmo circadiano de la sensibilidad a la insulina, la cual alcanza su pico en el periodo comprendido entre las 12 am hasta las 3 am. (p. 51)

Al inducir a la normogluemia en ayunas usando infusiones subcutáneas continuas de insulina o análogos de insulina de acción prolongada que no produzcan pico durante el día, se reduce el riesgo de hipogluemia nocturna.

En la diabetes tipo 2, el fenómeno del alba se atribuye a un aumento breve de la gluconeogénesis hepática al amanecer en ausencia de una secreción de insulina compensatoria. El objetivo principal del tratamiento en este tipo de diabetes es restablecer la normogluemia ya que estos aumentos causan el deterioro progresivo de las células β del páncreas.

Por tanto, el reemplazo nocturno de la insulina basal en la diabetes tipo 2 representa un tratamiento óptimo que imita la fisiología de la homeostasis de la glucosa en personas no diabéticas sanas ya que evita el fenómeno del alba limitando la producción de glucosa hepática y la lipólisis.

En 2012, Carranza y López realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la influencia del horario de administración en el efecto del medicamento repaglidina. Este es un medicamento antidiabético que funciona de forma parecida a las sulfonilureas, estimulando la secreción pancreática de insulina cerrando canales de potasio de la célula beta del páncreas. Sin embargo, su latencia y duración son más cortas respecto a las sulfonilureas, lo cual equivale a una ventaja para el tratamiento de las elevaciones de glucosa postprandiales. La indicación regular de la repaglidina es de 1 a 2 mg antes de cada comida, pero no se da ninguna indicación sobre la variación de su efecto con respecto a la hora de administración. (p. 566)

Los datos obtenidos indican que la repaglidina administrada durante las noches posee únicamente el 50% de la capacidad hipoglicémica que presenta en la mañana y al medio día,

aspecto que debe considerarse al ser prescrita como tratamiento de la hiperglucemia postprandial nocturna. Se indica que es necesario realizar este estudio cronofarmacológico con otros antidiabéticos.

Recientemente se ha estudiado que el gen reloj Cry, que promueve la síntesis de la proteína cryptochrome, está relacionado con la regulación de la gluconeogénesis de acuerdo con la actividad matutina y la ingesta alimentaria, de modo que esta proteína podría modificar el perfil cinético y dinámico de los fármacos hipoglucemiantes. (Hernández, 2014, párr.48)

Epilepsia

El tratamiento para esta condición es un gran postulante para ser aplicado con cronoterapia debido al aumento de las crisis convulsivas con algunos ritmos y desencadenantes biológicos. Muchas de las convulsiones siguen patrones diurnos influenciados por localización de electroencefalograma (EEG), semiología convulsiva, etiología y edad. La descripción de ataques más consistentes se relaciona con la localización de EEG ictal, las del lóbulo temporal ocurren con mayor frecuencia por las tardes y adicionalmente pueden tener un pico en la mañana, las del lóbulo frontal suceden temprano en la mañana, las del occipital acontecen mayoritariamente por las tardes y las convulsiones parietales ocurren más por la mañana. Las convulsiones generalizadas ocurren con mayor frecuencia en las madrugadas. (Ramgopal, Thome y Loddenkemper, 2013, p. 339)

Estos autores indican, además que algunos de los factores que afectan la sincronización y la distribución de los medicamentos antiepilépticos son:

- **Digestión y absorción:** Debe coordinarse los tiempos y cantidades de la alimentación con la administración de los medicamentos ya que un cambio sencillo puede significar que el fármaco sea o no efectivo, por ejemplo, la absorción del valproato puede verse retrasada si se toma posterior a una comida. (p. 339)
- **Distribución:** Esta también se ve afectada por cambios cíclicos, un ejemplo de ello es el valproato en el que la unión a proteína plasmática desempeña un importante rol ya que es más probable que este se encuentre ligado a proteína durante la tarde

y que las concentraciones del fármaco libre ocurran entre 2 a 6 am. Otro aspecto para tomar en cuenta es que un porcentaje del valproato es transportado en los eritrocitos, por lo que las concentraciones séricas son mayores después de las dosis matutinas comparadas con las de la tarde. (p. 339)

- **Metabolismo:** El metabolismo de los fármacos se ve afectado por la expresión selectiva de enzimas hepáticas que en gran medida son inducidas por ciclos de alimentación. (p. 339)
- **Excreción:** Las modificaciones circadianas en la función renal pueden causar alteraciones en la filtración glomerular afectando la excreción de electrolitos. Se ha observado que la excreción de metabolitos del ácido valproico, ocurre entre las 2-8 am, un factor que no se puede explicar por las diferencias en la excreción de creatinina. (p. 340)

Asma

La administración de fármacos para el tratamiento del asma está regida por la naturaleza circadiana de esta. En personas sanas la función pulmonar fluctúa durante las 24 horas del día, sin embargo, en pacientes con asma estas fluctuaciones son más pronunciadas entre la vigilia y el sueño superior a 15%, aumentando cerca de las 4:00 am. (Durrington, Farrow, Loudon y Ray, 2014, p. 90)

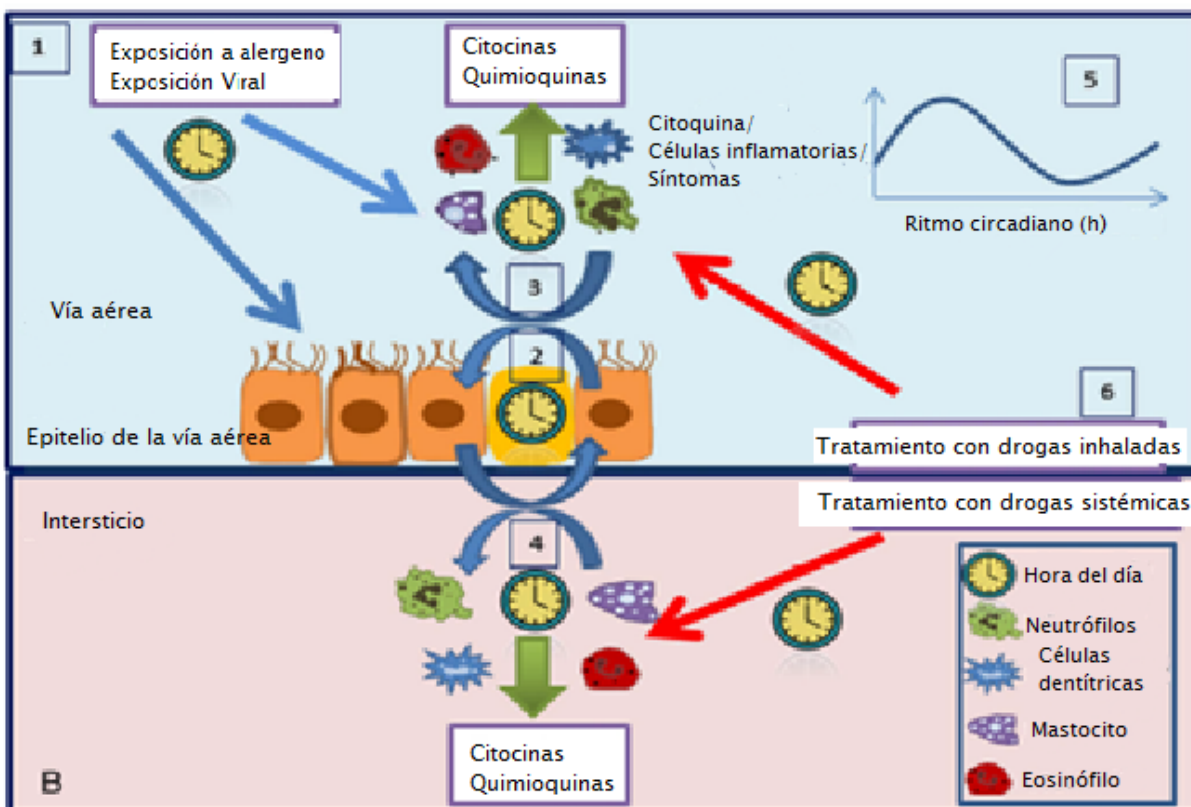
Se han desarrollado estudios en los que, mediante una biopsia transbronquial y una broncoscopia en sujetos con asma a las 4:00 pm, hora que se considera el pico de la función pulmonar, y a las 4:00 am, cuando el flujo de aire se considera peor, dato que se corrobora con la información presentada por Hernández (2014), en el que se indica que las crisis de asma y apnea se presentan más frecuentemente en el periodo comprendido entre la 1 a las 6 am. (párr. 39)

Como resultado, de los estudios anteriormente citados, en sujetos con asma nocturna se presentó una variación circadiana en el número de eosinófilos alveolares por unidad de volumen,

ocurriendo un aumento significativamente mayor a las 4:00 que a las 16:00. Fue observado, además, un aumento circadiano de los macrófagos tisulares en el tejido alveolar de sujetos con asma nocturna. (Durrington *et al.*, 2014, p.90)

Como se observa en la figura 13, el momento del día en el que se desencadena una exacerbación de asma debido a la exposición a un alérgeno o virus tiene una consecuencia importante en la magnitud de la respuesta inflamatoria que se presenta. Este estímulo llega a las células Clara en el pulmón, lo que ocasiona variaciones circadianas de la fisiología pulmonar, así como de los síntomas asmáticos causados por citocinas locales, quimiocinas y el reclutamiento de células inflamatorias. Es por este proceso, que la administración de medicamentos tanto inhalados como sistémicos es crítico en el tratamiento efectivo del asma. (Durrington *et al.*, 2014, p.91)

Figura 13: Desarrollo de un proceso asmático y su cronofarmacología



Nota: Durrington, Farrow, Loudon y Ray, 2014, p. 90

Otros

Existen, además, datos sobre el uso de la cronofarmacología en la administración de otros padecimientos y con diversos medicamentos. A continuación, se citan algunos ejemplos:

- Es recomendable la administración de fármacos tocolíticos durante las primeras horas del día, en virtud de que la contractilidad uterina aumenta durante este periodo, esta conducta es especialmente útil ante casos de amenaza de parto pretérmino. (Hernández, 2014, párr. 40)
- Debido a que el colesterol se sintetiza en el periodo comprendido entre la medianoche y la madrugada, los medicamentos hipocolesterolemiantes deben tomarse a última hora de la tarde con el objetivo de lograr su efecto máximo a las dos o tres horas posteriores a la administración. (Molina, 2015, p. 28)
- La administración diurna de testosterona por medio de sistemas de parche, en congruencia con la secreción fisiológica de esta hormona, es especialmente útil en la terapia de sustitución hormonal con andrógenos. (Hernández, 2014, párr. 43)
- Las manifestaciones de la artritis reumatoide ocurren generalmente en el momento de despertar, es por lo que se recomienda administrar el medicamento el día anterior por la tarde o la noche. Caso contrario, la osteoartritis, en la cual los síntomas aumentan por la tarde, por lo tanto, el tratamiento se debe administrar por las mañanas. (Molina, 2015, p. 28)
- El uso de hipnóticos como inductores y mantenimiento del sueño en pacientes que padecen de insomnio resulta más eficiente al administrarse en las noches antes de dormir. (Hernández, 2014, párr. 44)
- Administración de corticoides: La liberación máxima de corticoides se da alrededor de las ocho de la mañana, por lo que es conviene ajustar la administración a este ritmo circadiano, administrándolo a la misma hora: entre ocho y nueve de la mañana. (Molina, 2015, p. 28)
- En pacientes con úlcera péptica el tratamiento combinado de antagonistas de H₂ por las noches e inhibidores de la bomba de protones durante el día muestra un mejor resultado. (Hernández, 2014, párr. 45)
- La presión intraocular presenta variaciones durante todo el día, pero se ha determinado que posee dos periodos en los que alcanza su máximo valor. El primero de ellos tiene lugar

entre la 1 y 4 am y el segundo (de menor valor que el anterior) entre las 11:00 am y 3:00 pm. Por esta razón, la administración de fármacos para disminuir la presión intraocular debe realizarse a partir de las 7:00 pm y al despertar. (Hernández, 2014, párr. 50)

Hipertensión

La presión sanguínea no es un parámetro constante, exhibe un patrón temporal distinto durante las 24 horas del día, con una organización circadiana, Hernández (2014), indica que los eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, accidente cerebral vascular y angina de pecho, ocurren entre las 3 y las 5 am. (párr. 38)

Manfredini y Fabbian (2017), aseguran que la regulación de este patrón es compleja y depende de varios factores. La inducción y excitación del sueño son influenciadas por los ritmos circadianos de diversas sustancias químicas y hormonas que a su vez ejercen efectos sobre el sistema cardiovascular, ejemplos de estas son: arginina vasopresina (hormona antidiurética), péptido intestinal vasoactivo, melatonina, somatotropina, insulina, esteroides, serotonina, factor liberador de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica, hormona liberadora de tirotrópina, opioides endógenos y prostaglandina E2. (p.1)

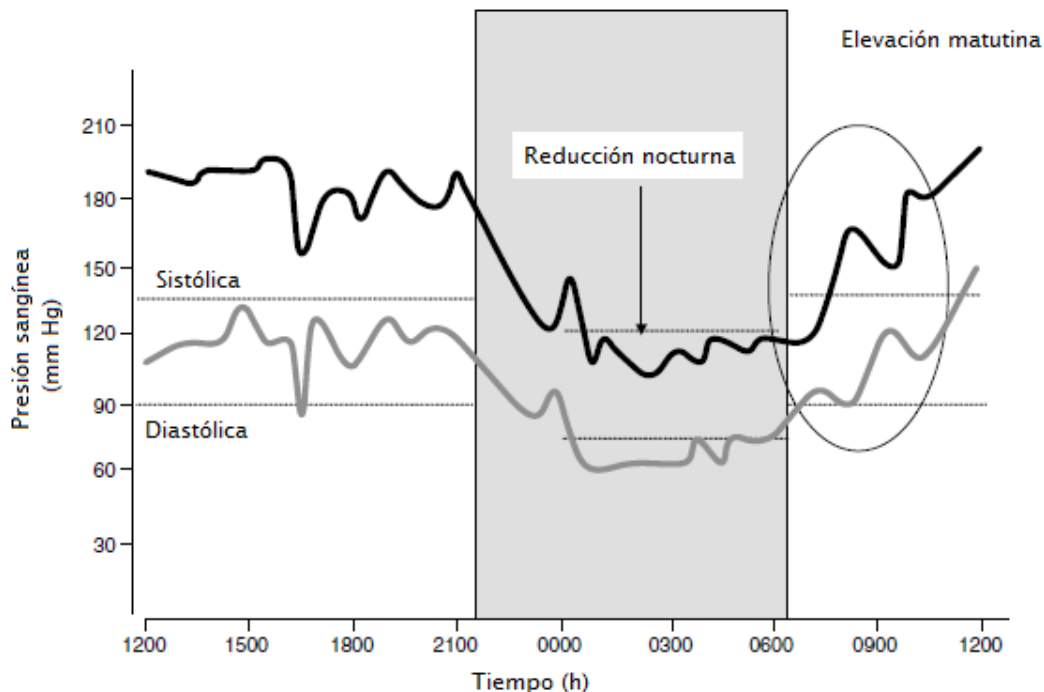
Estas variaciones en la presión arterial son el resultado de la interrelación de factores fisiológicos, neuroendocrinos y ambientales como lo son: (Hermida, 2015, p. 62)

- Cambios en el comportamiento asociados al patrón de actividad-descanso
- Discrepancia en relación con el ciclo de luz-oscuridad en temperatura ambiental, humedad y ruido
- Variación circadiana (24 horas) endógena en parámetros neuroendocrinos, endoteliales, vasoactivos y hemodinámicos.

La presión arterial tiene un periodo de valores elevados entre las 10 y las 6 pm tanto en personas hipertensas como normotensas, como se observa en la figura 11, las líneas punteadas representan el límite normal para la presión arterial sistólica y diastólica ambulatoria. La zona gris indica el período nocturno.

Aproximadamente a las 3 horas, estos valores comienzan a disminuir. Posteriormente, inicia un aumento leve que en algunas ocasiones coincide con el periodo de movimientos oculares rápidos, hasta que, cerca de las 6 horas, comienza una fase en la que la tensión se eleva de manera más brusca. Esta etapa ocurre antes de despertar e iniciar las actividades diarias y se prolonga por 4-6 horas, ocupando casi toda la mañana. En este período el ascenso se calcula en 3 mm Hg de presión sistólica por hora y 2 mm Hg de diastólica por hora. (Bendersky, 2015, p. 120)

Figura 14: Patrón circadiano de presión arterial de 24 horas en un paciente con hipertensión no tratada.



Nota: Hassler y Burnier, 2005, p. 8

Tomando en cuenta la cronofarmacología en la hipertensión, se plantea la estrategia terapéutica de administrar el fármaco antihipertensivo por las noches, de manera que alcance concentraciones plasmáticas altas en el período nocturno y amortigüe el incremento matutino de la presión arterial, esto en las personas que presentan ritmos biológicos normales, siendo conveniente

siempre realizar la medición ambulatoria de la presión arterial para concluir cuál es la estrategia antihipertensiva ideal en cada paciente. (Molina, 2015, p. 29)

El diagnóstico de hipertensión arterial generalmente se basa en las medidas obtenidas mediante las consultas clínicas, sin embargo, existen estudios en los que se indica que la medición de la presión arterial durante el sueño es más significativa como marcador independiente de morbimortalidad cardiovascular, que las medidas clínicas, de vigilia o las realizadas durante 24 horas. Esto tanto en pacientes hipertensos como normotensos. (Hermida y Ayala, 2016, p. 30)

El hecho de que la presión arterial diastólica no descienda durante el sueño representa un factor de riesgo cardiovascular independiente, por este motivo cada vez se utilizan más las técnicas para la medición ambulatoria de la presión arterial como la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) y la Automedida de la Presión Arterial (AMPA). (Isaula y Martínez, 2017, p. 44)

La MAPA permite cuantificar y describir el perfil de variación circadiana de la presión arterial. Para esta medida, la correlación entre la presión arterial y el riesgo de daño en órganos diana y episodios cardiovasculares es mayor. (Hermida, 2015, p. 62)

Los patrones circadianos de la presión arterial se clasifican de la siguiente manera, tomando en cuenta la relación de medidas diurna/nocturna de la presión arterial sistólica:

Tabla 6: Clasificación de los patrones circadianos de la presión arterial

Tipo de patrones	Variaciones de la presión arterial
<i>Dipper</i> (Reductor)	Descenso nocturno de la presión arterial sistólica entre el 10-20 % de la media diurna
<i>Dipper</i> extremo (Reductor extremo) o también <i>overdippers</i> *	Descenso nocturno de la presión arterial sistólica mayor al 20 % de la media diurna.
<i>No Dipper</i> (No reductor)	Descenso nocturno de la presión arterial sistólica inferior al 10 % de la media diurna.
<i>Riser</i> (Elevador)	Si la media nocturna de la presión arterial es superior a la media diurna.

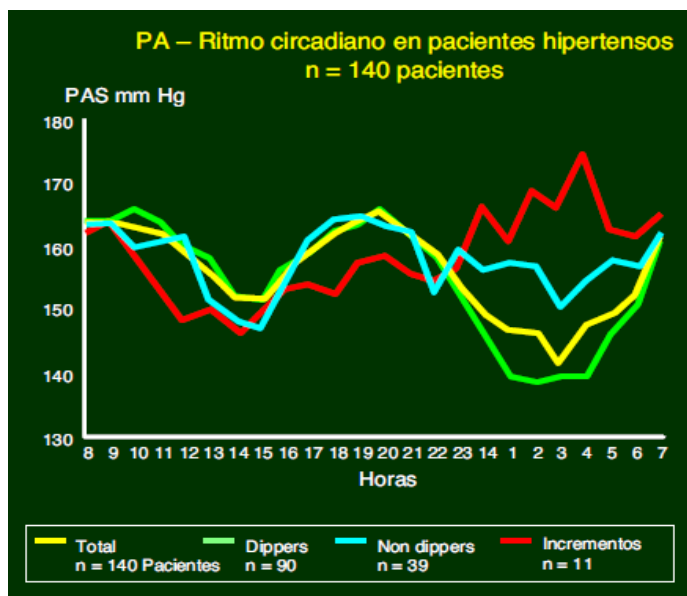
Nota: Isaula y Martínez, 2017, p. 44

* Esta denominación se utiliza en Bendersky, 2015, p. 120 y no forma parte de la tabla original

, Los pacientes *Dipper* presentan menos daño tisular y un mejor pronóstico, por lo que se reconoce como el comportamiento más benigno. Aquellos clasificados como *no Dipper* exhiben mayor daño en órganos blanco, por lo que este adquiere valor clínico al permitir identificar los grupos de mayor riesgo. Por lo general este tipo de pacientes tienen condiciones como obesidad, diabetes, patologías con compromiso autonómico e hipertensión severa con apnea del sueño. Los pacientes *overdippers* son un grupo de mayor riesgo ya que en ellos son más frecuentes los episodios de isquemia miocárdica silente y las lesiones cerebrovasculares. (Bendersky, 2015, p. 121)

El impacto de la pérdida del ritmo circadiano sobre el riesgo cardiovascular no sólo posee valor pronóstico en hipertensos, ya que como indica Bendersky (2015) los normotensos *dippers* presentan un mejor pronóstico, mientras que los hipertensos *no dippers* se encuentran entre los de peor pronóstico de mortalidad cardiovascular. (p. 121)

Figura 15: Perfil tensional en hipertensos no tratados



Nota: Bendersky, 2015, p. 120

La figura 6 resulta útil para ilustrar el incremento de la presión arterial que ocurre durante las primeras horas de la mañana y que coincide con el aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio (que es mayor entre las 6 y 12 horas, el triple a las 9), accidente cerebrovascular y episodios de isquemia. Estos últimos detectados por el uso de Holter o en las unidades coronarias en pacientes hospitalizados. (Bendersky, 2015, p. 120)

Bendersky (2015), indica que además del aumento matinal de la presión arterial, existen otros factores que podrían explicar la elevada incidencia de eventos en horas de la mañana:

- Factores neuroendocrinos: Catecolaminas y renina provocan vasoconstricción favoreciendo arritmias, mientras que el cortisol incrementa la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores. En pacientes hipertensos está bloqueada la elevación de óxido nítrico matinal.
- Factores sanguíneos:
 - Aumenta la predisposición a trombosis debido a la elevación de la agregación plaquetaria, viscosidad sanguínea y hematocrito
 - Ocurre una reducción de las euglobulinas plasmáticas

- El equilibrio entre tPA (Activador Tisular del Plasminógeno) y PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) se desplaza hacia el segundo.

En diversos estudios, se ha demostrado que entre un 79- 80% de los pacientes hipertensos reciben el tratamiento farmacológico durante la mañana, expertos afirman que esta práctica es válida si se utilizan fármacos con eficacia antihipertensiva homogénea las 24 horas del día y si el perfil circadiano de la presión arterial es adecuado, no obstante, en algunos países se indica que el 41-52% de los hipertensos presentan patrón *no Dipper*, con lo cual este modelo no cumpliría los objetivos en la mitad de los pacientes hipertensos. (Isaula y Martínez, 2017, p. 44)

La mayoría de los medicamentos modernos poseen una acción más efectiva cuando es mayor la resistencia periférica y menor acción en el caso contrario, por ello se indica que el efecto antihipertensivo es mayor que el hipotensor por lo que se evitan los descensos nocturnos excesivos. (Bendersky, 2015, p. 120)

Fármacos como el Olmesartán, Candesartán y Telmisartán demostraron tener una eficacia antihipertensiva homogénea durante 24 horas por lo que pueden ser administrados en cualquier momento del día, en especial si el paciente presenta un perfil *Dipper*. Sin embargo, existen estudios que en los que se resaltan beneficios extras al administrarlos por las noches. (Isaula y Martínez, 2017, p. 45)

Serán de preferencia los medicamentos que tengan una vida media prolongada, ya que requiere una sola dosis y esta cubre 24 horas, abarcando el brusco aumento matinal que está tan ligado a daño en el órgano blanco y, por ende, a un peor pronóstico. (Bendersky, 2015, p. 120)

Lemmer (2007), indica que la regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca que brindan los β -bloqueadores predomina durante el día y posee poca importancia durante la noche y primeras horas de la mañana. Esto concuerda con el ritmo circadiano en el tono simpático según el ritmo de noradrenalina plasmática y AMPc, que son más altos durante el día que en la noche. (p. 249)

Respecto a la combinación de medicamentos para establecer una terapia más efectiva, Potucek, y Klimas (2013), resumen en una tabla los resultados de estudios de diferentes autores: (p. 922)

Tabla 7: Diferencias de acuerdo con el tiempo de administración en la disminución de la PA usando una combinación de medicamentos

Combinación de tratamiento	Dosis (mg/día)	Horas de administración	Mediciones	Comparación de la dosis de la mañana respecto a la noche	Autor
Captopril /Hidroclorotiazida	25-100/25-50	7:00-8:00 18:00-20:00	24 horas MAPA	Reducción significativa al despertar de PAS / PAD con dosificación matutina	Middeke <i>et al.</i> , 1991
Valsartán/Amlodipina	160/5-10	06:00-10:00 18:00-22:00	30 horas MAPA	No hay diferencia en la PAS / PAD media, paciente dormido y despierto con dosis de noche o mañana	Asmar <i>et al.</i> , 2011
Valsartán/Amlodipina	160/5	Al despertar Al acostarse	48 horas MAPA	Reducción significativa en PAS / PAD paciente dormido y PAS media con dosis nocturnas	Hermida <i>et al.</i> , 2010
Valsartán/Hidroclorotiazida	160/12.5	Al despertar Al acostarse	48 horas MAPA	Reducción significativa en la PAS con la dosis nocturna	Hermida <i>et al.</i> , 2011
Amlodipina/Hidroclorotiazida	5/25	8:00 22:00	24 horas MAPA	Reducción significativa en la PAS / PAD media y en reposo con la administración nocturna	Zeng <i>et al.</i> , 2011
Amlodipina/Fosinopril	5/10	7:00-8:00 7:00- 8:00/20:00- 21:00	24 horas MAPA	Reducción significativa del sueño PAS / PAD	Meng <i>et al.</i> , 2010

				con la dosificación de la noche dividida	
--	--	--	--	---	--

Nota: Potucek, y Klimas, 2013, p. 922

*Aclaración: En la presente tabla se omitieron datos de la original, debido a que no se van a discutir.

El estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares), ha sido de los más relevantes en el área de cronofarmacología aplicada a los antihipertensivos. Este constituye el primer ensayo prospectivo específicamente diseñado para probar la hipótesis de que la cronoterapia aplicada a la hipertensión administrando el medicamento a la hora de acostarse se enfoca específicamente en la reducción de la media de la PA en reposo y el aumento de la disminución de la PA relativa al sueño reduce los ACV y el riesgo de apoplejía con respecto a la terapia matutina estándar normalmente utilizada. (Smolensky, Hermida, Ayala, Mojón y Fernández, 2017, p. 786)

Hermida (2015) indica que este estudio fue diseñado para (p.62):

1. Determinar el valor pronóstico comparativo de diversos parámetros derivados de la MAPA
2. Verificar si la ingesta de la dosis completa de al menos un fármaco antihipertensivo a la hora de acostarse ejerce mejor control de la presión arterial y reducción de riesgo cardiovascular que el tratamiento convencional basado en administrar toda la medicación por la mañana al levantarse.

Este estudio se realizó con 3344 pacientes, de los cuales 2610 eran hipertensos de acuerdo con criterios MAPA. Durante el mismo, se realizó la medición de la presión arterial y la actividad física por 48 horas, esto al incluir a la persona en el estudio y luego anualmente, durante 5,6 años, esto con el fin de determinar las medidas de actividad y descanso de la presión arterial de cada sujeto. (Hermida, 2015, p. 63)

Los resultados indicaron que la medida de descanso de la presión arterial sistólica es el “predictor más significativo de episodios cardiovasculares en un modelo de supervivencia ajustado por las variables significativas de sexo, edad, diabetes, anemia y enfermedad renal crónica.” (Hermida, 2015, p. 63)

Continuando con los resultados de dicho estudio, se obtuvo una disminución del 17% de riesgo cardiovascular por cada 5 mm Hg de reducción de la medida de descanso de la presión arterial sistólica, independientemente de los cambios que se presenten en la medida de la presión arterial clínica o en la medida de actividad calculada a partir de la MAPA, lo cual coloca a la medida de descanso de la presión arterial como una nueva meta terapéutica para la reducción de riesgo cardiovascular. (Hermida, 2015, p. 63)

La relación entre la disminución de la PA media nocturna durante el seguimiento y la reducción del riesgo de ACV fue significativa para los participantes con PA ambulatoria normal o elevada analizados por separado, lo cual indica beneficios de reducción del riesgo incluso por debajo del umbral de diagnóstico actual de 120/70 mm Hg. (Hermida, Ayala, Mojón y Fernández, 2013, p. 94)

La MAPA es considerada como un método exploratorio de gran utilidad para el diagnóstico, evaluación y control de pacientes con hipertensión arterial. Las indicaciones para la MAPA son las siguientes: (Lavadenz, 2009, p. 11)

- Sospecha de hipertensión de bata blanca o de consultorio
- Evaluación de hipertensión arterial resistente
- Hipertensión arterial episódica
- Sospecha de hipotensión arterial sintomática, con o sin tratamiento antihipertensivo
- Evaluación de eficacia de tratamiento antihipertensivo
- Hipotensión ortostática
- Evaluación de la variación circadiana (determinar las variaciones diurnas y nocturnas de la presión arterial)
- Hipertensión arterial encubierta (Esto es presión arterial normal dentro del consultorio, pero anormal fuera de él o en la MAPA)

Con respecto al ciclo circadiano y su relación con la medicación utilizada en la hipertensión, la farmacocinética que siguen los antihipertensivos es significativamente influenciada por los ritmos circadianos en aspectos como pH, transporte y vaciado gástrico, motilidad gastrointestinal,

función biliar, filtración glomerular, actividad de las enzimas hepáticas y flujo sanguíneo en determinados órganos como duodeno, hígado y riñón. (Hermida *et al.*, 2017, pp. 760-762)

En el diseño de los regímenes cronofarmacológicos se incurre normalmente en dos errores comunes. El primero de ellos, es establecer un criterio de inclusión clave para sujetos que tienen una rutina de actividad diurna y alternan con sueño nocturno. El segundo es la selección de tratamientos de acuerdo con la hora reloj y no respecto a los marcadores biológicos de la etapa circadiana como, por ejemplo, al despertarse en las mañanas y al acostarse por las noches, lo cual sería más ventajoso debido a que toman en cuenta las diferencias entre cada individuo respecto al inicio de la actividad y su finalización. (Hermida *et al.*, 2017, pp. 760-762)

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se detallan aspectos correspondientes a la metodología y fuentes de información utilizadas.

Método

Para la presente revisión bibliográfica se seleccionaron un total de 26 artículos científicos, tanto en español como en inglés, provenientes de cualquier parte del mundo. Se tomaron en cuenta publicaciones con menos de 10 años de antigüedad, con la excepción del expuesto por Middeke, Kliiglich y Holzgreve (1991) debido a que es el primer antecedente encontrado sobre el tema, el correspondiente a los autores Hermida, Ayala, Calvo, López, Fernández, Mojón, Domínguez y Covelo en el año 2003, ya que es relevante para esta revisión debido a que la Aspirina se encuentra en la Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la CCSS (2010), figurando como los medicamentos que se recetan para el tratamiento de la hipertensión arterial en Costa Rica y los propuestos por:

- Hermida, Calvo, Ayala, Domínguez, Covelo, Fernández, Fontao y López (2004)
- Nieto (2005)
- Calvo, Hermida, Ayala, López, Rodríguez, Chayán, Mojón, Soler, Fontao y Fernández (2006)
- Hermida, Ayala y Calvo (2007)
- Mediavilla, Fernández, Arroyo y Jiménez, (2007)

Los temas establecidos para la búsqueda fueron: cronobiología, cronofarmacología e hipertensión arterial, excluyendo cualquier tema que no se adaptara a estas condiciones, así como el periodo establecido de 10 años.

Fuentes de información

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de los resultados:

Tabla 8: Fuentes de información utilizadas

Artículo	Resumen
<ul style="list-style-type: none"> • 2003 • Hermida, Ayala, Calvo, López, Fernández, Mojón, Domínguez y Covelo • <i>Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients</i> • España 	<p>Este estudio piloto investiga los efectos de la Aspirina en la presión arterial de pacientes con hipertensión a los que fue administrada en diferentes momentos del día (100 mg/día) respecto a su ciclo de actividad-descanso. Como resultado, se observó una reducción significativa de la presión arterial en los pacientes que recibieron Aspirina antes de acostarse</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2004 • Hermida, Calvo, Ayala, Domínguez, Covelo, Fernández, Fontao y López • <i>Administration-Time-Dependent Effects of Doxazosin GITS on Ambulatory Blood Pressure of Hypertensive Subjects</i> • España 	<p>Se analizaron los efectos dependientes del tiempo de la Doxazosina en su formulación GITS, en 91 sujetos con hipertensión esencial grado 1 y 2, con edades promedio de 56.7±11.2 años, dividiendo al azar a los sujetos en dos grupos: uno recibía la dosis diaria única de doxazosina GITS (4 mg/día) al despertar y el otro al acostarse. Las lecturas de la presión arterial se realizaron cada 20 minutos durante el día y cada 30 por las noches, durante 48 horas consecutivas antes y después de 3 meses de tratamiento. Posterior a esto, la dosificación durante la noche redujo significativamente la presión arterial a lo largo de 24 horas, tanto cuando se usó</p>

	como monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros fármacos antihipertensivos
<ul style="list-style-type: none"> • 2005 • Nieto • Patrón circadiano de la presión arterial en la hipertensión arterial refractaria: influencia de la administración temporalizada del tratamiento. • España 	<p>Se realizó el estudio PROBE con 129 pacientes con edades promedio de $59,9 \pm 11,9$ años en el que se asignaron aleatoriamente en dos grupos: en el primero, los pacientes que tenían prescrito diurético con IECA o ARA-II, cambiando el tercero, pero manteniendo la administración a la hora de levantarse, en el segundo se realizó el mismo cambio y se modificó la hora de administración al momento de acostarse. La se realizó cada 20 minutos entre las 07:00 a 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas, antes y después de tres meses. Como resultados, se obtienen que la hora de administración del tratamiento antihipertensivo es más importante que el cambio en la medicación, que al administrar un fármaco de este tipo por las noches proporciona mayores beneficios que durante las mañanas y que la cronoterapia mejora el grado de control de los pacientes hipertensos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2006 • Calvo, Hermida, Ayala, López, Rodríguez, Chayán, Mojón, Soler, Fontao y Fernández • Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: aumento de la duración y la eficacia 	<p>Estudio realizado para determinar la eficacia antihipertensiva y efectos de la torasemida en el perfil circadiano de la presión arterial, administrándola a distintas horas en función del ciclo de actividad y descanso. Se estudiaron un total de 58 pacientes, distribuidos</p>

<p>terapéuticas con su administración a la hora de acostarse</p> <ul style="list-style-type: none"> • España 	<p>aleatoriamente en dos grupos de tratamiento en función del momento en el que tomaban una dosis de 5 mg/día de torasemida, ya fuera al momento de levantarse o de acostarse. El resultado obtenido fue que la eficacia de la torasemida fue mayor con la dosis nocturna que con la matutina, además, la duración de la eficacia terapéutica se mantuvo a lo largo de las 24 horas cuando se administró la torasemida al momento de acostarse.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2007 • Mediavilla, Fernández, Arroyo y Jiménez • Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos • España 	<p>El objetivo del estudio realizado fue determinar el patrón circadiano de presión arterial en pacientes hipertensos con y sin tratamiento y su relación con la afectación orgánica. Se incluyeron 702 pacientes y el resultado obtenido fue que los pacientes en condición non dipper tenían mayores niveles de presión arterial sistólica de 24 horas, nocturna y mayor repercusión orgánica.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2007 • Hermida, Ayala y Calvo • <i>Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan</i> • España 	<p>Este ensayo prospectivo evalúa la eficacia antihipertensiva de valsartán, fueron seleccionados 207 sujetos, con edades promedio de 53.9±13.2 años. Se asignó aleatoriamente recibir monoterapia diaria con valsartán (160 mg/día, en la mañana al despertar o al acostarse). Se midió la presión arterial cada 20 minutos de las 7:00 a las 23:00 y cada 30 minutos durante las noches por 48 horas seguidas. La medición se realizó nuevamente después de 3 meses de terapia. Como resultado, se</p>

	<p>obtuvo que el efecto del medicamento en la presión arterial media fue significativamente mayor cuando se administró a la hora de acostarse.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2008 • Lluberas, Bia, Zócalo, Zabalza, Etchart y Armentano. • Variaciones sueño-vigilia de la rigidez arterial: estudio mediante registro ambulatorio del tiempo de tránsito de la onda de pulso • Uruguay 	<p>El objetivo de este estudio fue analizar la rigidez arterial en 20 sujetos sanos con patrón dipper durante 24 horas y caracterizar las posibles diferencias entre sueño y vigilia y los cambios que se presentan. Se midió además el consumo de oxígeno del miocardio. Como resultado, la rigidez arterial fue mayor durante el sueño que en la vigilia, aumentó durante la transición vigilia-sueño y disminuyó durante la transición sueño-vigilia.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2008 • Shibasaki, Obara, Ohkubo, Hara, Metoki, Inoue, Asayama, Kikuya, Hashimoto, Totsune, e Imai • <i>Time-Dependent Effects of Imidapril Administration in Patients with Morning Hypertension Measured as Home Blood Pressure</i> • Japón 	<p>Estos autores investigaron el efecto del momento de administración de Imidapril en 87 pacientes con hipertensión matinal, midiéndola por la mañana y antes de acostarse, concluyendo que una dosis diaria de Imidapril administrada por la mañana o al acostarse bajó la hipertensión arterial matutina, lo que indica que el Imidapril es útil para controlar la hipertensión matinal.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2009 • Lavadenz • Monitorización ambulatoria de la presión arterial, métodos, indicaciones y utilidades. • Bolivia 	<p>Estudio realizado con el objetivo de mostrar el resultado del registro de 24 horas de la presión arterial, así como sus indicaciones y utilidades. Estudiaron 245 pacientes con edad media de 52 años, divididos en periodos de vigilia y sueño. El análisis resultó de utilidad para definir la</p>

	<p>variación circadiana y las presiones medias de 24 horas, sistólicas y diastólicas, en vigilia y en sueño.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2009 • Tartabull, Rodríguez, Nicolau y González • Ritmo circadiano en el infarto agudo del miocardio • Cuba 	<p>En esta investigación se analizó cómo afecta en el infarto agudo al miocardio el ritmo circadiano, se estudiaron 338 pacientes egresados del Hospital Amalia Simoni de Camagüey, Cuba, concluyendo que el horario en el cual se presentan más frecuente los síntomas es el matutino: entre las 6:00 am a las 11:59 am y que es en este mismo horario en el que se da una menor respuesta efectiva a la terapia trombolítica, siendo esta mayor entre las 12:00 – 17:59.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2010 • Hermida, Ayala, Mojón y Fernández • <i>Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the mapec study</i> • España 	<p>Estudio diseñado para probar que la cronoterapia con antihipertensivos al acostarse ejerce un mejor control de la presión arterial y reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular que la terapia convencional. Duración 5.6 años. Contó con 2156 pacientes (55.6 ± 13.6 años), a los que se asignó aleatoriamente ingerir los medicamentos antihipertensivos al despertar o al acostarse. Se realizó medición de la presión arterial cada 20 minutos de 07:00 a 23:00 horas y a intervalos de 30 minutos durante la noche durante 48 horas. Se obtuvo como resultado que la ingesta de medicamentos antihipertensivos al acostarse está asociado a un menor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares que aquellos que fueron ingeridos al despertar.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • 2010 • Portaluppi y Smolensky • <i>Perspectives on the chronotherapy of hypertension based on the results of the MAPEC study</i> • Estados Unidos 	<p>Los autores presentaron sus perspectivas sobre la cronoterapia de la hipertensión en función de los resultados del estudio MAPEC (5,6 años) en el que se prueba que la administración de 1 o más medicamentos a la hora de acostarse ejerce un mejor control de la presión arterial y la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular que el enfoque tradicional de programar todos los medicamentos por la mañana.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2010 • Liu, Ushijima, Ohmori, Takada, Tateishi, Ando y Fujimura • <i>Chronopharmacology of Angiotensin II-receptor Blockers in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats</i> • Japón 	<p>En el caso de este estudio, examinaron el efecto dependiente de Valsartán juntamente con Olmesartán medoxomil y otro bloqueador del receptor de angiotensina II, esto una vez al día después de encender las luces sobre la supervivencia de ratas espontáneamente hipertensas propensas a accidente cerebro vascular bajo un ciclo de iluminación de 12 h. La supervivencia mostró un cambio dependiente del tiempo de dosificación durante el tratamiento con Valsartán que se debió en parte a la diferencia dependiente del tiempo de dosificación en la concentración plasmática y la posterior duración del efecto antihipertensivo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2012 • Carranza y López • Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos • México 	<p>En este artículo se determinó la influencia de la hora de administración en el efecto hipoglucemiante de la Repaglinida en voluntarios sanos, usando 1 mg del medicamento 5 minutos antes de cada comida estandarizada. Como resultado, la</p>

	Repaglinida redujo significativamente las concentraciones de glucosa a las dos horas de la alimentación, mayoritariamente en el desayuno y el almuerzo.
<ul style="list-style-type: none"> • 2012 • Cinza, Calvo, López, Hermida, A., Calvo, Pose, Vega y González • Valor pronóstico de la monitorización ambulatoria de la Presión arterial. Revista española de cardiología. • España 	El objetivo de este artículo fue analizar el valor pronóstico de la MAPA en una muestra de pacientes hipertensos, luego de 12 años de seguimiento. La muestra correspondió a 432 pacientes con hipertensión arterial esencial y sin previa enfermedad cardiovascular. Se concluye que la presión arterial nocturna y la disminución o pérdida de la profundidad de la presión arterial mediante MAPA, son los parámetros relacionados con un peor pronóstico cardiovascular de pacientes hipertensos.
<ul style="list-style-type: none"> • 2013 • Benzaquén, Colmenarez, y Fernández • Tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno. Efecto en la función endotelial de pacientes con patrón <i>non-dipper</i> • Venezuela 	Se compararon durante 8 semanas la respuesta de la hiperemia reactiva y microalbuminuria respecto al horario de administración del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos. Como resultado se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la administración nocturna del tratamiento antihipertensivo y la reducción nocturna de la presión sistólica
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 • Falzon, Grech, Serracino y Azzopardi • <i>Chronopharmacology of valsartan and amlodipine</i> 	Para este estudio, participaron pacientes recetados con Valsartán y Amlodipino, modificando la pauta farmacológica, una semana en la mañana y la otra en la noche. Como resultado, los pacientes que tomaron su medicación en las noches

<ul style="list-style-type: none"> • Malta 	<p>presentaron un valor de presión sanguínea diastólica menor durante la mañana y una presión sanguínea reducida significativamente durante todo el día y la noche.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 • Ponte, Solé, Arroyo, Matas, Benet, y Roca • Diferencias en la reducción de la presión arterial en función de la toma de la medicación en horario diurno o nocturno • España 	<p>Se realizó el registro de 123 pacientes con el objetivo de determinar si existían diferencias dependiendo de la hora de administración (24 horas, actividad y descanso) de los medicamentos antihipertensivos de pacientes que tomaban múltiples fármacos antihipertensivos.</p> <p>Como resultado, los pacientes que tomaron la medicación por las noches presentaron medidas inferiores de presión arterial en los tres periodos estudiados.</p> <p>Se concluye que la administración de los fármacos antihipertensivos al acostarse podría contribuir a disminuir las cifras de la presión arterial.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 • Brenes • Estudio de la adherencia farmacoterapéutica y conocimiento de los pacientes que utilizan tratamiento antihipertensivo y que asisten a la Farmacia AM-PM Paseo Metrópoli durante los meses Mayo-Agosto 2015 • Costa Rica 	<p>La autora realizó en esta tesis un análisis sobre el conocimiento y adherencia al tratamiento antihipertensivo que tenían los pacientes que asistieron a la Farmacia AM-PM en Paseo Metrópoli durante los meses Mayo-Agosto 2015. Se obtuvo como resultado que la mayoría de los pacientes desconocen las características de los fármacos que toman, así mismo, la mayoría toma estos medicamentos de manera crónica, una vez al día y la mitad de la población tiene adherencia al tratamiento establecido.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • 2015 • Szauder, Csajágib, Majorc, Pavlikb y Ujhelyid • <i>Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily (Evening) Administration of Perindopril and Losartan</i> • Hungría 	<p>Los autores realizaron un estudio el efecto de la administración nocturna frente a la administración por la mañana y por la noche de perindopril o losartán, concluyendo que la administración dos veces al día con la misma dosis diaria de perindopril o losartán es más efectiva.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2015 • Hermida, Moyá y Ayala • Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular. • España 	<p>Se analizaron los resultados preliminares del proyecto Hygia, diseñado para evaluar el valor pronóstico de la MAPA y la influencia de la hora de tratamiento antihipertensivo en el riesgo cardiovascular, cerebrovascular, metabólico y renal. La muestra fue de 12765 pacientes hipertensos, edad media de $58,1 \pm 14,1$ años, de los cuales 2954 tenían diabetes tipo 2. Se evaluó la presión arterial cada 20 minutos entre las 7:00 y 23:00 horas y cada 30 minutos durante la noche, durante 48 horas consecutivas. Como resultado, la proporción de pacientes con mayor riesgo cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con diabetes que sin ella, y la prevalencia del patrón no-dipper fue significativamente mayor en pacientes con diabetes. El 89,2% de los pacientes hipertensos con diabetes no controlados tenían hipertensión nocturna.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016 • Mora 	<p>Esta tesis tiene como objetivo estudiar el uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Estudio del uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias del cantón central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016. • Costa Rica 	<p>antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias comunitarias del Cantón Central de Alajuela, el resultado fue que los regentes que más conocen y aplican el concepto de cronofarmacología son los que poseen edades entre 25 a 35 años y tienen una experiencia entre 1 y 5 años, la mayoría conoce los factores y patrones por los cuales se da la HTA, y coinciden en un 100% en que el horario de administración influye en el resultado terapéutico del fármaco.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016 • Fonseca • Evaluación de la aplicación de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de medicamentos esteroideos por vía oral e intramuscular, por parte de los farmacéuticos de comunidad en el cantón central de la provincia de Heredia, en el período de enero a abril del año 2016. • Costa Rica 	<p>La autora evalúa la aplicación de pautas cronofarmacológicas en la dispensación de corticoides vía oral y parenteral que hacen los regentes farmacéuticos en el cantón central de la provincia de Heredia, obteniendo como resultado que la mayoría de los regentes entrevistados no conocen el concepto apropiadamente, pero si consideran que la hora en la que un fármaco se administra si influye en los efectos que este tenga en el organismo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2016 • Carpio, Solera, Salicetti, Hernández y Moncada • Relación entre factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial en reposo de estudiantes universitarios • Costa Rica 	<p>Conocer la asociación entre algunos factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial en reposo de estudiantes universitarios costarricenses. Con un total de 269 sujetos entrevistados que respondieron sobre datos demográficos, antecedentes familiares, consumo de alcohol, tabaco y actividad física. Así también se midió la presión arterial</p>

	<p>sistólica, diastólica, índice de masa corporal, índice cintura/cadera y porcentaje de grasa de cada uno. Como resultado se obtuvo que el índice de masa corporal es el factor de riesgo modificable y por tanto es la opción para controlar y retrasar la aparición de hipertensión en jóvenes universitarios.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2017 • Potucek, Radik, Doka, Kralova, Krenek, y Klimas • <i>mRNA levels of circadian clock components Bmal1 and Per2 alter independently from dosing time-dependent efficacy of combination treatment with valsartan and amlodipine in spontaneously hypertensive rats</i> • Inglaterra 	<p>En esta investigación se plantea la hipótesis de la eficacia de la administración de Valsartán por la mañana o por la noche espontáneamente en ratas hipertensas y la participación de los genes del reloj circadiano Bmal1 y Per2. Como resultado, se obtuvo que la administración matutina inducía a un inicio más temprano de la acción antihipertensiva y que la combinación de Valsartán puede usarse como un modulador del reloj circadiano e influir más allá de la disminución de la presión arterial primaria.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 2017 • Rodríguez • Determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017. 	<p>En este análisis cuantitativo de una muestra tanto de pacientes como regentes de determinadas farmacias del GAM, los pacientes entrevistados no creen que exista una relación entre la aplicación de la cronofarmacología en la mejora de sus síntomas alérgicos. En el caso de los regentes entrevistados, la mayoría presenta un conocimiento correcto del concepto de cronofarmacología y realizan una asociación correcta entre la administración del medicamento y la</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Costa Rica 	dinámica interna del organismo dependiendo del momento del día.
--	--

Nota: Elaboración propia con los datos de los artículos indicados.

Categorías de análisis

A continuación, se expondrán las categorías de análisis:

Categoría 1: Cambios en la presión arterial

La presión o tensión arterial experimenta cambios a lo largo del día y en dependencia de las actividades que se realicen. Esto se explica en el siguiente hecho: “La tensión arterial es producto de la fuerza con que la sangre presiona contra las paredes de los vasos sanguíneos (arterias) a medida que es bombeada por el corazón”. (OMS, 2013, p.17)

Al evaluar los cambios que se dan en la presión arterial, es necesario realizar las mediciones correspondientes, para así poder llevar un control,

La tensión arterial se mide en milímetros de mercurio (mm Hg) y se registra en forma de dos números separados por una barra. El primero corresponde a la tensión arterial sistólica, la más alta, que se produce cuando el corazón se contrae. El segundo corresponde a la tensión arterial diastólica, la más baja, que se produce cuando el músculo cardíaco se relaja entre un latido y otro. La tensión arterial normal en un adulto se define como una tensión sistólica de 120 mm Hg y una tensión diastólica de 80 mm Hg. (OMS, 2013, p.17)

Categoría 2: Administración cronoterapéutica

Se definirá administración cronoterapéutica como la administración de los medicamentos antihipertensivos de manera cronofarmacológica. “La estrategia antihipertensiva basada en la Cronoterapia está basada en la elevada incidencia de un patrón circadiano de presión arterial alterado en pacientes con HTA esencial y su posible repercusión fisiopatológica”. (Calvo y Hermida, 2006, p. 27)

“La cronofarmacología es la rama de la Farmacología que estudia la influencia del momento de la administración en el efecto de los fármacos”. (Carranza y López, 2012, p.1)

La Cronoterapia se define como “la administración temporalizada de los fármacos”, con el objetivo de obtener concentraciones plasmáticas y tisulares de los mismos, en sincronización con la variación circadiana (tanto del propio proceso patológico como de su sintomatología), para optimizar la efectividad terapéutica (aumentar la eficacia y reducir o eliminar los posibles efectos secundarios). (Calvo y Hermida, 2006, p. 20)

Categoría 3: Beneficios del uso de la cronofarmacología

Para el caso de la presente investigación, se definirán los beneficios del uso de la cronofarmacología:

La apertura al estudio de los ritmos biológicos, así como a su consideración en la práctica clínica, más allá de acercarnos mejor a la verdadera naturaleza humana, permitiría diseñar los tratamientos y la forma de ver el proceso salud enfermedad de otra manera. El conocer los períodos de mayor vulnerabilidad o susceptibilidad a agentes externos o a la acción de los medicamentos, puede ayudar a modular los procesos mórbidos de una manera más eficaz y mejorar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos utilizados. (Tamosiunas y Toledo, 2010, p. 69)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el presente capítulo se realizará la discusión de los resultados obtenidos con respecto a los objetivos planteados en el capítulo I de la presente revisión.

Durante el proceso de investigación, se encontró que existen diversos estudios en los que se ha aplicado el concepto de cronofarmacología a diferentes patologías. Un ejemplo de ello es el uso de medicamentos esteroideos, en los que, según Fonseca (2016), el cortisol es secretado en pulsos, los cuales siguen un patrón circadiano, por tanto, es necesaria la aplicación de fármacos que coincidan con estos.

El caso de la diabetes se ejemplifica con el estudio comparativo realizado por Carranza y López en el 2012, en el que se analiza la repaglinida, un agente antidiabético, el cual presentó una mayor eficacia al ser administrada 5 minutos antes de cada comida para los tres tiempos de alimentación, sin embargo, su efecto en la noche es la mitad del presentado para desayuno y almuerzo. Se asoció este efecto a la glicemia presentada antes del desayuno y almuerzo, pero no la de la cena.

Así mismo, Hermida, Moyá y Ayala en el 2015, indicaron que en pacientes con diabetes predomina un patrón circadiano de presión arterial alterado, presentado frecuentemente hipertensión nocturna, por ello, estos pacientes deben someterse a MAPA, para determinar tanto su diagnóstico correcto como el tratamiento óptimo.

Con respecto a la presión arterial, fue encontrada una gran cantidad de información sobre los ritmos biológicos que rigen el sistema cardiovascular, así como la aplicación del concepto de cronofarmacología a la administración de la terapia hipertensiva. De esta forma, se inicia la discusión con los datos sobre los factores que influyen en los cambios circadianos de la presión arterial.

Carpio *et al.* (2016), debatieron sobre la relación que existe entre los factores de riesgo cardiovascular y los valores de la presión arterial en reposo en una población de estudiantes

universitarios costarricenses. Entre las variables analizadas y asociadas a la presión arterial en reposo en poblaciones jóvenes se encuentran: para el caso de la presión sistólica el género (mayor en hombres) y para la diastólica el índice de masa corporal (IMC) (al aumentar el IMC, aumenta el valor de presión). Al ser esta última la única que puede ser modificada, se recomienda mantenerlo en un valor sano respecto a cada paciente.

Lluberá *et al.* (2007), realizaron un estudio cuyo objetivo fue analizar la rigidez arterial en sujetos sanos, esto durante 24 horas y caracterizar las posibles diferencias entre sueño y vigilia y los cambios en la rigidez arterial durante la transición de vigilia a sueño y de sueño a vigilia. Esto con el fin de determinar si la rigidez arterial es un factor influyente en el ciclo circadiano de los eventos cardiovasculares.

Los sujetos elegidos fueron normotensos y presentaban un patrón *dipper*. La rigidez arterial fue evaluada mediante el tiempo de tránsito de la onda de pulso aortobraquial y los índices de pulsatilidad fraccional. El consumo miocárdico de oxígeno fue medido mediante el doble producto. Con respecto a los periodos de tiempo, se estableció el periodo de sueño de las 23 horas a las 6, la vigilia de las 8 a las 21, la transición vigilia-sueño de las 20 a las 2 y sueño-vigilia de las 6 a las 10.

Durante la investigación se observó que en la transición de vigilia-sueño, los valores de presión arterial media, presión sistólica, diastólica, presión de pulso, frecuencia cardíaca y el cálculo del doble producto disminuyeron y la rigidez arterial aumentó. En caso contrario, durante la transición sueño-vigilia la presión arterial aumentó, así como el valor del doble producto, en cambio, la rigidez arterial disminuyó. Durante los periodos de transición, la relación entre los cambios en la rigidez arterial y los cambios en el consumo miocárdico de oxígeno (evaluado mediante el doble producto) presenta una correlación negativa.

Se concluyó en este análisis que el descenso nocturno de la presión arterial y la frecuencia cardíaca ocurren con un aumento de la rigidez arterial y que los cambios matutinos que sufre esta no contribuyen al aumento matutino de la presión arterial. Caso contrario, los cambios que ocurren en la presión arterial en la transición sueño-vigilia son minimizados por las reducciones en la rigidez arterial. Se observó que en individuos que no tenían factores de riesgo un aumento de la

rigidez arterial no estaba entre los factores que contribuyen al patrón circadiano de vulnerabilidad cardiovascular.

Estos comportamientos pueden encontrar explicación en el hecho de que por las noches se da una reducción de la actividad simpática y su aumento matutino podría determinar modificaciones en el tono muscular liso que determinarían el aumento en la rigidez arterial presentados durante la noche y los cambios que se presentaron durante los periodos de transición.

Los autores indican que en trabajos previos realizados por Kool *et al* y Richards *et al*, se determinó que las principales hormonas con acción vasoconstrictora presentan sus concentraciones mínimas durante la noche, aumentan en las primeras horas de la mañana y nuevamente disminuyen en las últimas horas de la tarde.

Mediavilla *et al.* (2007), analizaron el patrón de presión arterial en pacientes hipertensos tanto con tratamiento como sin tratamiento y analizaron el daño orgánico respecto al patrón de presión arterial que estos presentaron. Como resultado respecto al patrón circadiano el 39% fue *dipper*, 2% *dipper* extremo, 49,6% *no-dipper* y 9,4% *riser*.

Al realizar una comparación entre los pacientes *dipper* y *no dipper*, los pacientes *no dipper* eran de mayor edad, poseían un mayor índice de masa corporal y presentaban una glicemia más elevada. Respecto a la presión arterial, los pacientes *no dipper* presentaban una presión arterial sistólica clínica, de 24 horas, presión sistólica y diastólica nocturnas mayores que los *dipper*, sin embargo, las presiones arteriales sistólicas y diastólicas diurnas fueron significativamente mayores en los pacientes con patrón *dipper*, quienes, a su vez, presentaron frecuencias cardiacas de 24 horas y diurna superiores a los *no-dipper* pero los *no-dipper* contaron con las frecuencias cardiacas más elevadas. Además, los pacientes con patrón *no dipper* presentaron mayor afectación en los órganos diana.

Lo anterior demuestra que presentar un patrón cronofarmacológico *no dipper* es más perjudicial para el paciente, ya que puede sufrir complicaciones asociadas a un mayor índice de masa corporal y presiones elevadas.

Lavadenz (2009), realiza una monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), dividiendo el registro en periodos de vigilia y sueño, este monitoreo es útil en la visualización integral de la condición de los hipertensos, ya que permite ver el efecto que tiene el tratamiento antihipertensivo, lo cual permite efectuar los cambios pertinentes en caso necesario. Además, realiza el monitoreo circadiano de la presión arterial, lo cual permite la clasificación del paciente según el patrón que presente y, por tanto, una estimación del riesgo cardiovascular.

Cinza *et al.* (2012), también identifican la MAPA como un factor clave en la determinación del patrón circadiano y su tratamiento mediante el seguimiento a las historias clínicas de los pacientes elegidos para el estudio, se concluyó nuevamente la importancia clínica de la MAPA en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial ya que los datos obtenidos son aquellos parámetros que se han asociado más con un peor pronóstico en pacientes hipertensos.

La MAPA representa un valor importante debido a que brinda información valiosa sobre la presión arterial del paciente durante periodos largo de tiempo en su entorno normal, esto es, sin exponerlo a un ambiente médico que pueda afectar los valores (hipertensión de bata blanca)

Tartabull *et al.* (2009), analizaron el comportamiento del infarto agudo al miocardio respecto al ciclo circadiano, así como su relación con otros aspectos establecidos en el estudio, esto mediante encuestas y la investigación de los expedientes clínicos de los pacientes. Como resultado, se encontró que el horario en el que se presentan más frecuentemente los síntomas fue entre las 6:00 am y las 11:59 am, sin que se presentaran diferencias atribuidas entre ambos sexos y grupos de edades en los pacientes estudiados.

Los autores de esta investigación indican que existe relación entre los factores de riesgo y el ciclo circadiano en la incidencia de eventos isquémicos cardiovasculares, y se señala que factores como antecedentes de enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y dislipidemias se asocian a un patrón con un único pico matutino, sin embargo, los antecedentes personales de diabetes mellitus, tabaquismo e infarto son relacionados con un patrón que presenta un doble pico: uno matutino y otro nocturno. Por otra parte, la medicación utilizada y el momento de día en el cual se prescribe es la principal modificación que los autores citan.

Mora (2016), realizó un estudio sobre la aplicación que se da a la cronofarmacología en la dispensación de los medicamentos antihipertensivos en el cantón central de Alajuela y aunque sí se maneja el concepto a un nivel teórico, todavía falta profundidad en el conocimiento de sus aplicaciones, en especial debido a que los farmacéuticos son los encargados de la dispensación de los medicamentos y por ello, debe brindar la indicación al paciente de cuál es el horario que va a permitir un mejor aprovechamiento de su tratamiento, en cualquier patología.

Con respecto al conocimiento de los pacientes y la adherencia al tratamiento, Brenes (2015), realizó el análisis sobre estos aspectos en el área de Paseo Metrópoli, específicamente en la farmacia AM-PM, los datos obtenidos indicaron que la mayoría de los pacientes entrevistados tomaban medicamento para una condición crónica, al menos una vez al día, tenían una buena adherencia al tratamiento y conocían sus efectos secundarios.

Ponte *et al.* (2015), realizaron comparaciones entre sujetos que tomaban su medicación durante las mañanas o al menos uno de los antihipertensivos durante las noches, obteniendo como resultado que el segundo grupo presentó medidas de presión arterial diastólica, sistólica y media menores en los periodos de 24 horas, actividad y noche.

Benzaquén *et al.* (2013), lograron demostrar mediante estudios de la MAPA que existe una relación estadísticamente significativa entre administrar el tratamiento antihipertensivo durante las noches y la disminución nocturna de la presión sistólica, lo cual modifica el patrón *no dipper* a *dipper*. El cambio en el patrón cronofarmacológico presenta una notable mejoría en el paciente ya que disminuye las posibles complicaciones que podría presentar un paciente hipertenso.

Hermida *et al.* (2010), presentaron los resultados del estudio MAPEC, el cual fue diseñado para probar la hipótesis de que la cronoterapia a la hora de acostarse utilizando uno o más medicamentos para la hipertensión ejerce un mejor control de la presión arterial y mayor reducción del riesgo cardiovascular que la terapia convencional, en la cual se administran todos los medicamentos en la mañana.

En este estudio, al igual que los presentados anteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos: uno que tomaba la medicación para la hipertensión durante las mañanas y otro que lo hacía por las noches antes de acostarse. Además, no se limitó a un único grupo o medicamento destinado a la reducción de la presión arterial, sino que se dio a los médicos involucrados la libertad de prescribir como terapia de primera línea al menos una de las clases terapéuticas recomendadas: ARA, IECA, antagonistas del calcio, β -Bloqueadores y diuréticos.

Con respecto al análisis de los resultados, los sujetos que recibieron la medicación a la hora de acostarse tuvieron un mejor control de la presión arterial durante el sueño, así como de la presión arterial ambulatoria. Estos efectos fueron fuertemente asociados a una disminución de eventos cardiovasculares y una supervivencia mayor, libre de estos eventos.

La disminución progresiva de la presión arterial lleva a que se presente un patrón *dipper*, lo cual hace más significativo el factor de supervivencia. Por tanto, la administración del tratamiento antihipertensivo a la hora de acostarse perfila como la estrategia más beneficiosa y sencilla para cumplir con los objetivos terapéuticos hacia una reducción de la presión arterial durante el sueño y reestablecer el patrón *dipper*.

De la misma forma, Portaluppi y Smolensky, en el 2010, presentan sus perspectivas sobre la cronoterapia basándose en el estudio MAPEC, las cuales coinciden con Hermida *et al.* (2010) al concluir que la administración de antihipertensivos durante la noche ayuda a restablecer el patrón *dipper* y por ende reducir eventos cardíacos.

De acuerdo con Hermida *et al.* (2003), el uso de aspirina en una dosis de 100 mg/día disminuye la presión arterial en función del momento de su administración respecto al ciclo de actividad y reposo de cada sujeto. En pacientes hipertensos sin tratamiento previo y el uso de aspirina antes de acostarse, se produjo una reducción significativa de 4.9 mm Hg en la presión sistólica y de 3.5 mm Hg en la diastólica.

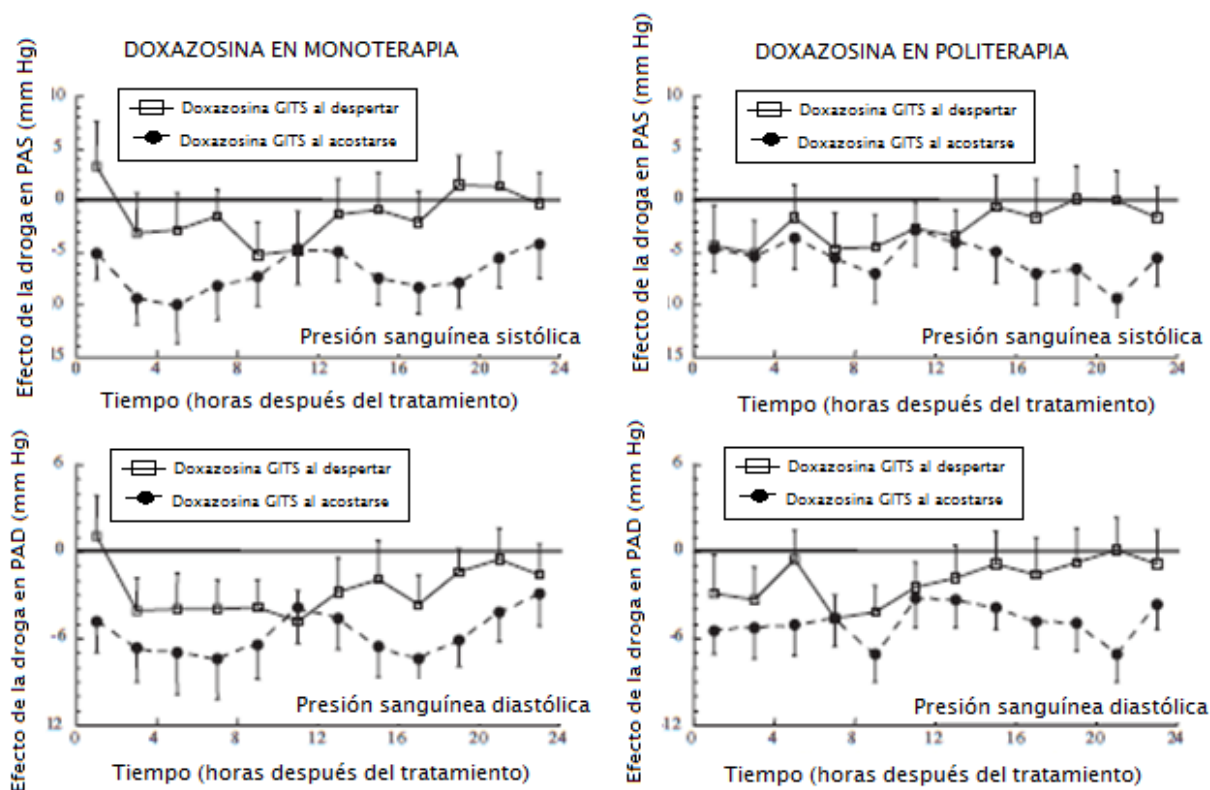
Aunque el mecanismo mediante el cual el ácido acetil salicílico logra la reducción de los niveles de presión arterial no se encuentra esclarecido, se maneja la hipótesis de que un efecto

dependiente del tiempo en la producción de tromboxano podría ser en parte responsable de los efectos sobre la presión arterial, lo cual adquiere cierta relevancia dada la falta de algún efecto del ácido acetil salicílico sobre el ritmo cardiaco.

Hermida *et al.* (2004), analiza los efectos de la doxazosina que es un α -bloqueador, en su presentación GITS (*gastrointestinal therapeutic system*) administrado en cantidades de 4 mg/día en pacientes con un control inadecuado de su hipertensión grado 1 o 2, ya fuera al despertar o al acostarse durante un espacio de 3 meses.

Como resultado posterior a este periodo, las medidas clínicas convencionales de presión arterial no sufrieron una reducción estadísticamente significativa al administrar el tratamiento durante las mañanas, sin embargo, sí se obtuvieron mejoras al administrar el tratamiento a la hora de acostarse como monoterapia y como complemento a la terapia de combinación de dos fármacos, como se ilustra en la figura 16. La reducción reportada fue de 5.3 mm de Hg en la presión sistólica y 4.5mm Hg en la diastólica. La presión arterial se redujo casi por igual a lo largo de las 24 h por la dosis de doxazosina antes de acostarse, tanto en los pacientes hipertensos no tratados previamente como en los tratados con dos fármacos.

Figura 16: Efectos a lo largo de 24 h después del tratamiento con doxazosina GITS (4 mg/día), ya sea al despertar o al acostarse, en la presión arterial sistólica (superior) y diastólica (inferior), al ingerir como monoterapia (izquierda) o en combinación con dos otros medicamentos antihipertensivos dosificados en la mañana (derecha) en pacientes con hipertensión esencial de grado 1 o 2 estudiados a las 48 h antes y después de 3 meses de tratamiento.



Nota: Hermida, 2004, p.286

Los grupos utilizados para realizar el estudio fueron completamente comparables al inicio y se mantuvieron sin cambios después de los 3 meses de tratamiento.

En el estudio aportado por Nieto en el 2005, uno de los criterios de inclusión que utilizaron los investigadores fue que los pacientes estuvieran recibiendo tres fármacos antihipertensivos en dosis adecuadas durante los últimos tres meses, todos en dosis matutinas. El esquema de tratamiento basal de los pacientes fue una combinación fija de un diurético con un inhibidor de la

enzima convertidora de la angiotensina o un agonista selectivo de los receptores de la angiotensina II. El tercer fármaco era un antagonista del calcio no dihidropiridínico o un α -bloqueador.

Con base a lo anterior, los pacientes fueron divididos en dos grupos: en el primero se mantuvo la asociación diurético con IECA o ARA-II, intercambiando el tercer fármaco por otro pero manteniendo la administración de los tres fármacos por la mañana, al momento de levantarse. En el segundo grupo, se realizó el mismo cambio, pero la hora de administración de uno de los fármacos se cambió a la hora de acostarse. Las mediciones se realizaron durante tres meses.

Como resultados, las medidas convencionales de presión arterial tuvieron una ligera disminución posterior a la intervención y fueron similares entre los grupos después de los tres meses con el nuevo esquema terapéutico. Esta disminución representaría una mejora en el estado general del paciente con hipertensión ya que disminuye el riesgo de presentar un accidente cerebro y cardiovascular, además, las probabilidades de sufrir una insuficiencia renal y daño vascular general. Al mismo tiempo, el sistema de salud costarricense se vería beneficiado con esta mejora ya que, como se indicó en la justificación, un alto porcentaje de pacientes se encuentra hospitalizados y en tratamiento debido a estas patologías.

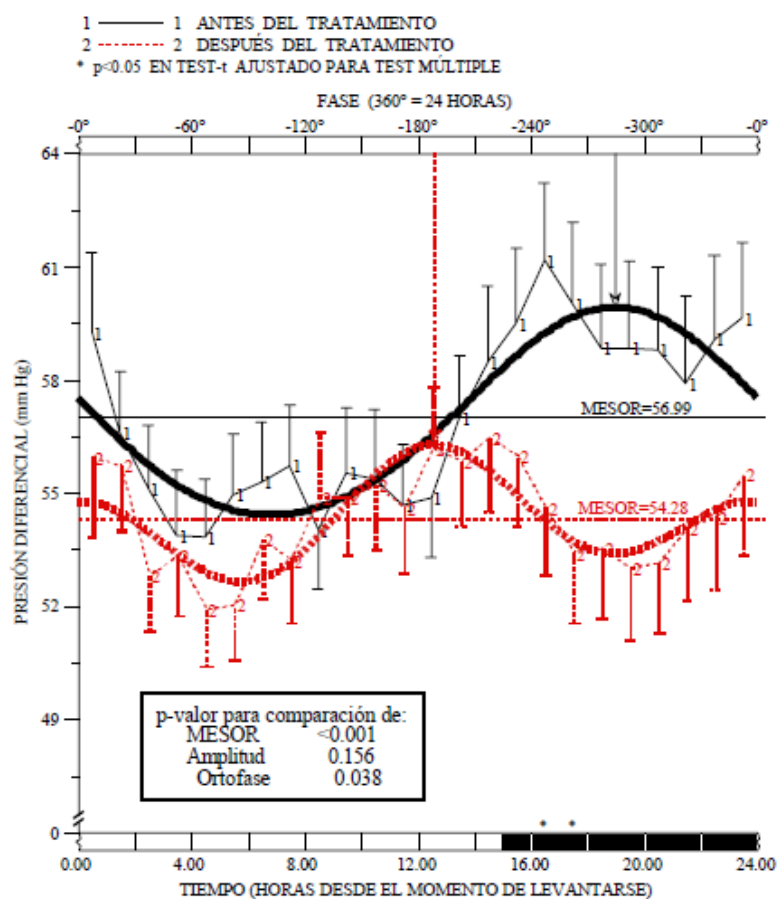
En el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento a la hora de levantarse, no existen modificaciones significativas en la presión arterial. En este grupo el 78% presentaba un patrón *no-dipper* en su presión arterial basal, posterior al tratamiento este porcentaje aumentó a 85%. Tampoco existieron cambios significativos en la presión diastólica ambulatoria y la frecuencia cardiaca. Por otro lado, en el grupo en el que se administraron dos fármacos al levantarse y uno al acostarse, ocurrió una disminución significativa de la presión arterial media, sistólica y diastólica.

En la figura 17 se observa que, con este patrón de medicación, la amplitud circadiana se duplicó, lo cual indica una mayor diferencia entre los valores máximos de presión arterial obtenidos durante el ciclo de actividad y el valor de valle del ciclo de descanso nocturno con respecto a la obtenida en el perfil basal de MAPA.

Previo al cambio de esquema farmacológico el 87% de los pacientes era *no-dipper*, posterior a la modificación el porcentaje que se redujo hasta un 47%. Esto indica que sí existe eficacia terapéutica respecto a la media nocturna de la presión arterial. La disminución resulta beneficiosa para el paciente ya que como se mencionó en el marco referencial, cuando el paciente presenta un patrón *no-dipper* es más propenso a presentar mayor daño en órganos blanco.

Ocurre, además, un ligero descenso estadísticamente significativo en la presión diastólica ambulatoria que fue mucho más notable durante las horas de descanso nocturno. La frecuencia cardiaca no cambió luego de los tres meses de modificación. Este hecho beneficia significativamente al paciente ya que permite mantener promedios de presión arterial más beneficiosos.

Figura 17: Variación circadiana de la presión diferencial en pacientes con hipertensión refractaria tomando 2 fármacos antihipertensivos a la hora de levantarse y 1 al acostarse



Nota: Nieto, 2005, p. 86

Calvo *et al.* (2006), investigaron la eficacia antihipertensiva y los efectos de la torasemida en el perfil circadiano de la presión arterial de pacientes con hipertensión arterial que recibieron la medicación a diferentes horas del día respecto a su ciclo de actividad y descanso, esto mediante la MAPA antes y después 6 semanas de intervención terapéutica.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron aquellos diagnosticados con hipertensión arterial grados 1 y 2 que contaran con medidas clínicas de presión arterial sistólica entre 140 y 179 mm Hg o una presión arterial diastólica entre 90 y 109 mm Hg y fueron divididos aleatoriamente en dos grupos en función del momento en el cual tomaban una dosis de 5 mg/día de Torasemida en monoterapia durante 6 semanas: al momento de levantarse o de acostarse.

Como resultado, después de las 6 semanas, al administrar la torasemida durante las mañanas se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en los valores de la presión arterial respecto a los valores basales: se dio una reducción de 6,2 mm Hg en la presión arterial sistólica y de 3,7 en la diastólica. No existió un cambio significativo en la frecuencia cardiaca.

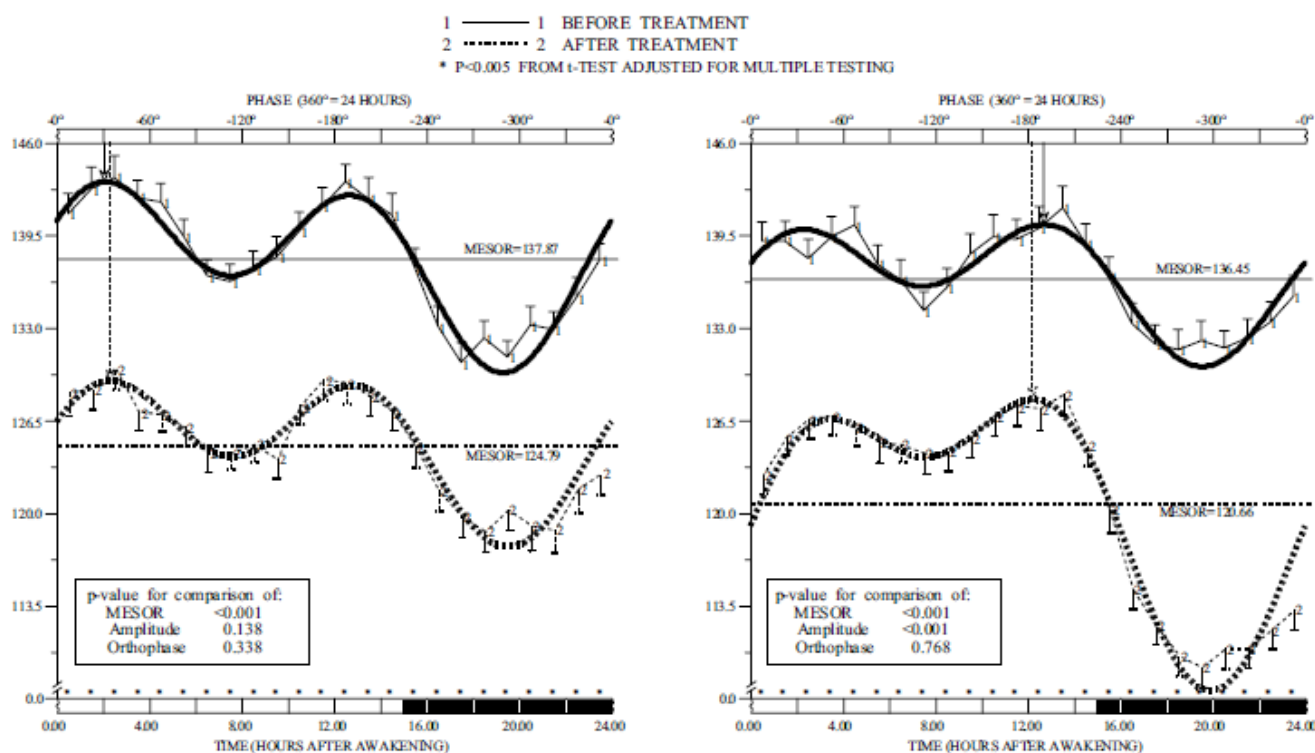
Por otro lado, cuando el medicamento fue administrado a la hora de acostarse, ocurre un cambio importante posterior a las 6 semanas: se da una reducción respecto al valor basal de 11,2 y 8,0 mm Hg en la media de 24 horas, de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica respectivamente. El 59,3% de los pacientes mostró una reducción > 10% en la media de 24 h de la presión arterial posterior a la modificación del tratamiento. Nuevamente, la frecuencia cardiaca no sufrió cambios. Esta reducción se muestra en la figura 18:

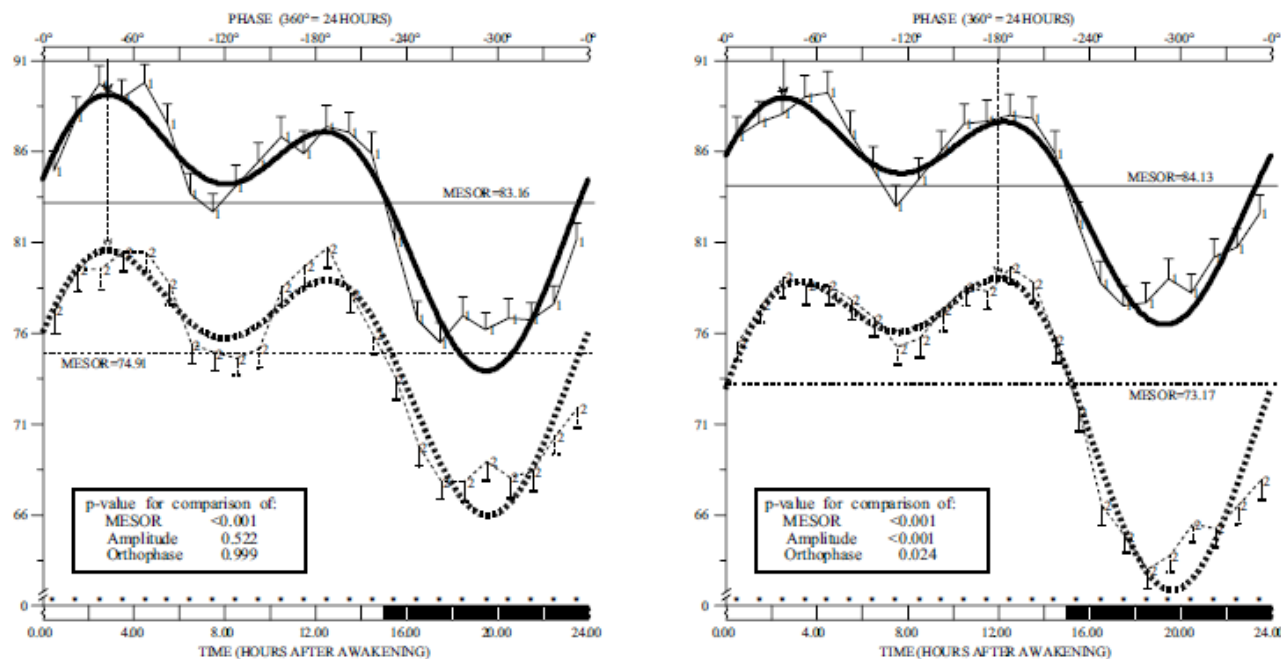
de despertarse del sueño nocturno o a la hora de acostarse, durante un período de tres meses en pacientes hipertensos *no dipper*.

Como resultado de este estudio, al administrar el medicamento al despertar se produjo una reducción estadísticamente significativa en la presión arterial: 13 mm Hg y 8.1 mm Hg de reducción en la media de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica de 24 horas respectivamente.

Caso contrario, al ser administrado el valsartán antes de acostarse, ocurre un descenso en comparación con la línea de base de 15.2 mm Hg y 10.6 mm Hg en las 24 horas medias de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. Los valores indican una importante reducción en la presión arterial lo cual modifica los perfiles cronofarmacológicos de los pacientes, mejora su condición e incluso podría modificar el grado de hipertensión que este presente.

Figura 19: Patrón circadiano de presión arterial sistólica (arriba) y diastólica (abajo) antes y después del valsartán (160 mg / día) administrado al despertar (izquierda) o a la hora de acostarse (derecha) en pacientes no dipper con hipertensión esencial de grado 1 y 2.





Nota: Hermida *et al.* (2007, p. 125)

Shibasaki *et al.* (2008), investigaron el efecto del momento en el que se administra el imidapril, el cual es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ya fuese en la mañana o al momento de acostarse durante 4 semanas. Estos autores afirman que los incidentes cardiovasculares ocurren en su mayor parte por las mañanas debido posiblemente al aumento de la presión sanguínea que puede ocurrir por una sobre activación del sistema renina-angiotensina y la acción del sistema simpático. Adicionalmente, procesos como la vasoconstricción, la supresión de los sistemas de coagulación y trombosis tienen la capacidad de producir eventos cardiovasculares.

Los pacientes seleccionados para el estudio padecían hipertensión esencial que no pudo ser controlada a pesar de modificaciones en el estilo de vida o el uso de antihipertensivos excepto IECA.

Nuevamente en este experimento el grupo de pacientes fue dividido en dos: uno tomaba el medicamento por las noches al acostarse y el otro en las mañanas. La prescripción para los pacientes fue de 2.5 o 5.0 mg de imidapril. Este estudio es el primero en demostrar los efectos antihipertensivos del imidapril como dependientes del tiempo en pacientes con hipertensión matutina.

Los resultados obtenidos para la dosis de imidapril administrada de 2.5 mg se resumen en la siguiente tabla:

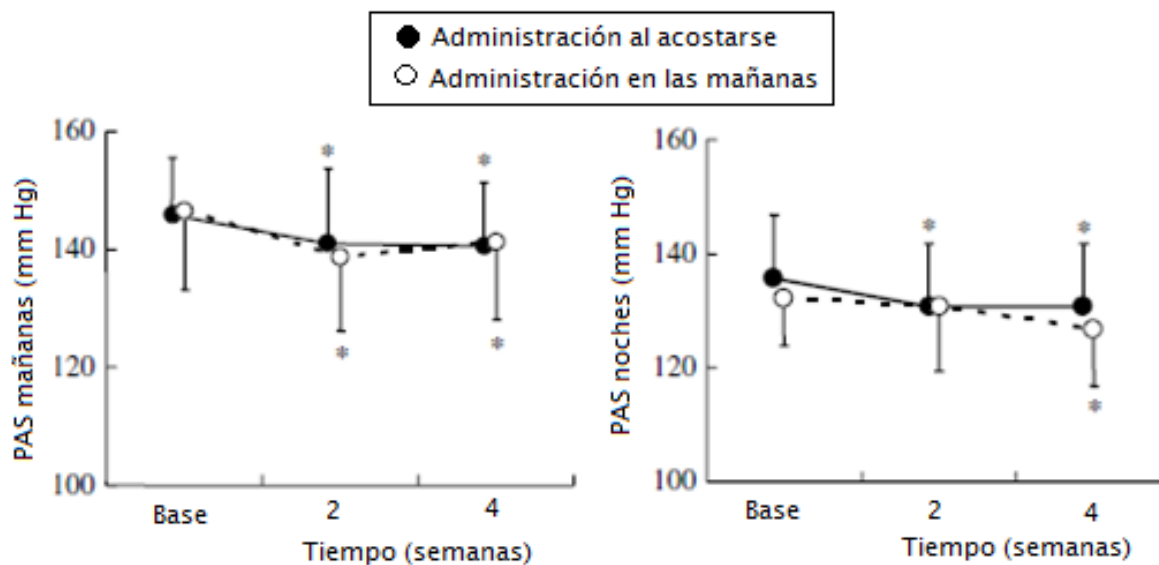
Tabla 9: Cambios en la presión arterial sistólica obtenidos al administrar una dosis de 2.5 mg de imidapril en dos diferentes horarios

	Administración del medicamento en las mañanas	Administración del medicamento en las noches
Reducción en la presión arterial sistólica	9 mm Hg	5 mm Hg

Nota: Elaboración propia, con datos obtenidos de Shibasaki *et al.*, 2008, p.248

Con respecto a las dosis de 5 mg de imidapril, los datos de la presión arterial sistólica disminuyeron significativamente, ya fuera en la mañana o en la noche

Figura 20: Efecto de 5.0 mg de imidapril en los valores de presión arterial



Nota: Shibasaki *et al.*, 2008, p.249

Liu *et al.* (2011), examinaron el efecto del valsartán en la supervivencia de ratas espontáneamente hipertensas propensas a accidentes cerebrovasculares bajo un ciclo de

iluminación de 12 horas. A estas se les proporcionó una dosis de valsartán de 4 mg /kg por día) y olmesartan medoxomil (1 mg / kg por día), así como otro ARA-II que fue administrado a las 2, 8, 14 o 20 horas posteriores a encender la luz.

Falzon *et al.* (2015), analizaron el perfil de presión arterial de 24 horas de valsartán y amlodipina comparando los datos de presión arterial al tomar el medicamento en la mañana o al acostarse por las noches. Ambos medicamentos controlaron bien la presión durante las 24 horas, independientemente del momento de administración, sin embargo, tomar el valsartán por la noche proporcionó un mejor control de la presión arterial de 24 horas, en la noche y temprano en la mañana, por lo que se indica como el tratamiento idóneo para pacientes no dipper. En el caso de los sujetos dipper es mejor administrar el medicamento en las mañanas para evitar una hipotensión nocturna. Continuando con el valsartán y amlodipina, Potucek *et al.* (2017), pero esta vez en ratas, en las que se analizaron los niveles de ARNm de Bmal1 y Per2.

Szaunder *et al.* (2015), evaluaron el efecto del perindopril y el losartán en el tratamiento de la hipertensión mediante la comparación de la ingesta del medicamento una vez al día respecto a dos veces al día con la misma dosis diaria. Se observó que en ambos esquemas la presión arterial disminuyó, sin embargo, el administrar estos medicamentos dos veces al día, es de mayor utilidad para cambiar el patrón *no dipper*. Además, con este resultado se confirma que no es recomendable el uso de un IECA y un ARA-II en monoterapia ya que no se logra alcanzar el objetivo de normotensión.

Por tanto, unificando la información anterior, pueden enumerarse los siguientes beneficios del uso de la cronofarmacología en pacientes hipertensos:

- Disminución de la presión arterial sistólica
- Modificación del patrón *no dipper* a *dipper* el cual es un perfil más benigno para el paciente ya que se disminuye el riesgo de sufrir daños en los órganos blanco.
- Mayor beneficio del tratamiento al maximizar los resultados antihipertensivos con estrategias sencillas y de fácil implementación como lo es cambiar el horario de toma del medicamento de la mañana a la noche, hecho que incluso puede ser más conveniente para la adherencia al tratamiento ya que por las mañanas por lo general

las personas podrían olvidarlo por sus múltiples ocupaciones mientras que por las noches, ya sería en sus casas, próximos a descansar.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente capítulo se indican las conclusiones obtenidas al finalizar la investigación. Posteriormente, se realizan una serie de recomendaciones respecto a la misma, con el objetivo de generar beneficios a las personas que accedan a ella.

Conclusiones

La administración cronoterapéutica de antihipertensivos a la hora en que el paciente se acuesta por las noches, ejerce un mejor control de la presión arterial y mayor reducción del riesgo cardiovascular que la terapia convencional, en la cual se administran todos los medicamentos en la mañana. Además, constituye la estrategia más beneficiosa y sencilla para cumplir con los objetivos terapéuticos hacia una reducción de la presión arterial durante el sueño.

La modificación en el esquema farmacológico en el cual se traslada la toma de un medicamento de la mañana a la hora de acostarse reduce significativamente la presión arterial diastólica, sistólica y media tanto durante el ciclo de actividad como durante las horas de descanso nocturno, esta última de forma más notoria.

Al administrar el tratamiento antihipertensivo durante las noches se da una disminución de la presión arterial sistólica, lo cual modifica el patrón *no dipper* a *dipper*.

La cronofarmacología es una modificación sencilla y económica que genera cambios en la condición del paciente al reducir el riesgo cardiovascular. Además, permite restablecer el patrón cronofarmacológico *dipper* a largo plazo.

La obtención de la MAPA es un factor clave en la determinación del patrón circadiano y la determinación del tratamiento a prescribir, además es útil en la visualización integral de la condición de los pacientes hipertensos, ya que permite ver el efecto que tiene el tratamiento antihipertensivo.

Existe una relación estadísticamente significativa entre la administración del tratamiento antihipertensivo durante las noches y la disminución nocturna de la presión sistólica.

Recomendaciones

Se recomienda a la comunidad científica del país realizar un estudio utilizando como sujetos a una parte de la población hipertensa de Costa Rica ya que como se observó a lo largo de la presente revisión, los factores cronofarmacológicos dependen del sujeto y su entorno, por tanto, para poder aplicar estos conocimientos a nuestros pacientes, debe analizarse si debe aplicarse algún tipo de modificación o ajuste.

A la Caja Costarricense de Seguro Social se aconseja implementar en los servicios de salud una sección en la que se pueda determinar en qué pacientes pueden aplicarse las modificaciones cronofarmacológicas descritas anteriormente, ya que estos cambios podrían mejorar la condición de los mismos de una manera sencilla, rápida, que garantice una mejor adherencia y que a largo plazo pueda desviar los recursos destinados a atender complicaciones para la mejora de otros servicios.

Además, respecto a la utilización de la cronofarmacología, se recomienda continuar con la aplicación de la misma a diferentes patologías como las mencionadas en esta investigación para que los pacientes puedan obtener un mayor beneficio de los medicamentos y se minimicen los efectos secundarios debidos a estos.

Referencias

- Arellanes, E. y Díaz, M. (2012) Ritmicidad biológica de la secreción de ghrelina, GH e IGF-1, y su regulación por la alimentación. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 20 (2), 74-87
- Arguedas, J. (2014) Guías basadas en la evidencia para el manejo de la Presión arterial elevada en los adultos 2014 (JNC 8). *Actualización médica periódica*, 152, 1-15
- Barrett, K., Barman, S., Boitano, S. y Brooks, H. (2010) *Ganong, Fisiología médica*. España: McGraw-Hill.
- Bell, K., Twiggs, J. y Olin, B. (2015) *Hypertension: The Silent Killer: Updated JNC-8 Guideline Recommendations. Continuing education. Alabama pharmacy association*.
- Bendersky, M. (2015) Cronoterapia en hipertensión arterial. *Hipertensión y riesgo vascular*, 32 (3), 119-124. DOI: 10.1016/j.hipert.2015.04.001
- Benzaquén, S., Colmenarez, Y., y Fernández, C. (2013) Tratamiento antihipertensivo diurno y nocturno. Efecto en la función endotelial de pacientes con patrón *non-dipper*. *Medicina Interna*, 29 (3), 155-165
- Brenes, A. (2015) Estudio de la adherencia farmacoterapéutica y conocimiento de los pacientes que utilizan tratamiento antihipertensivo y que asisten a la Farmacia AM-PM Paseo Metrópoli durante los meses Mayo-Agosto 2015. (Tesis de grado para Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Brunton, L. (2011) *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill.
- Caja Costarricense de Seguro Social. Dirección de Farmacoepidemiología. Comité Central de Farmacoterapia. (2010) Lista Oficial de Medicamentos (LOM)

- Calvo, C. y Hermida, R. (2006) Hipertensión Arterial y Cronoterapia. *Gaceta Medica de Bilbao*, 103, 19-29
- Calvo, C., Hermida, R., Ayala, D., López, J., Rodríguez, M., Chayán, L., Mojón, A., Soler, R., Fontao, M. y Fernández, J. (2006) Cronoterapia con torasemida en pacientes hipertensos: aumento de la duración y la eficacia terapéuticas con su administración a la hora de acostarse. *Medicina Clínica*, 127(19), 721-729
- Camejo, R. (2016) La hipertensión arterial. El Cid Editor. Recuperado de: ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=4759949>
- Campos, A., Moreno, L. y Mendoza M. (2008) Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 51 (2), 70-74
- Carpio, E., Solera, A., Salicetti, A., Hernández, J., y Moncada, J. (2016) Relación entre factores de riesgo cardiovascular y la presión arterial en reposo de estudiantes universitarios. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 25(1), 30-41
- Carranza, J. y López, S. (2012) Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. *Cronofarmacología de la Repaglinida. Medicina Interna de México*, 28 (6), 564-567.
- Castellanos, M. y Escobar, C. (2016). De la cronobiología a la cronomedicina. *Medicina traslacional*, 59 (2), 15-23.
- Castellanos, M., Rodríguez, K., Salgado, R. y Escobar, C. (2007) Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 50 (6), 239-241.

- Cinza, S., Calvo C., López, J., Hermida, A., Calvo, G., Pose, A., Vega, M. y González, R. (2012) Valor pronóstico de la monitorización ambulatoria de la Presión arterial. *Revista española de cardiología*, 65 Supl 3:219
- Dipiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B. y Posey, L. (2008) *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. Estados Unidos: *McGraw-Hill*.
- Durrington, H., Farrow, S., Loudon, A. y Ray, D. (2014) El reloj circadiano y el asma (*The circadian clock and asthma*). *Thorax*, 69, 90–92. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-203482
- Evans, R., Pérez, J. y Bonilla, R. (2016) Análisis de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en Costa Rica entre los años 1920-2009. *Archivos de cardiología de México*, 86(4), 358-366
- Filgueiras, D., Bagudá, J., Jurado, A., Loughlin, G., Asenjo, R., Rey, J. y Salguero, R. (2014) *Manual CTO de medicina y cirugía*. España: Grupo CTO.
- Flores, J. (2008) *Farmacología humana*. España: Elsevier.
- Flores, L., Segura, C., Quesada, M. y Hall, V. (2005). Seguimiento Farmacoterapéutico con el Método Dáder en un grupo de pacientes con hipertensión arterial. *Pharmacy Practice*, 3 (3), 154-157
- Fonseca, B. (2016) Evaluación de la aplicación de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de medicamentos esteroideos por vía oral e intramuscular, por parte de los farmacéuticos de comunidad en el cantón central de la provincia de Heredia, en el período de enero a abril del año 2016. (Tesis de grado para Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Fox, S. (2017) *Fisiología humana*. España: McGraw-Hill.

- Golombek, D. (2007) Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes. Recuperado de: ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=3215786>.
- Hassler, C. y Burnier, M. (2005) Variaciones circadianas en la presión arterial. Implicaciones para la Cronoterapia (*Circadian Variations in Blood Pressure. Implications for Chronotherapeutics*) *The American Journal of Cardiovascular Drugs*, 5(1), 7-15
- Hermida, R. (2015) Cronoterapia con antihipertensivos para mejorar el control de la presión arterial y reducir el riesgo vascular. *Medicina clínica*, 144 (2), 62-64
- Hermida, R. y Ayala, D. (2016) Presión arterial ambulatoria cronoterapia de la hipertensión y glaucoma. *Medicina clínica*, 146 (1), 30–34
- Hermida, R., Ayala, D. y Calvo, C. (2007) Tiempo óptimo para la dosificación antihipertensiva: enfoque en valsartán (*Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan*). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3 (1), 119–131
- Hermida, R., Ayala, D., Calvo, C., López, J., Fernández, J., Mojón, A., Domínguez, M. y Covelo, M. (2003) Efectos dependientes del tiempo de administración de aspirina sobre la presión arterial en pacientes hipertensos no tratados (*Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients*) *Hypertension*, 65 (4), 743-750. DOI: 10.1161/01.HYP.0000072335.73748.0D
- Hermida, R., Ayala, D., J., Fernández, J., Mojón, A., Crespo, J., Ríos, M. y Smolensky, M. (2017) La cronoterapia de la presión arterial a la hora de acostarse mejora significativamente el manejo de la hipertensión (*Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management*) *Heart Failure Clinics*, 13 (4), 759-773. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.05.010

- Hermida, R., Ayala, D., Mojón, A. y Fernández, J. (2010) Influencia del tiempo circadiano del tratamiento de la hipertensión sobre el riesgo cardiovascular: resultados del estudio de mapec (*Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the mapec study*) *Chronobiology International*, 27(8), 1629–1651. DOI: 10.3109/07420528.2010.510230
- Hermida, R., Ayala, D., Mojón, A. y Fernández, J. (2013) Declive en la presión arterial relativa durante el tiempo de sueño incrementa el riesgo cardiovascular independientemente del nivel de presión arterial: la paradoja del "Normotenso *No-dipper*" (*Blunted Sleep-Time Relative Blood Pressure Decline Increases Cardiovascular Risk Independent of Blood Pressure Level—The “Normotensive Nondipper” Paradox*) *Chronobiology International*, 30 (1-2), 87-98. DOI: 10.3109/07420528.2012.701127
- Hermida, R., Calvo, C., Ayala, D., Domínguez, M., Covelo, M., Fernández, J., Fontao, M. y López, J. (2004) Efectos dependientes del tiempo de administración de doxazosina GITS en la presión arterial ambulatoria de sujetos hipertensos (*Administration-Time-Dependent Effects of Doxazosin GITS on Ambulatory Blood Pressure of Hypertensive Subjects*) *Chronobiology international*, 21 (2), 277–296
- Hermida, R., Moyá, A. y Ayala, D. (2015) Monitorización ambulatoria de la presión arterial en diabetes para valoración y control de riesgo vascular. *Endocrinología y Nutrición*, 62 (8), 400-410
- Hernández, A. (2014) *Farmacología general. Una guía de estudio*. España: McGraw-Hill.
- Hospital San Juan de Dios, Servicio de Farmacia (2015). *Conceptos de cronofarmacología*. Centro de información de medicamentos y farmacoterapéutica, 5 (1), 1-6
- Isaula, O. y Martínez, J. (2017) Importancia de la cronoterapia en la hipertensión arterial. *Revista médica hondureña*, 85 (1), 43-45

Katzung, B., Masters, S. y Trevor, A. (2010) Farmacología básica y clínica. México: McGraw-Hill.

Kool, M., Wijnen, J., Derkx, F, Struijker H. y Van Bortel, L. (1994) Variación diurna de la proteína en relación con otros factores humorales y hemodinámicos. (*Diurnal variation in prorenin in relation to other humoral factors and hemodynamics*). *American Journal of Hypertension*. (7), 723-730.

Krishna, M., Semwal, B., Neelam, S., Ruqsana, K., Shravan, P. y Bhowmik, D. (2012) Cronofarmacología: como terapia para la enfermedad cardiovascular (Chronopharmacology: As A Therapy for Cardiovascular Disease) *The pharma journal*, 1 (3), 6-15

Lavadenz, R. (2009) Monitorización ambulatoria de la presión arterial, métodos, indicaciones y utilidades. *Revista Médica La Paz*, 15(2), 5-14

Lemmer, B. (2005) Cronofarmacología y liberación controlada de medicamentos (*Chronopharmacology and controlled drug release*) *Expert Opinion. Drug Delivery*. 2(4), 667-681

Lemmer, B. (2007) Cronofarmacología de la medicación cardiovascular (*Chronopharmacology of cardiovascular medications*) *Biological Rhythm Research*, 38 (3), 247–258. DOI: 10.1080/09291010600906216

Lemmer, B. (2012) La importancia de los ritmos biológicos en el tratamiento farmacológico de la hipertensión y las modificaciones dependientes del sexo. *Cronofisiología y Terapia (The importance of biological rhythms in drug treatment of hypertension and sex-dependent modifications. ChronoPhysiology and Therapy)*, 9-18. Citado por: Falzon, S., Grech, L., Serracino, A., Azzopardi, L. Cronofarmacología del Valsartán y amlodipina (*Chronopharmacology of valsartan and amlodipine*). (2015) *ACCP Global Conference on Clinical Pharmacy*, San Francisco. Universidad de Malta.

- Liu, Y., Ushijima, K., Ohmori, M., Takada M., Tateishi M., Ando, H. y Fujimura, A. (2010) Cronofarmacología de los bloqueadores del receptor de angiotensina II en ratas espontáneamente hipertensas propensas a ataques cerebrales (*Chronopharmacology of Angiotensin II-receptor Blockers in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats*) Journal of Pharmacological Sciences, 115, 196 – 204. DOI: 10.1254/jphs.10284FP
- Lluberas, S., Bia, D., Zócalo, Y., Zabalza, M., Etchart, C. y Armentano, R. (2008) Variaciones sueño-vigilia de la rigidez arterial: estudio mediante registro ambulatorio del tiempo de tránsito de la onda de pulso. Revista española de cardiología. 61(1), 41-48
- Manfredini, R. y Fabbian, F. (2017) ¿Una pastilla a la hora de dormir y tu corazón está bien? Cronoterapia de hipertensión a la hora de acostarse: una estrategia de tratamiento económica oportuna y ventajosa. (*A pill at bedtime, and your heart is fine? Bedtime hypertension chronotherapy: An opportune and advantageous inexpensive treatmentstrategy*) *Sleep Medicine Reviews*, 33, 1-3. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.08.006
- Mediavilla, J., Fernández, C., Arroyo, A. y Jiménez, J. (2007) Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. Anales de medicina interna, 24 (2), 61-66.
- Mezal, C., Pedraza, M., Aristizabal, J. y Arrivillaga, M. (2017) Revisión sistemática de literatura: Determinantes sociales de la salud en hipertensión, América Latina 2006-2014. *Salutem Scientia Spiritus*, 3(1), 31-36.
- Middeke, M., Kliiglich, M., y Holzgreve, H. (1991) Cronofarmacología de captopril más hidroclorotiazida en la hipertensión: mañana frente a la dosis nocturna (*Chronopharmacology of Captopril plus Hydrochlorothiazide in Hypertension: Morning Versus Evening Dosing*). *Chronobiology International*, 8 (6), 506-510
- Molina, M. y Akle, V. (2016) Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia. *Iatreia*. 29(3):301-311. DOI: 10.17533

Molina, R. (2015). La cronofarmacología en la respuesta farmacoterapéutica. *Gaceta Médica Boliviana*, 38 (1), 28-29

Mora, A. (2016) Estudio del uso de los aspectos cronofarmacológicos en la dispensación de los antihipertensivos por parte de los regentes farmacéuticos en las farmacias del cantón central de Alajuela en el primer cuatrimestre del 2016. (Tesis de grado para Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Nagy, A. y Reddy, A. (2015) El tiempo dicta: análisis clínicos emergentes del impacto de los ritmos circadianos en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad (*Time dictates: emerging clinical analyses of the impact of circadian rhythms on diagnosis, prognosis and treatment of disease*) *Clinical Medicine*, 15 (6), 50-53

Nieto, E. (2005) Patrón circadiano de la presión arterial en la hipertensión arterial refractaria: influencia de la administración temporalizada del tratamiento. (Memoria para optar al Graduado de Doctor en Medicina). Universidad de Santiago de Compostela, España.

Opie, L. y Gersh, B. (2002) *Fármacos en cardiología*. México: McGraw-Hill.

Organización mundial de la salud (2013) Información general sobre la hipertensión en el mundo. WHO/DCO/WHD/2013.2

Papadakis, M., McPhee, S. y Rabow, M. (2017) *Diagnóstico clínico y tratamiento*, 2017. México: McGraw-Hill.

Ponte, P., Solé M., Arroyo, J., Matas, L., Benet, T. y Roca, A. (2015) Diferencias en la reducción de la presión arterial en función de la toma de la medicación en horario diurno o nocturno. *Medicina Clínica*, 144 (2), 51-54

Portaluppi, F. y Smolensky, M. (2010) Perspectivas sobre la cronoterapia de la hipertensión en función de los resultados del estudio MAPEC (*Perspectives on the chronotherapy of*

hypertension based on the results of the MAPEC study) *Chronobiology International*, 27(8), 1652–1667. DOI: 10.3109/07420528.2010.510788

Potucek, P. y Klimas, J. (2013) Cronoterapia de la hipertensión con tratamiento combinado (*Chronotherapy of hypertension with combination treatment*) *Pharmazie*, 68, 921–925. DOI: 10.1691/ph.2013.3689

Potucek, P., Radik, M., Doka, G., Kralova, E., Krenek, P. y Klimas, J. (2017) Niveles de ARNm de los componentes del reloj circadiano *Bmal1* y *Per2* alteran independientemente de la dosificación dependiente del tiempo de la eficacia del tratamiento de combinación con valsartán y amlodipina en ratas espontáneamente hipertensas (*mRNA levels of circadian clock components Bmal1 and Per2 alter independently from dosing time-dependent efficacy of combination treatment with valsartan and amlodipine in spontaneously hypertensive rats*) *Clinical and Experimental Hypertension*, DOI:10.1080/10641963.2017.1324480

Ramgopal, S., Thome, S. y Loddenkemper, T. (2013) Cronofarmacología de la terapia anticonvulsiva (*Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy*) *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13:339, DOI 10.1007/s11910-013-0339-2

Richards, A., Nicholls, M., Espiner, E., Ikram, H., Cullens M. y Hinton D. (1986) Patrones diurnos de presión arterial, frecuencia cardíaca y hormonas vasoactivas en el hombre normal (*Diurnal patterns of blood pressure, heart rate and vasoactive hormones in normal man*). *Clinical and Experimental Hypertension*. (8),153-166.

Rodríguez, G. (2017) Determinación del cumplimiento de los factores cronofarmacológicos establecidos para los fármacos antialérgicos (antihistamínicos), consumidos por pacientes adultos que acuden a farmacias de comunidad de la zona este del Gran Área Metropolitana, en el primer cuatrimestre del 2017. (Tesis de grado para Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Sabán, J. (2012) Registro de la presión arterial: modalidades, normas y controversias. Ediciones Díaz de Santos. Recuperado de: ProQuest Ebook Central, <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=3228713>.

Shibasaki, T., Obara, T., Ohkubo, T., Hara, A., Metoki, H., Inoue, R., Asayama, K., Kikuya, M., Hashimoto, J., Totsune, K. E Imai, Y. (2008) Efectos dependientes del tiempo de la administración de Imidapril en pacientes con hipertensión matutina medida como presión arterial en el hogar (*Time-Dependent Effects of Imidapril Administration in Patients with Morning Hypertension Measured as Home Blood Pressure*) *Clinical and Experimental Hypertension*, 30:243–254. DOI: 10.1080/10641960802069806

Shields, S., Holland, R., Pippin, D. y Small, B. (2018) Tintinalli. Medicina de urgencias. Estados Unidos: McGraw-Hill.

Silverthorn, D. (2007). Fisiología humana. Un enfoque integrado. España: Editorial Médica Panamericana

Smolensky, M., Hermida, R., Ayala, D., Mojón, A. y Fernández, J. (2017) La cronoterapia a la hora de acostarse con medicamentos convencionales para la hipertensión dirigida al aumento de la presión arterial en reposo resulta en una mejor prevención cronológica de los riesgos cardiovasculares y otros riesgos que la terapia habitual al despertar (*Bedtime chronotherapy with conventional hypertension medications to target increased asleep blood pressure results in markedly better chronoprevention of cardiovascular and other risks than customary on-awakening therapy*) *Heart Failure Clinics*, 13 (4), 775-792. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.05.011

Szauer, I., Csajágib, E., Majorc, Z., Pavlikb, G., Ujhelyid, G. (2015) Tratamiento de la hipertensión: efecto favorable de la administración dos veces al día en comparación con la administración de Perindopril y Losartan una vez al día (por la noche) (*Treatment of Hypertension: Favourable Effect of the Twice-Daily Compared to the Once-Daily*

(Evening) Administration of Perindopril and Losartan) Kidney Blood Pressure Research.
(40),374-385. DOI: 10.1159/000368513

Tamosiunas, G. y Toledo, M. (2010). La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Archivos de Medicina Interna*, XXXII (4), 65-69

Tartabull, K., Rodríguez, A., Nicolau E. y González, F. (2009) Ritmo circadiano en el infarto agudo del miocardio. *Archivo Médico de Camagüey*. 13 (1) Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Camagüey