

IMPORTANCIA DE LA CRONOTERAPIA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Importance Of Chronotherapy In Blood Hypertension

Oscar Fernando Isaula,¹ José Javier Martínez.¹

¹Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital San Pedro Sula.

RESUMEN. Antecedentes: La presión arterial presenta una marcada variación a lo largo del día. En los últimos años se ha evidenciado que la falta de descenso de la presión arterial sistólica durante la noche representa un factor de riesgo cardiovascular independiente. En respuesta a ello ha surgido la cronoterapia como estrategia que ha demostrado reducir dicho riesgo en los hipertensos. **Caso Clínico:** Mujer de 72 años hipertensa desde hace 5 años, con Dislipidemia, y Obesidad central. Al examen físico, biotipo pícnico, índice de masa corporal 37 Kg/M². Presión arterial clínica (PAC) 161/81 mmHg. Auscultación cardiopulmonar normal. Resto del examen físico normal. Se realizó Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) de 24 h que reflejó patrón circadiano Riser. Ante este hallazgo, el alto riesgo cardiovascular y el efecto de la bata blanca que presenta la paciente, se decidió aplicar cronoterapia. Se realizó un MAPA de control a las 8 semanas que reveló cambio en el patrón circadiano y mejor control de la PAC. **Conclusión:** El fin último del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbimortalidad cardiovascular, por lo tanto, para establecer la terapia se debe tomar en cuenta el perfil circadiano de cada paciente, la farmacocinética del fármaco a elegir y el horario en que deberá ser administrado.

Palabras clave: Hipertensión arterial, Cronoterapia, Perfil circadiano.

INTRODUCCIÓN

La variabilidad de la Presión arterial (PA) ha cobrado relevancia en los últimos años, así la falta de descenso de la Presión arterial sistólica (PAS) durante el periodo de descanso nocturno, se ha descrito como un factor de riesgo cardiovascular independiente o como predictor significativo de eventos cardiovasculares adversos^{1,2}. En respuesta a estos hallazgos ha surgido la Cronoterapia, estrategia que toma en cuenta el perfil circadiano de la PA y las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antihipertensivos, al definir el plan terapéutico para cada persona³. A continuación se presenta un caso de hipertensión arterial con patrón circadiano Riser, en el que se aplicó la cronoterapia. Esto debido a su relevancia clínica; pues existe elevada prevalencia de HTA y el perfil circadiano de los pacientes debe ser tomado en cuenta para disminuir su riesgo cardiovascular.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 72 años con antecedentes; Dislipidemia, Hipertensión arterial (HTA) de 5 años de evolución, Obesidad central, Gonartrosis bilateral, Insuficiencia venosa. En tratamiento con, Valsartan 160 mg en el desayuno, Simvastatina 20 mg por la noche, Condroitin sulfato, Diosmina. Es intolerante a los Calcio antagonistas (CA).

Al examen físico, peso 90 Kg, talla 156 cms, índice de masa corporal 37 Kg/M². Presión arterial clínica (PAC) 161/81 mmHg. Exploración neurológica normal, No soplos carotídeos; auscultación cardiopulmonar normal. Perímetro abdominal 107 cms. Extremidades sin edema, pulsos periféricos conservados.

Los resultados de laboratorio reflejan colesterol total (CT) 184mg/dl, LDL 118mg/dl, HDL 43 mg/dl, glucemia y función renal normales, no microalbumuria. Radiografía de Tórax que revela cardiomegalia grado I, Electrocardiograma: ritmo sinusal sin hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Se realiza Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) de 24 h (Figura 1) ante PAC no controlada, para valoración del posible efecto de la bata blanca y del perfil circadiano de la PA. El estudio reflejó una media de presión arterial (PA) de 144/72 mmHg, 141/72 mmHg durante el día y 151/71 durante el periodo de descanso nocturno.

Juicio Clínico, Manejo y Evolución

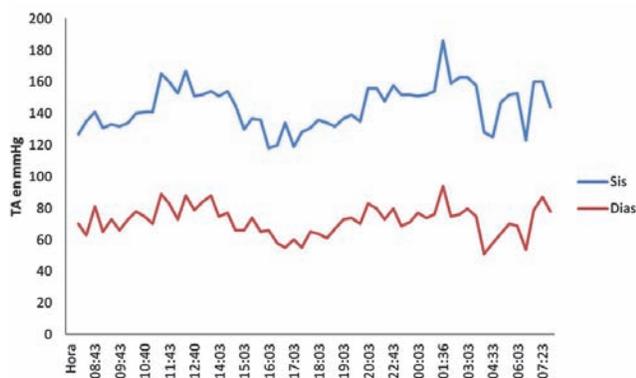
Dados los niveles de PAC, la paciente presenta HTA grado 2 según la clasificación de la European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC), con riesgo cardiovascular total alto al presentar 4 factores de riesgo asociados. El perfil circadiano fue Riser, además se pone en evidencia el efecto de la bata blanca que incrementa la PAS 17 mmHg en relación a la media de las 24 horas.

Al presentar HTA grado 2 con riesgo añadido alto sin lesiones en órgano diana (LOD), el objetivo es mantener los niveles de PA por debajo de 140/90 mmHg; además debido al patrón Riser se decidió realizar cronoterapia con Telmisartan 80 mg por la noche en sustitución del Valsartan para asegurar eficacia antihipertensiva las 24 horas y se añadió Indapamida 1.5 mg

Recibido para publicación el 04/17, aceptado el 05/17

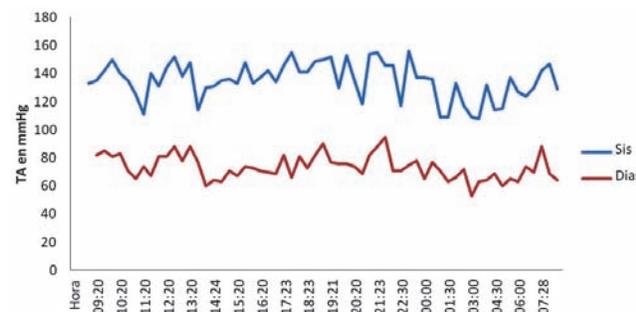
Dirección para correspondencia: Dr. Oscar Fernando Isaula, Unidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital San Pedro. C/Piqueras 98, 26003. Logroño. Correo electrónico: oisaula@riojasalud.es

Figura 1. Mapa inicial



Presión arterial	PA Sistólica	PA Diastólica
24 horas	144	97
Día	141	96
Noche	151	99

Figura 2. Mapa control



Presión arterial	PA Sistólica	PA Diastólica
24 horas	136	74
Día	140	77
Noche	125	69

por la mañana. Se insistió en la importancia de la dieta y del apego a la Simvastatina.

Se realizó un segundo MAPA de control a las 8 semanas (figura 2) que reveló cambio en el patrón circadiano de Riser a Dipper, pues se observó un descenso de 10.4% en la PAS durante la noche con respecto a la diurna, la evolución también fue favorable para el perfil lipídico (CT 166 mg/dl, LDL 100 mg/dl) por lo cual se continuó el tratamiento establecido.

DISCUSIÓN

La PA presenta una marcada variación a lo largo del día, que se caracteriza por un descenso en el periodo de descanso nocturno⁴. En ciertas condiciones fisiopatológicas estos ritmos pueden estar alterados, lo cual se ha relacionado con aparición de LOD y de complicaciones cardiovasculares²⁻⁷. Por lo cual se han realizado esfuerzos para clasificar los patrones circadianos de la PA, basados en la relación de medias diurna/nocturna de la PAS (ver cuadro 1).

La PAS nocturna ha cobrado relevancia en los últimos años, se ha postulado como el marcador pronóstico de morbi-

Cuadro 1. Clasificación de los patrones circadianos de la PA^{1,2,4,5}

Tipo de patrones	Variaciones en la PA
Dipper (Reductor)	Descenso nocturno de la PAS entre el 10-20 % de la media diurna
Dipper Extremo (Reductor extremo)	Descenso nocturno de la PAS mayor al 20 % de la media diurna.
No Dipper (No reductor)	Descenso nocturno de la PAS inferior al 10 % de la media diurna.
Riser (Elevador)	Si la media nocturna de la PA es superior a la media diurna

mortalidad cardiovascular más importante. La falta de descenso durante el sueño representa un factor de riesgo cardiovascular independiente^{1,2,4,5,7-10}. Por esta razón se utilizan cada vez más las técnicas para la medición ambulatoria de la PA como el MAPA y la Automedida de la Presión Arterial (AMPA).

En el estudio MAPEC se demostró un 17% de reducción del riesgo cardiovascular por cada 5 mmHg de reducción de la PAS nocturna^{2,3,7}. Otros estudios han concluido que pacientes hipertensos con patrón no Dipper presentan mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, ictus, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), microalbuminuria, mayor progresión hacia insuficiencia renal crónica^{2,4,5,7,8}. El patrón dipper extremo presenta riesgo similar al no-dipper para ictus, sin embargo los resultados han sido inconsistentes y el significado clínico de este fenómeno no está claro.^{1,4}.

¿A qué hora se deben administrar los fármacos antihipertensivos?

Se ha demostrado que 79-89% de los hipertensos en tratamiento farmacológico reciben toda su medicación por la mañana^{4,5}, actitud que es válida si se pautan fármacos con eficacia antihipertensiva homogénea las 24 horas del día y si el perfil circadiano de la PA es adecuado, sin embargo, en algunos países se ha reportado que el 41-52% de los hipertensos presentan patrón no-Dipper (no-reductor)⁵, con lo cual éste paradigma no cumpliría los objetivos en la mitad de los hipertensos.

Por este motivo la cronoterapia ha cobrado auge en los últimos años, pues toma en cuenta los aspectos clínicos relevantes de la variación de la PA, en concreto la elevación matutina y el descenso durante el periodo de descanso nocturno, así como las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antihipertensivos, en función del instante circadiano de su administración. Las diferencias relacionadas con el horario de administración (cronocinética) como sus efectos beneficiosos o adversos (cronodinámica) se han descrito en diversos estudios, que han involucrado sobre todo los bloqueantes del sistema renina angiotensina-aldosterona^{3,4,7,10-11}.

Ensayos clínicos aleatorizados en pacientes tratados con cualquiera de los antihipertensivos (IECA, ARA II, beta bloqueantes, Calcio antagonistas, diuréticos), han demostrado que la administración nocturna de al menos uno de los fármacos, mejora el control de la PAC y de la PAS nocturna, disminuye la

prevalencia del patrón no-dipper, la microalbuminuria y el riesgo cardiovascular; en comparación con los pacientes que tomaron todos los fármacos por la mañana^{3,4,7}.

Algunos fármacos como el Olmesartán, Candesartán o Telmisartán han demostrado mantener eficacia antihipertensiva homogénea las 24 horas, por lo tanto podrían ser administrados en cualquier momento del día, sobre todo en pacientes con perfil circadiano Dipper; aunque en algunos estudios se han observado beneficios añadidos con la administración nocturna^{4,6}. El Valsartan ha presentado menor eficacia en el control de la

PA durante las 24 horas del día al ser comparado con el Telmisartan¹¹.

El fin último del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbimortalidad cardiovascular, por lo tanto, para establecer la terapia se debe tomar en cuenta el perfil circadiano de cada paciente, la farmacocinética del fármaco a elegir y el horario en que deberá ser administrado. Así la cronoterapia proporciona soluciones para el tratamiento individualizado de cada paciente, con la consiguiente mejora en la optimización de la PA y en la reducción del riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281–1357.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(11):1165-1173.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629-51.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Cronobiología y cronoterapia en la hipertensión arterial: implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. *Hipertensión*. 2004; 21(5):256-270.
- Hermida RC, Ayala DE, Crespo J, Mojón A, Chayán L, Fontao M, et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):176-91.
- Fukuda M, Wakamatsu T, Mizuno M, Miura T, Tomonari T, Kato Y, et al. Angiotensin receptor blockers shift the circadian rhythm of blood pressure by suppressing tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol Renal*. 2011;301(5):953-957.
- Marín R. Control de la presión arterial nocturna como objetivo terapéutico. *Nefroplus*. 2011; 4(3): 58.
- Gaciong Z, Siński M, Lewandowski J. Blood pressure control and primary prevention of stroke: summary of the recent clinical trial data and meta-analyses. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(6):559-574.
- Gorostidi M, Marín R. ¿Es útil la cronoterapia antihipertensiva para la prevención cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica? *Nefrología*. 2012; 3(4):13-6.
- Hermida RC, Smolensky M, Ayala DE, Fernández J, Moyá A, Crespo J, et al. Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(6):1160-7.
- Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(4 Suppl 1):26-31.

ABSTRACT. Background: Blood pressure (BP) has a marked variation throughout the day. Recently the absence of a night-time drop in systolic blood pressure has demonstrated to increase cardiovascular morbidity and mortality beside other risk factors. In response chronotherapy has emerged as a strategy that has proven to reduce cardiovascular morbidity in hypertensive patients. **Case Report:** We report here a 72 year old female with Hypertension, Dyslipidemia and Obesity. The medical examination revealed, abdominal obesity, Body Mass Index 37 kg / m², Office blood pressure 161/81 mmHg. Cardiopulmonary auscultation was normal. The rest of her physical examination was normal. A 24 hour Blood Pressure Monitoring (ABPM) was performed, it revealed higher BP during the night-time (Riser pattern). Because of the high cardiovascular risk, the with-coat effect and the riser status, we decided to perform chronotherapy. A follow up ABPM was performed 8 weeks later. It revealed changes in the circadian pattern and better control of Office blood pressure. **Conclusion:** The ultimate goal of antihypertensive treatment is to reduce cardiovascular morbidity and mortality, therefore the patient circadian pattern and pharmacokinetics of antihypertensive drugs should be consider when deciding antihypertensive therapy.

Keywords: Hypertension, Drug Chronotherapy, circadian rhythm