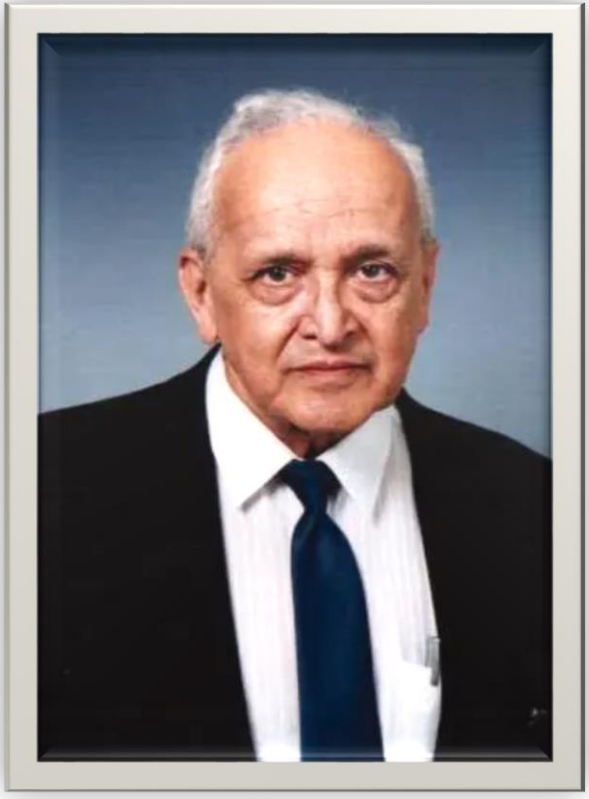
I Jornada de Ciencias Biomédicas
Villa Clara 2025

Fundamentación fisiológica de los ritmos circadianos de la presión arterial, importancia para el control de la hipertensión

Dr C. Gilberto Cairo Sáez
Especialista de II grado en Medicina Interna y Cardiología
Profesor Titular. Universidad de Ciencias Medicas de Villa Clara
Investigador Titular

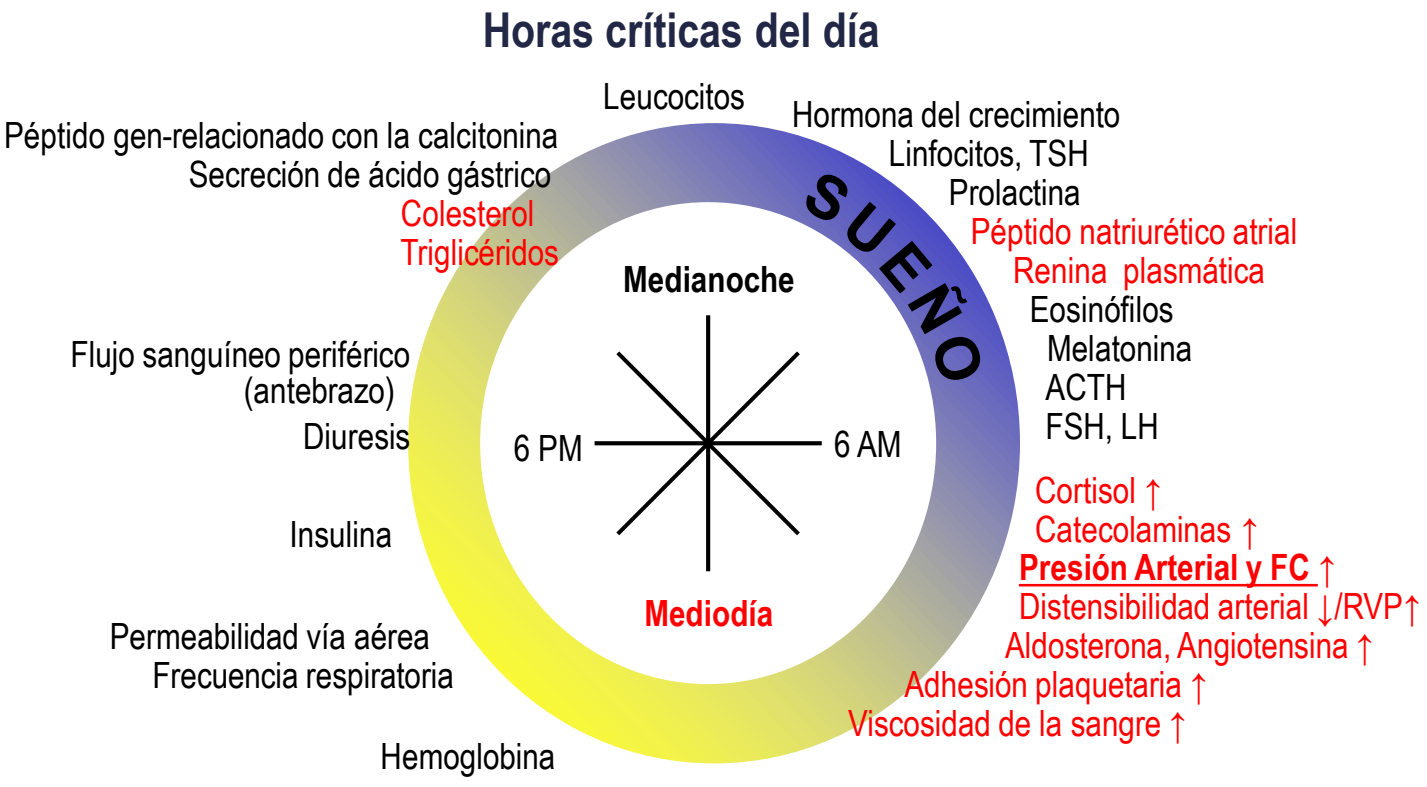
El término "circadiano" proviene del latín: "circa" que significa "alrededor de“ y "diem" (que significa "día").

Por lo tanto, "circadiano" literalmente se traduce como "alrededor de un día“. El concepto fue acuñado por el científico Franz Halberg en 1959, uno de los pioneros en el estudio de los ritmos biológicos. Halberg combinó las palabras latinas para describir estos ciclos que se repiten aproximadamente cada día, como el ciclo sueño-vigilia, la temperatura corporal y la secreción hormonal.

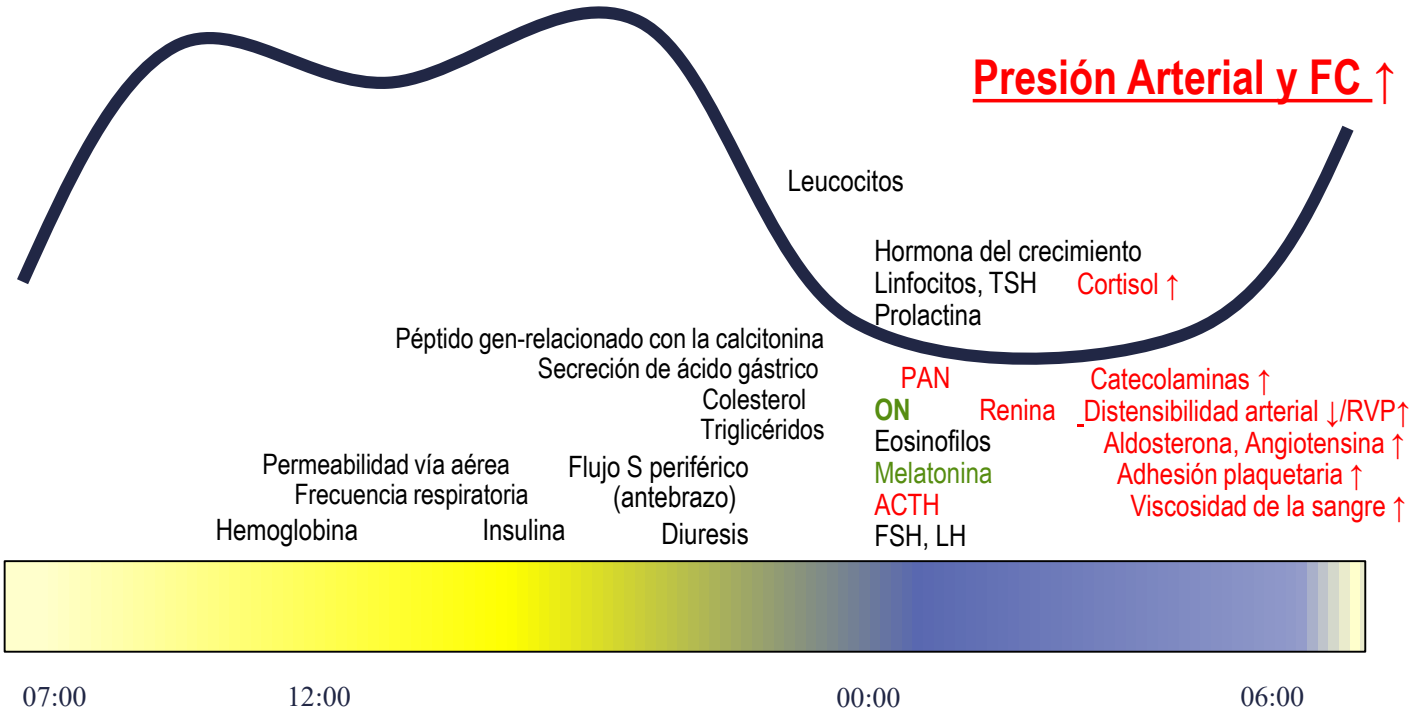


Halberg F. The 24 hour sacale: A time dimention of adaptative funtional organization. Perspective in Biology and Medicine 3: 491. 1960.

Estructura Circadiana humana



Rectifiquemos el circulo anterior y veamos su relación con la PA



Los picos plasmáticos de hormonas y neurotransmisores ayudan a explicar las variaciones circadianas de la PA, lo que también se relaciona con su influencia sobre la RVP.

Hormonas y sus picos circadianos

Hormona/Péptido	Pico circadiano aproximado	Notas
Cortisol	6:00 - 8:00 AM	Máximo al despertar (ritmo nictameral claro).
ACTH	4:00 - 6:00 AM	Precede al pico de cortisol.
Melatonina	2:00 - 4:00 AM	Máxima durante la noche (oscuridad).
Renina	4:00 - 6:00 AM	SRAA.
Aldosterona	8:00 - 10:00 AM	Influenciada por cortisol y SRAA.
Angiotensina II	6:00 - 8:00 AM	Sigue el ritmo de la renina.
Péptido Natriurético Atrial (ANP)	**Tarde (14:00 - 16:00 PM)**	Más alto durante el día, opuesto a la aldosterona.
Norepinefrina	**Mañana (8:00 - 10:00 AM)**	Aumenta con la actividad y el estrés.
Epinefrina	**Mañana (8:00 - 12:00 PM)**	Similar a la norepinefrina, pero menos marcado.
T3 (Triyodotironina)	**3:00 - 6:00 AM**	Ritmo menos pronunciado que el TSH (que tiene su pico nocturno).

Desde luego que estos picos pueden variar en repuesta a estímulos externos

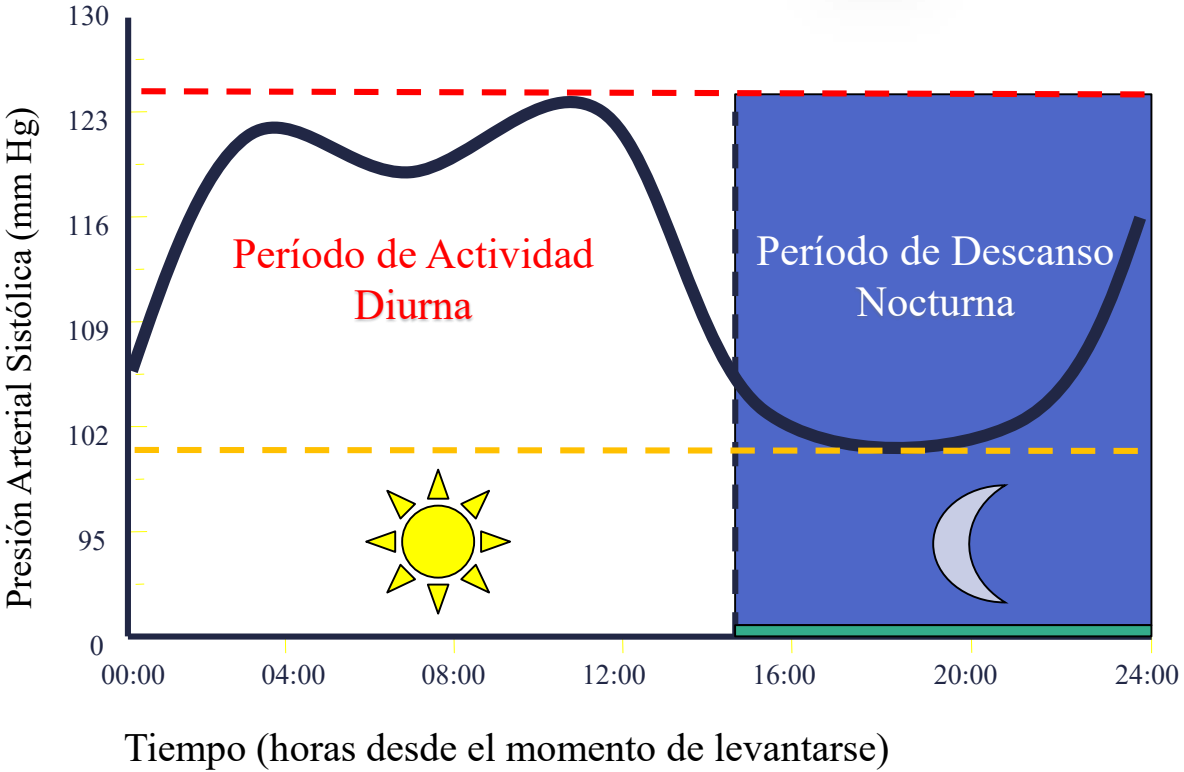
Ahora bien la RVP máxima se produce entre 6:00 y10:00 AM, mientras que es mínima entre 2:00 - 4:00 AM, siempre que la persona no esté sometida a actividades que alteren su horario de sueño.

Hay un pico de noradrenalina (norepinefrina) y angiotensina II, que promueven vasoconstricción, en parte estimulado por la sensibilización que produce e pico previo del cortisol esto lleva a un aumento de la RVP en la mañana que se acompaña de un incremento de la PA (fenómeno del "morning surge").

Por el contrario la RVP es mínima durante el sueño entre 2:00 - 4:00 AM, a esa hora predomina la actividad parasimpática, los niveles de óxido nítrico son mas altos (esto promueve la vasodilatación a lo cual contribuye también el pico de melatonina, sobre todo cuando el sueño es estable en condiciones de silencio y oscuridad.

¿Cuál es la variación circadiana normal y qué es profundidad?

$$Profundida = \frac{\overline{PAdes} - \overline{PAdor}}{\overline{PAdes}} \times 100$$



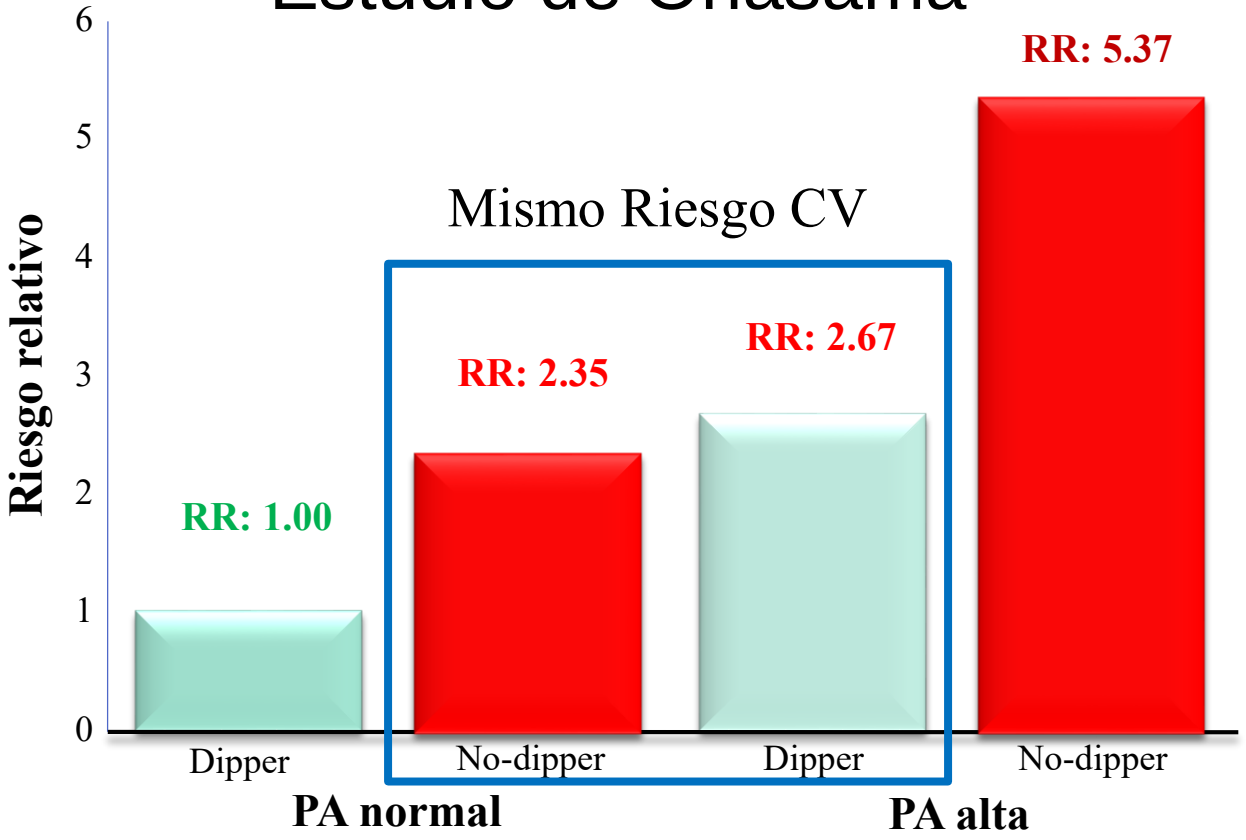
La profundidad es el porcentaje de descenso de la presión entre el promedio del periodo de vigilia y el de sueño, esta debe estar entre un 10 y un 20%, por debajo del 10% se trata de un paciente *Non Dipper* (caída menor de lo normal de la presión durante el descanso), si está por encima de 20% se trata de un *Dipper Extremo* (caída mayor de lo normal durante el periodo de descanso), cuando la ecuación da porcentajes negativos se trata de un paciente dipper inverso o *Riser*.

¿Qué importancia tiene esto para el control de la presión arterial?

Frecuentemente los médicos prescriben los medicamentos solo por la mañana, o a veces aun con la prescripción medica adecuada el paciente tiende, por comodidad, a tomarse todos los medicamentos por la mañana. Esto si el paciente fuese un hipertenso Dipper tiende a aplanar la curva, muchas veces sin lograr llevar al paciente a cifras normales durante la noche.

El estudio de Ohasama demostró que los paciente no hipertensos con patrón Non Dipper tenían un riesgo similar al de los hipertensos con un patrón Dipper aun sin tratamiento.

Estudio de Ohasama

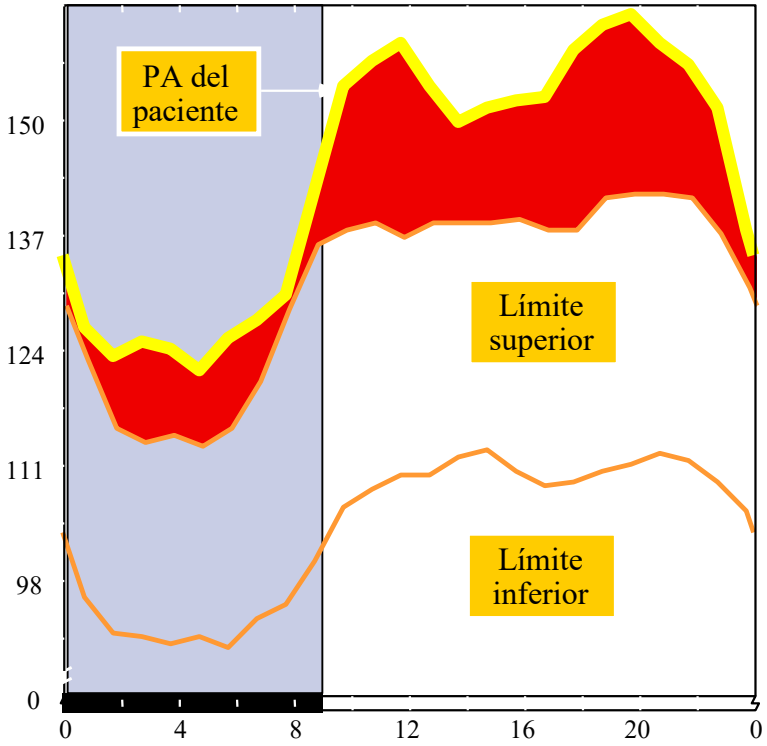


Ohkubo et al. J Hypertens. 2002;20:2183-2189

Desconocer el patrón circadiano de la presión puede ser una forma más de interpretación incorrecta de la PA. Se considera que hasta el 50% de las lecturas de la PA se etiquetan como normales cuando en realidad no son normales o como hipertensas sin serlo, si a esto le añadimos el desconocimiento del patrón circadiano de la persona esta cifra puede ser aún más alta.

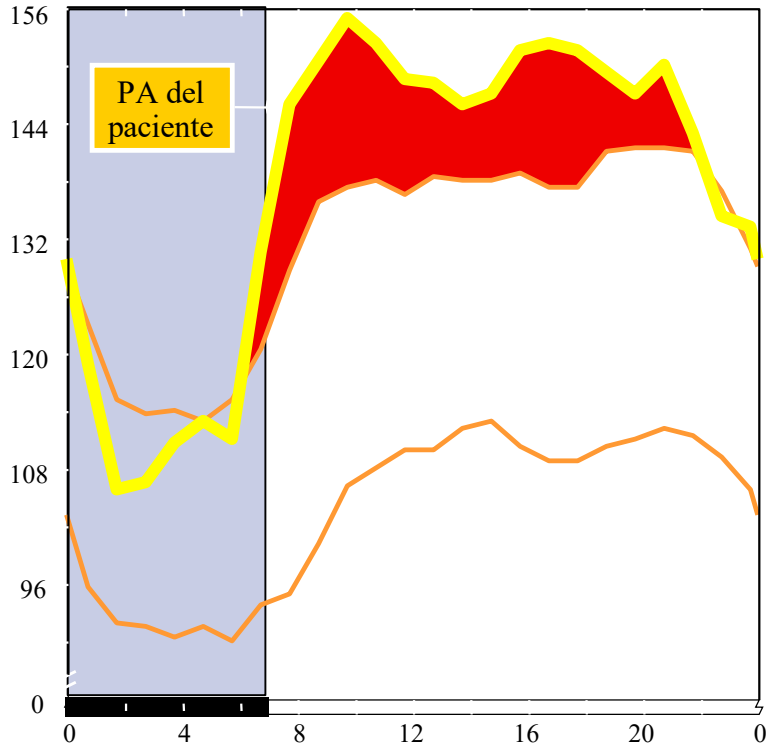
Hay una serie de personas que tienen mayor riesgo de tener un patrón circadiano anormal, son particularmente importantes aquellas que tienen un patrón Non-dipper, sobre todo si tienen cifras normales durante el día o si sus registros en el consultorio siempre son normales, es lo que se conoce como hipertensión enmascarada, a continuación les muestro los posibles patrones que se pueden obtener mediante el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)

Paciente hipertenso “dipper”



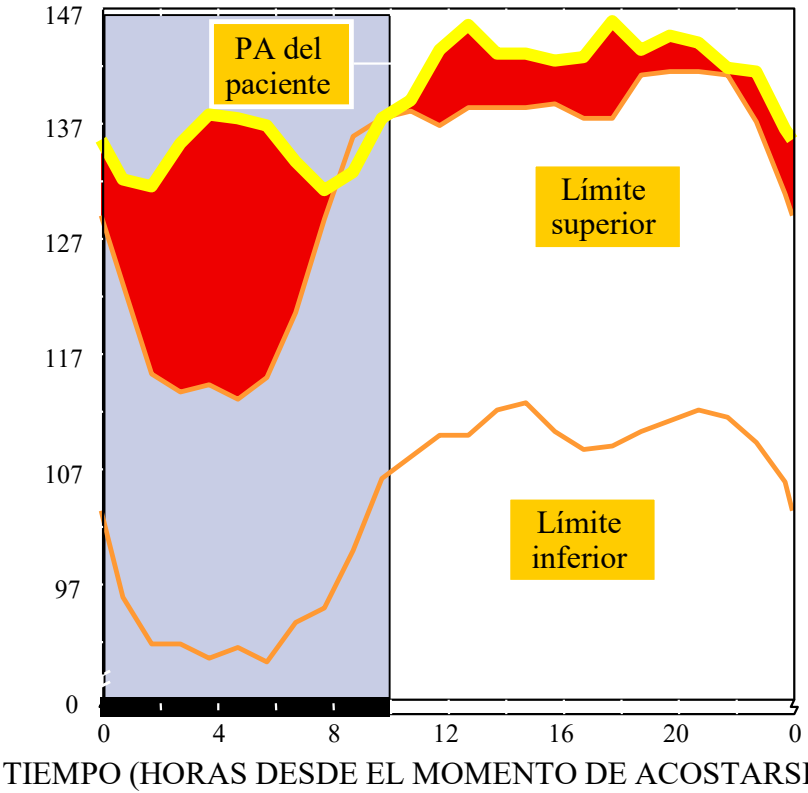
Media diurna	155.0
Media nocturna	126.3
Profundidad	18.5%

Paciente hipertenso “dipper extremo” raro



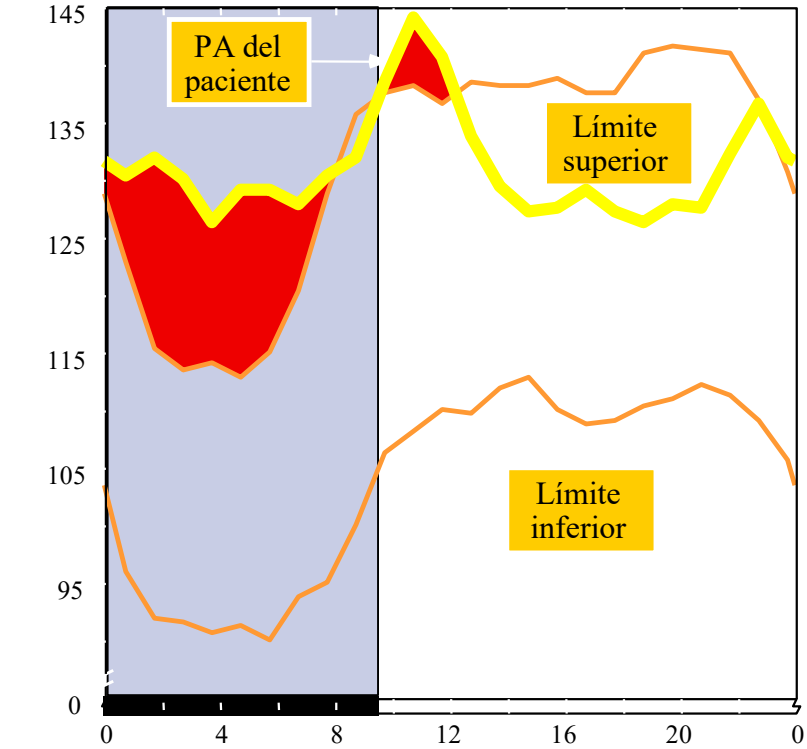
Media diurna
147.5
Media nocturna
112.4
Profundidad
23.8%

Paciente hipertenso “non-dipper”



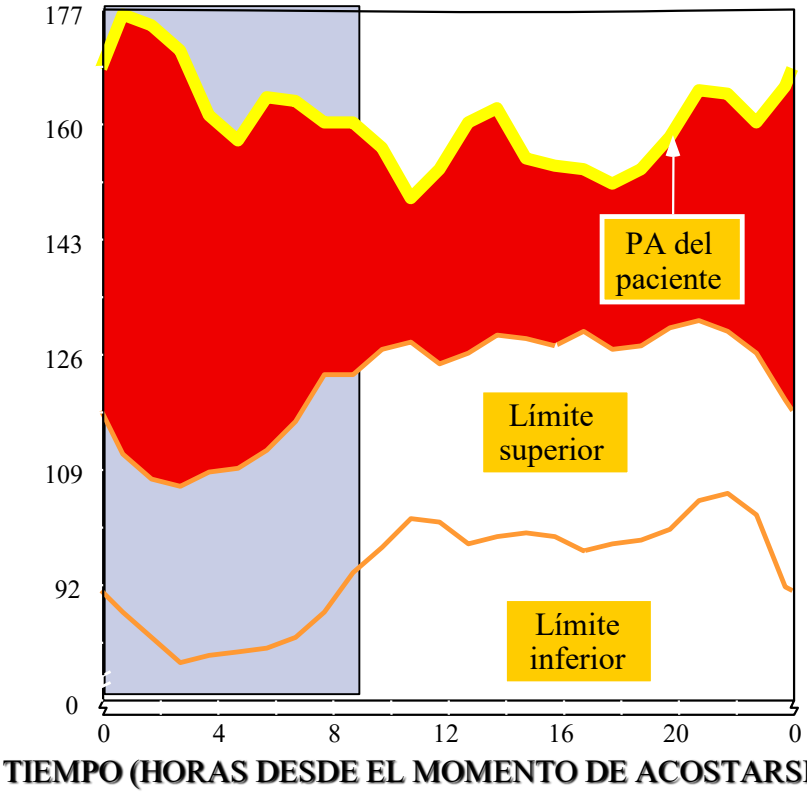
Media diurna
142.7
Media nocturna
134.0
Profundidad
6.1%

Paciente hipertenso “non-dipper” con PA normal durante el día



Media diurna
131.6
Media nocturna
129.3
Profundidad
1.75%

Paciente hipertenso “Riser” non-dipper con cifras más altas durante el sueño

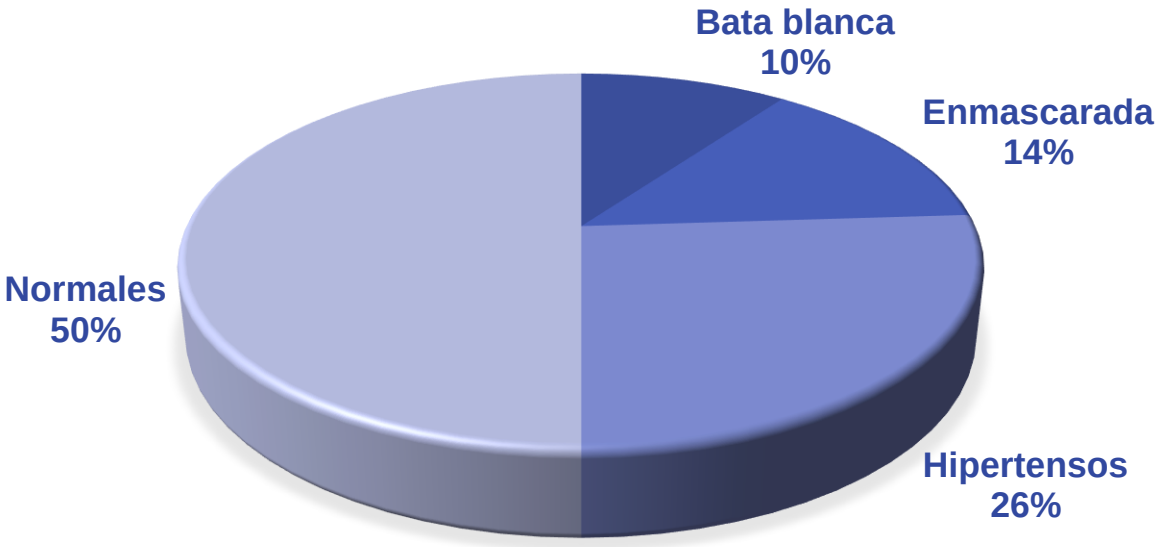


Media diurna	157.0
Media nocturna	164.3
Profundidad	- 4.65%

Tanto estudios internacionales como locales sugieren que al menos el 50% de los pacientes hipertensos tienen patrón circadiano de PA non-dipper y que un pequeño porcentaje inferior al 10% son los únicos que pudieran beneficiarse de utilizar fármacos solo en la mañana. Parece razonable que el tratamiento debería garantizar una dosis próxima al horario de sueño, la proximidad dependería del pico y la vida media del medicamento. En muchos casos sobre todo si se van a usar medicamentos de acción prolongada con pico tardío, como el amlodipino por ejemplo, y se va a emplear una dosis única, en este caso en que el pico del medicamento está entre 6 y 12 horas, se debería administrar entre 9:00 y 10:00 pm

Esa es una de las razones por la que es necesario conocer la fisiología que determina los ritmos de la PA durante alrededor de las 24 horas.

Resultados del estudio IDACO

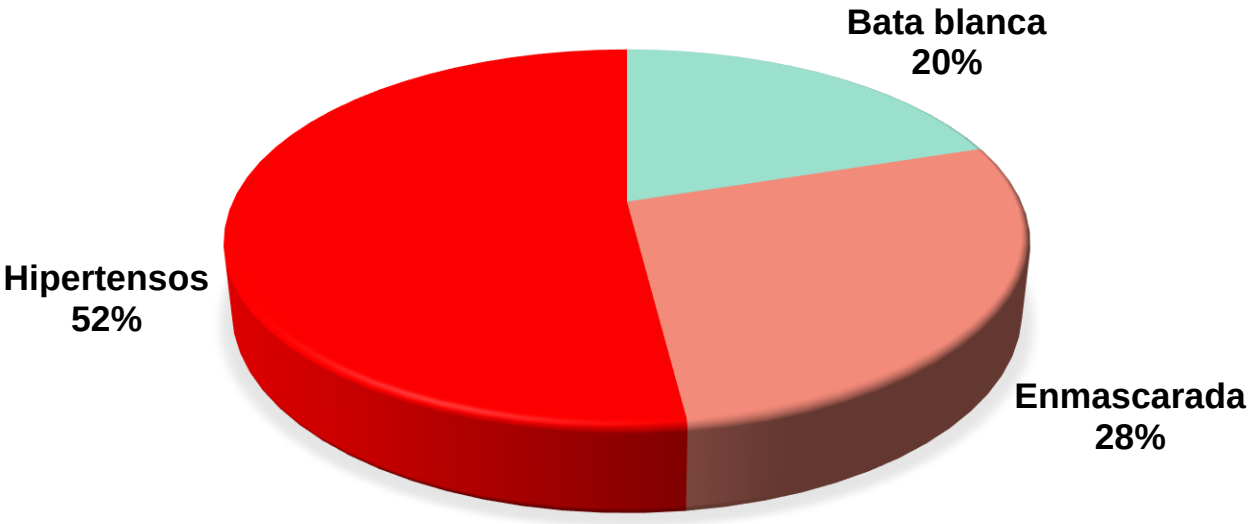


N= 7030

Estudio en población general

Blood Press Monit. 2007;12:255-62.

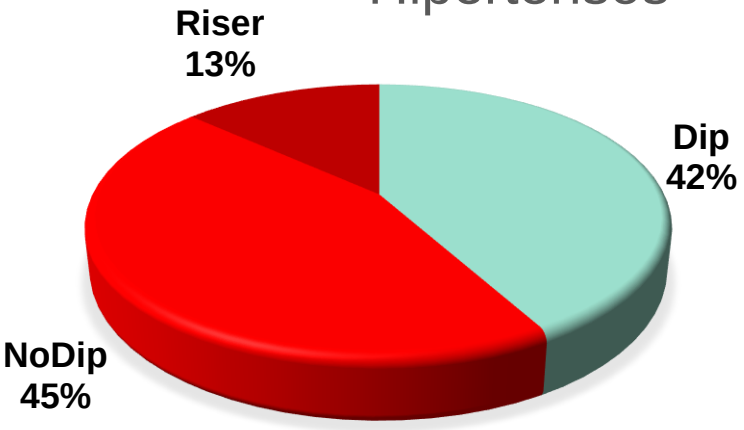
Pacientes con tomas elevadas



IDACO

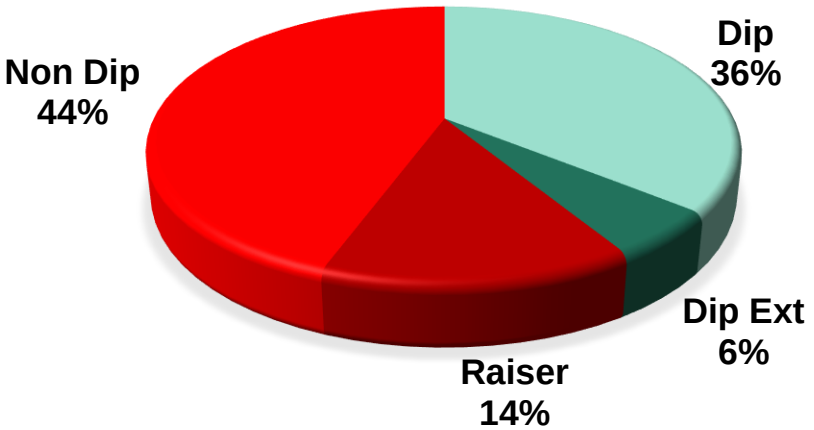
International Database in Relation to Cardiovascular Outcome

Hipertensos



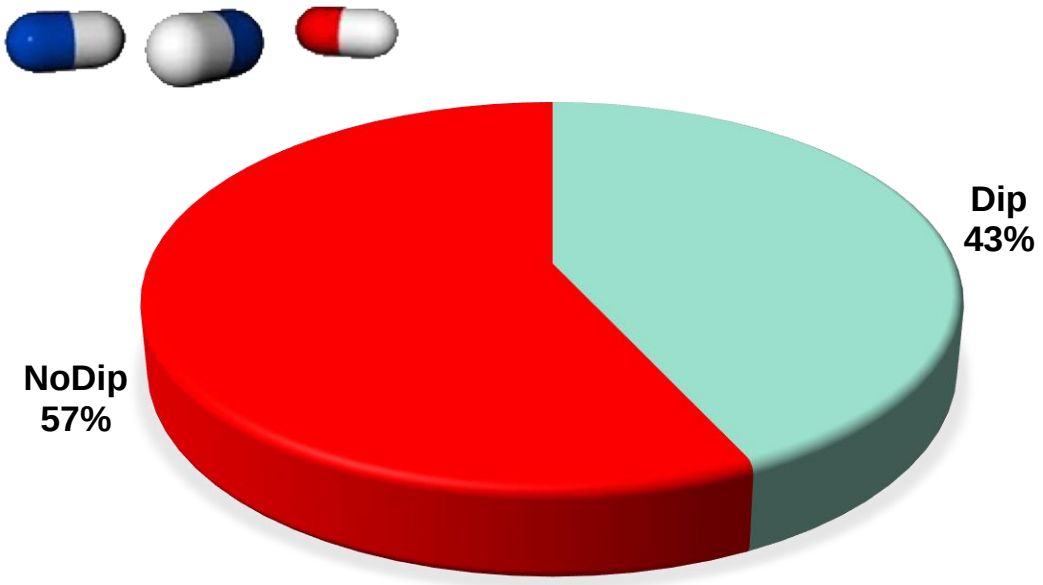
558

Excluyendo Gestantes



Estudio realizado en el Policlínico Marta Abreu

Hipertensos con tratamiento



n= 481

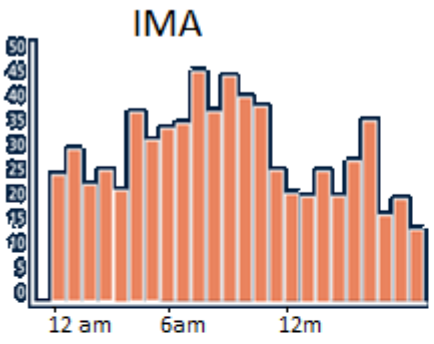
Estudio realizado en el
Policlínico Marta Abreu

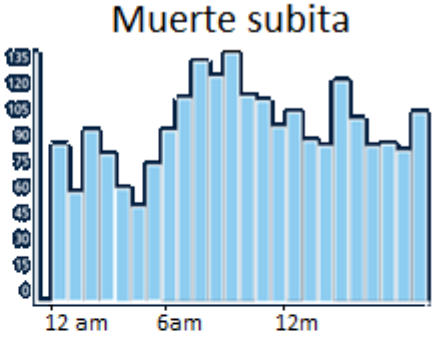
Además hay que tener en cuenta que hay estados particulares en la vida como la niñez o el embarazo en los que los valores de la PA considerados normales cambian, además los patrones circadianos se alteran. Por ejemplo en el embarazo debido al reposo que suele hacer la embarazada la curva diurna tiende a aplanarse y puede aparecer un patrón non-dipper, si los promedios de PA son normales y no hay un 20% o más de mediciones por encima de lo normal para su edad gestacional este hecho es fisiológico

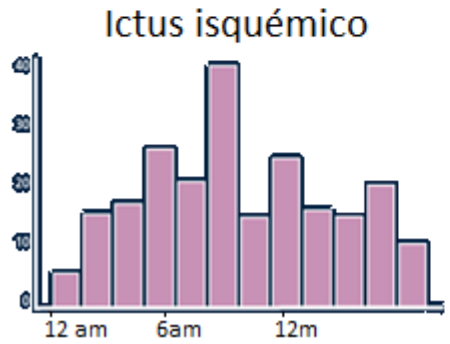
Se conoce que tipo de pacientes tienen tendencia a presentar patrones circadianos non-dipper.

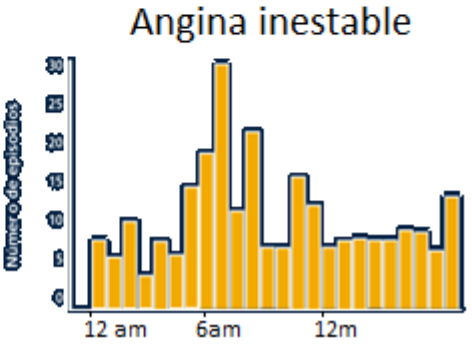
- Diabéticos o pacientes con síndrome metabólico.
- Obesos.
- Mujeres postmenopáusicas
- Pacientes de piel negra.
- En la hipertensión secundaria.
- Adultos mayores.
- Hipertensos de alto riesgo.
- En la hipertensión refractaria.
- Preeclampsia.
- Apnea obstructiva del sueño.
- Como consecuencia del propio tratamiento hipertensivo

La distribución horaria de los eventos cardiovasculares es muy sugestiva si se tienen en cuenta los ritmos circadianos, la falta de profundidad puede jugar un papel en la ocurrencia de estos eventos.

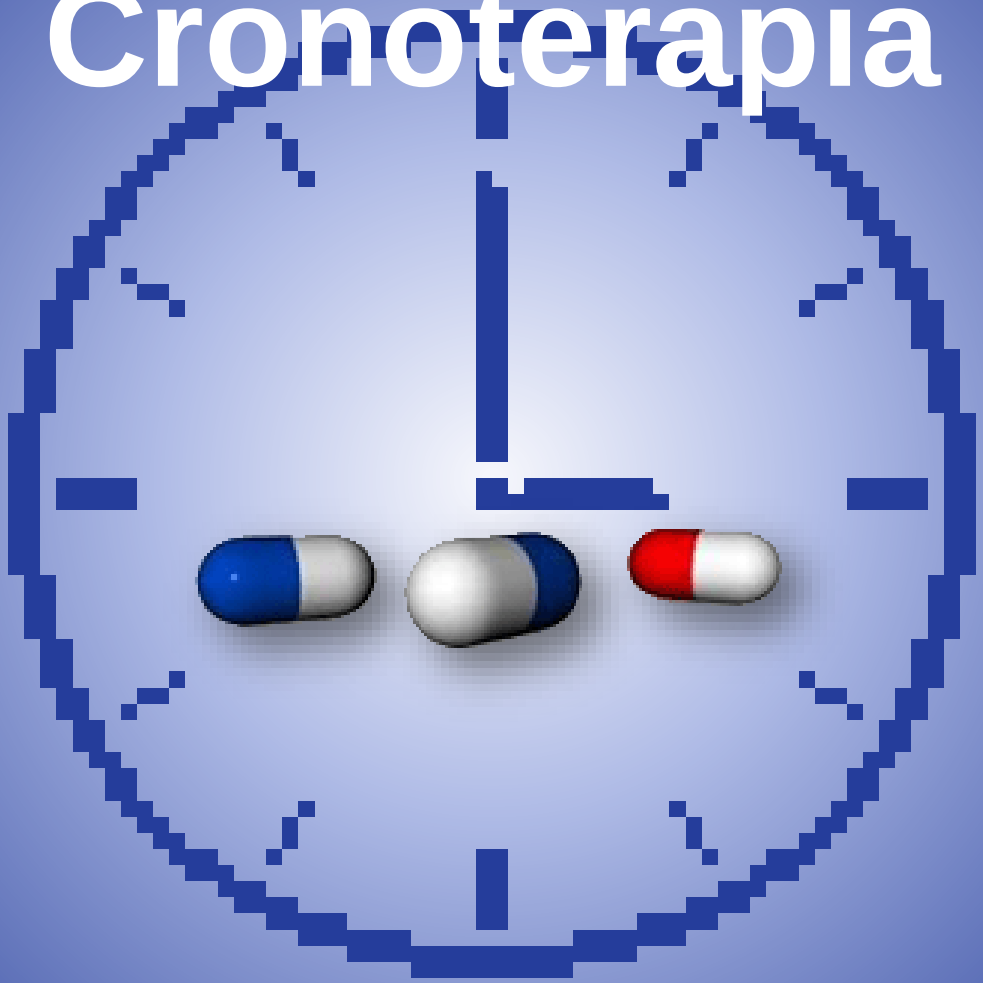








Cronoterapia

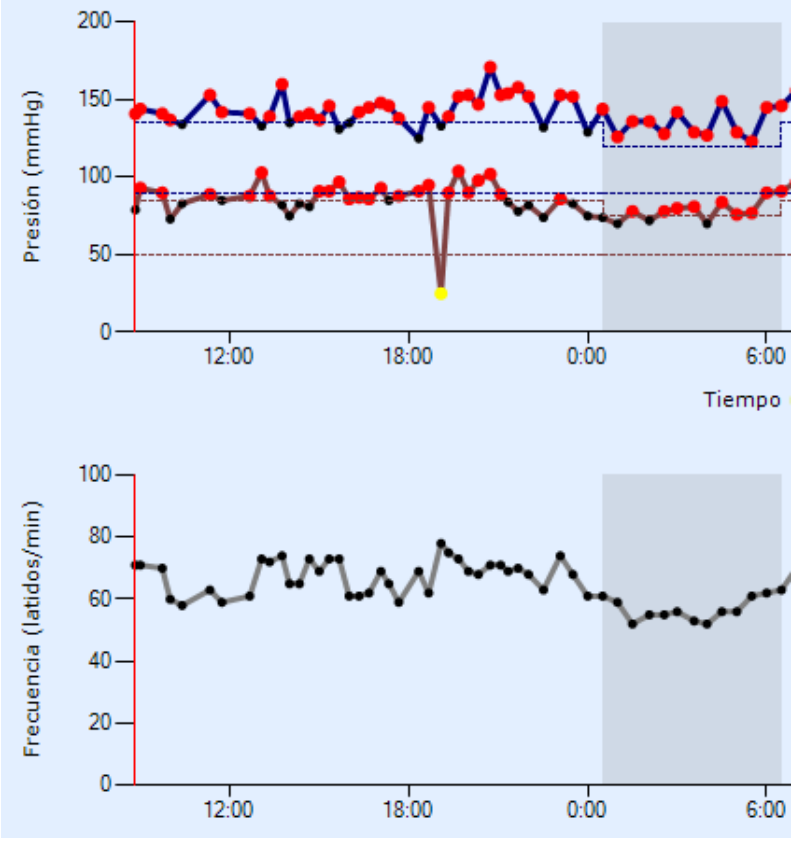


¿Qué es la cronoterapia?

- Toma en cuenta la variación de la PA a lo largo del día
- Considera la elevación matutina y el descenso o no de la PA durante el sueño.
- Ajusta el tratamiento según las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos en función del instante circadiano y las diferencias dependientes de la hora de ingesta en la cinética (es decir, **cronocinética**) y los efectos tanto beneficiosos como adversos (**cronodinámica**).

Cuando se hace una cronoterapia individualizada se toman en cuenta todos los elementos que ofrece el MAPA o la automedición de la PA, los resultados pueden ser sorprendentes.

Hipertensión refractaria



Peso 108 kg

Diltiazem 120mg/8h

Clortalidona 25 mg

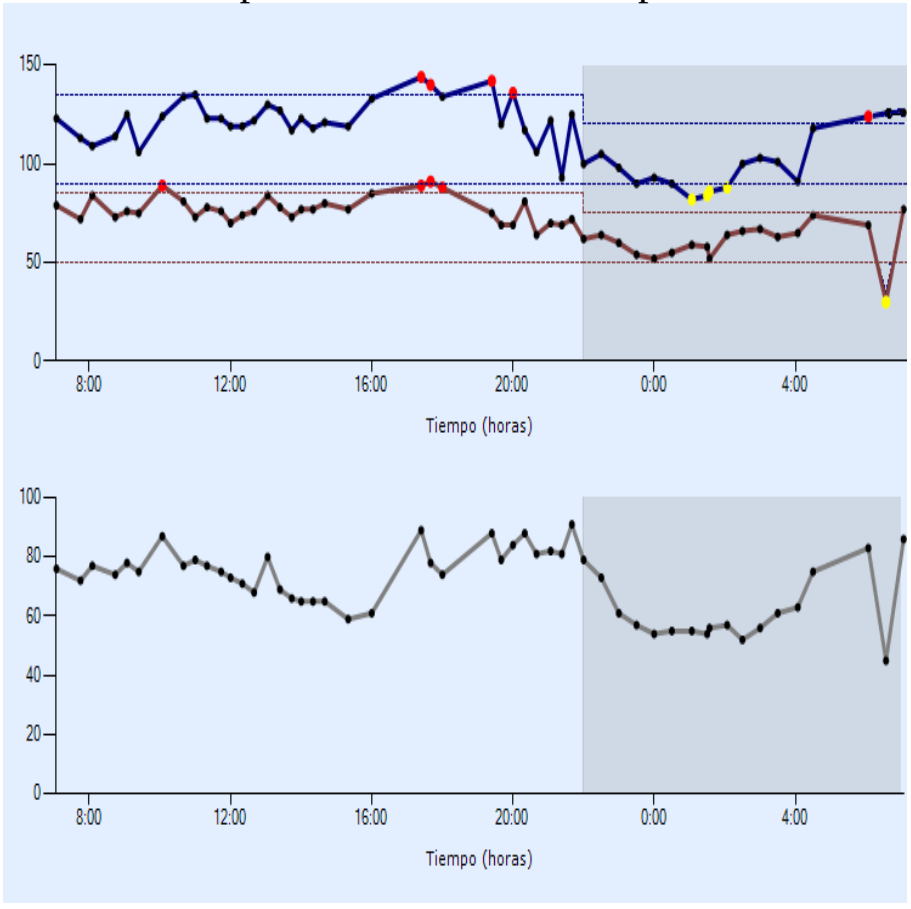
Enalapril 20mg/12h
8am – 8pm

Espironolactona 25mg
6pm

TA en la consulta
180/120 mmHg

FC promedio 75

El mismo paciente tres meses después



Peso 107 kg

Diltiazem 120mg
8am y 10pm

HCT 12,5 mg
8am y 10pm

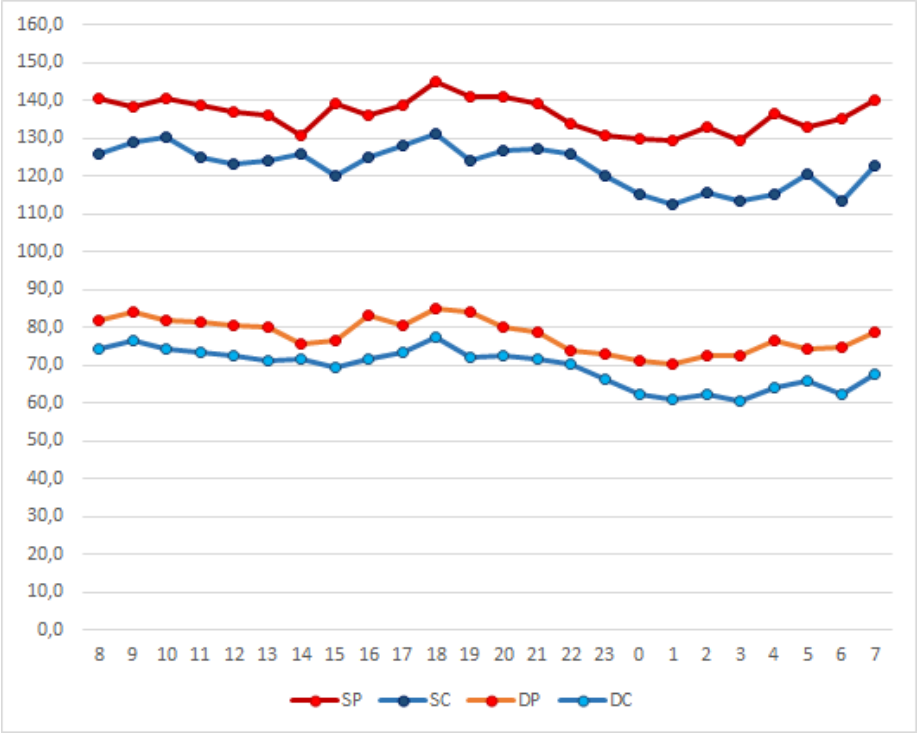
Enalapril 5mg
8am y 10pm

Espironolactona 25mg
10pm

Atenolol 25mg
10pm

TA en la consulta 110/70 mmHg FC

Más allá de un caso puntual, como parte de una investigación recientemente terminada encontramos una reducción significativa de la PA sistólica y diastólica solo con el efecto de la cronoterapia e incluso con reducción de numero de fármacos y dosis en muchos casos.



En el gráfico se muestran los promedios horarios de la PA de un grupo de 32 hipertensos de alto riesgo con control inicial deficiente a pesar de tratamiento optimo antes de la cronoterapia (líneas rojas) y después líneas azules. Aunque no se logró una profundidad optima la mejoría es evidente

Conclusiones

- Los cambios de las cifras de PA durante el día están relacionados con cambios fisiológicos que los determinan, estos factores deben ser tomados en cuenta a la hora de decidir el tratamiento antihipertensivo.
- Para un tratamiento optimo de la hipertensión es necesario conocer los ritmos circadianos y sus modificaciones en grupos poblacionales y situación determinados.
- Aproximadamente la mitad de los hipertenso tienen patrones non-dipper y se conocen los grupos que tienen más riesgo de presentar esta condición.
- La cronoterapia no es solo una alternativa de tratamiento debería ser el tratamiento de todos los hipertensos o al menos el de todos los hipertensos de alto riesgo.
- En raras ocasiones el tratamiento farmacológico solo matutino es adecuado. Debe compartirse la dosis o darla en horario nocturno en dependencia de los fármacos utilizados

Muchas Gracias