



---

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLOGICAS DR. IGNACIO CHAVEZ**

**DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO**

Proyecto de tesis que presenta:

**MED. CIR ELIZABETH RAMIREZ SINTORA**

Como requisito para optar  
Por el título de Maestra en Ciencia en Farmacología Básica

**“EFECTO DEL BLOQUEO DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II SOBRE LA  
RITMICIDAD CIRCADIANA Y ULTRADIANA DE LA PRESIÓN ARTERIAL  
EN HOMBRES Y MUJERES”**

Director de tesis:

**M en FB HUMBERTO RUIZ VEGA**

Co- directora de tesis:

**M en FB MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA**

MORELIA MICH. Junio 2007

## **AGRADECIMIENTOS:**

*Primero quiero agradecer a mi esposo e hijo que tan pacientemente me han apoyado a lo largo de este importante paso en mi vida.*

*A mis padres quienes siempre han estado ahí para presenciar y formar parte de mi desarrollo personal.*

*A mis maestros el maestro Humberto y la doctora Sandra que son un ejemplo de devoción a la ciencia y quienes nunca han perdido el sentido humano de la misma, les agradezco sus consejos y el poco celo por sus conocimientos que siempre comparten a manos llenas, a mi compañera Claudia quien sin ella no hubiese podido llegar a este punto, y quien fue tanto una gran amiga como una gran compañera de equipo.*

*A mi alma mater la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en especial a la división estudios de posgrado de la facultad de Ciencias Medicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, y a su coordinador el Dr. Farias.*

*Elizabeth Ramirez Sintora*

## INDICE

CONTENIDO	PAGINA
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
1.1.-Hipertensión Arterial (HTA)	1
Tabla 1. Clasificación de la hipertensión arterial sistémica según la JNC 7.	4
1.1.1.-Mujeres y tratamiento antihipertensivo	5
1.2.-Cronobiología de la hipertensión	7
1.2.1.-Métodos para la evaluación de los Ritmos Circadianos	11
1.2.1.1.- Método de Cosinor	11
1.2.1.2.- Análisis de Fourier	12
1.2.1.3.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca: potencia espectral en rangos frecuencias.	13
1.3.- Ciclos circadianos en hombres y mujeres	14
1.4.-Tratamiento farmacológico de la Hipertensión Arterial	15
1.4.1.-Antagonistas de angiotensina II	16
1.4.1.1.-Irbesartán	16
<b>II.-ANTECEDENTES</b>	<b>17</b>
2.1.-Cronofarmacología	17
2.1.1.-Cronofarmacología de la HTA	18
2.2.-Ritmos ultradianos	19
<b>III.-OBJETIVO GENERAL</b>	<b>20</b>
3.1.-Objetivos específicos:	21
<b>IV.-JUSTIFICACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>V.-HIPÓTESIS</b>	<b>22</b>
<b>VI.-MATERIALES Y METODOS</b>	<b>22</b>
<b>VII.-DISEÑO EXPERIMENTAL</b>	<b>22</b>
<b>VIII.-ESQUEMA DE TRATAMIENTO</b>	<b>23</b>
<b>IX.-CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>23</b>
<b>X.-CRITERIOS DE NO INCLUSION</b>	<b>23</b>
<b>XI.-CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>24</b>
<b>XII.- PROCEDIMIENTO</b>	<b>25</b>
<b>XIII.- METODOS DE ANALISIS</b>	<b>26</b>
Figura 1. Obtención de armónicos (ritmos ultradianos).	26
Figura 2. Gráfica muestra la amplitud para los 15 armónicos del ejemplo.	28
Figura 3. Gráfica muestra la potencia espectral de los armónicos primero al décimo quinto de del ejemplo.	29
Tabla 2. Cuadro muestra el método para obtención de potencia de las altas frecuencias.	30
<b>XIV.-RESULTADOS</b>	<b>30</b>
Tabla 3. La tabla muestra las características generales de los pacientes y voluntarios sanos.	30
Tabla 4. Tabla muestra el total de pacientes hipertensos que mostraron ciclos circadiano y ultradianos antes y después de tratamiento con irbesartan	31
Figura 4. Gráfica de los promedios de cada una de las	35

potencias espectrales tanto en hombres y mujeres hipertensos antes y después del tratamiento con irbesartán	
Figura 5. La gráfica muestra el análisis de la potencia espectral de los quince armónicos uno a uno graficando hombres contra mujeres antes del tratamiento y hombres contra mujeres después del tratamiento.	36
Figura 6. La gráfica muestra la potencia de las altas frecuencias comparando hombres antes y después del tratamiento y mujeres antes y después del tratamiento	37
Figura 7. La gráfica muestra la potencia espectral de las altas frecuencias de los pacientes hipertensos, hombres contra mujeres, antes y después del tratamiento con irbersartán.	38
<b>XV.-DISCUSION</b>	<b>39</b>
<b>XVI.-CONCLUSIONES</b>	<b>41</b>
<b>XVII-REFERENCIAS</b>	<b>42</b>

## I.-INTRODUCCION

### 1.1.-Hipertensión Arterial (HTA)

La Presión Arterial (PA) es definida como la fuerza ejercida por la sangre contra una unidad de área de la pared arterial y se evalúa a través de diferentes técnicas de medición, reportándose como PA sistólica, PA diastólica y PA media, conforme a sus respectivas definiciones <sup>1,2,3</sup>.

Con frecuencia se señala que los valores de la tensión arterial están determinados por el gasto cardíaco (GC) y la resistencia periférica total (RPT) y es resultante del producto de estas variables fisiológicas. Visto como una ecuación matemática este planteamiento es correcto, sin embargo, ninguno de estos factores determina a la PA ya que estos a su vez dependen de otros componentes fisiológicos. En consecuencia el GC y la RPT son operadores para el control de la PA, que obedecen a sistemas y mecanismos de regulación más complejo relacionados entre sí y con funciones específicas <sup>1,4</sup>. Específicamente el control adecuado de la PA en las diversas condiciones fisiológicas (reposo, ejercicio, estrés, etc.)<sup>1</sup> depende de mecanismos específicos regulados por el sistema nervioso central (SNC) y sus conexiones nerviosas con órganos del aparato cardiovascular a través de las vías aferentes y eferentes del sistema nervioso autónomo tanto en subdivisión simpática, como en su división parasimpática, de esta manera las modificaciones del tono del músculo liso vascular, la frecuencia y la fuerza de contracción, del músculo cardíaco, resultantes de la activación/inhibición de la actividad simpática y/o parasimpática forman parte de los mecanismos fundamentales del control de la PA.

Por otra parte los barorreceptores se estimulan con PA de 60 a 180 mmHg dichos barorreceptores se encuentran localizados en las paredes de las grandes arterias: aórticas y carotídeas, son sensibles a los cambios de la presión arterial y responden con mayor eficiencia a los aumentos bruscos de PA aunque también operan con la disminución de la PA. Por ejemplo: El aumento de la PA inhibe la actividad del centro vasomotor bulbar y activa la descarga eferente del nervio vago, dando lugar a la vasodilatación periférica,

la disminución de la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción con la consiguiente disminución de la PA por reducción de la RPT y del GC<sup>1,4,5</sup>.

Por otra parte la participación del Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en el control de la PA: está conformado por acciones de la angiotensina II y la aldosterona. Entre estas se incluyen el efecto vasoconstrictor generalizado que conlleva a un aumento de la RPT.<sup>1,6,7</sup> Así como a su acción directa sobre el parénquima renal que induce una retención de sodio y agua, lo cual hace que aumente el retorno venoso(RV), y por tanto el GC<sup>1,6</sup>; la participación de la aldosterona es mediado por la acción angiotensina II sobre la corteza suprarrenal provocando un aumento en la secreción de la aldosterona que a su vez promueve, un intercambio de potasio por sodio y la retención de agua, con el consiguiente aumento del GC por los mecanismos ya conocidos<sup>1,6</sup>.

Otro factor que potencia el mecanismo renal de regulación de los líquidos corporales es la activación o inhibición del sistema simpático, capaces de aumentar o disminuir el flujo renal, con la consiguiente activación del SRAA<sup>2,11</sup>. La sobreactivación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) hace que su principal mediador químico, angiotensina II (All), provoque una excesiva vasoconstricción, incremento de la poscarga y mayor retención de Na y agua, lo que puede dar lugar a la HTA. Las consecuencias a largo plazo, del incremento sostenido de All, incluyen remodelado cardíaco y vascular, e incremento de los componentes los riesgos cardíacos, vasculares y renales de riesgo que puede dar lugar a una mayor morbi-mortalidad de HTA. El aumento de la secreción de All y su interacción con el receptor AT1 aumenta la concentración intracelular de calcio. Dando lugar al aumento de la contractilidad y la frecuencia cardíaca, aumenta el tono arteriovenoso aumento de la síntesis de aldosterona. La activación de los receptores AT1 estimula también a la fosfolipasa A2 que convierte a la fosfatidilcolina en ácido araquidónico, que posteriormente es metabolizado a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos<sup>8</sup>. Estos fenómenos contribuyen a la fisiopatología de la HTA con acciones vasoconstrictoras. La función de los receptores AT2 es aun incierta y estaría relacionada con el control del crecimiento y diferenciación durante la vida embrionaria, se sabe que también se reexpresan cuando existe daño endotelial y tras el infarto de miocardio y las angioplastias,

se especula que ejercen acciones antiproliferativas atenuando la actividad de AII mediada por los AT1 para promover el crecimiento y proliferación celular. Se ha postulado que el AT1 mediaría la angiogenesis y la vasoconstricción y AT2 tendría efectos antiproliferativos, vasodilatadores y protectores. El uso de antagonistas AII (AAII) permite que queden expuestos a la acción de la AII solo los receptores AT2 y con ello sus efectos benéficos sobre el control de la HTA<sup>8</sup>. El sistema Kalicreina-Kinina ha sido aisladas en riñón y medidas en la orina, y también en glándulas como las salivales y el páncreas, entre otros órganos<sup>1, 7</sup>. A nivel renal la síntesis ocurre a partir de la pre-kalicreína, la cual se activa y forma la kalicreína, que actuando sobre el kininógeno de bajo peso molecular (KBPM) lo convierte en kalidina y sobre el de alto peso molecular (KAPM) en bradikinina, además la acción de aminopeptidasas sobre la kalidina la convierte también en bradikinina y ambos, son inactivados por las kinasas I y II (la misma enzima convertidora de la angiotensina) en péptidos inactivos<sup>7</sup>. El rol fisiológico que tiene asignado este sistema, incluye la modulación del flujo sanguíneo renal (FSR) y la regulación de la excreción de sodio, es por tanto que incremento o disminuciones de la PA, desencadenarían respuestas de activación o inhibición de este sistema<sup>7</sup>. Las kininas plasmáticas son vasodilatadoras potentes, aumenta la permeabilidad capilar aumenta la liberación de histamina por los mastocitos, disminuye la RPT y la PA por la dilatación de las arteriolas sistémicas<sup>7</sup>. La teoría genética de la HTA propone una alteración en constituyentes macromoleculares de la célula tales como transportadores, componentes estructurales y funcionales de la membrana celular, proteínas y otros, difieren de lo normal para alterar su función; a los genes involucrados se les denomina genes hipertensivos. En la regulación de la PA se involucran gran cantidad de macromoléculas y aparecen como candidatos a genes hipertensivos en primer lugar, los que intervienen a nivel sistémico (gen de renina, genes que codifican la kinina, la kalicreína y las prostaglandinas renales, gen de la hormona natriurética y genes de los mineralocorticoides entre otros), y en segundo lugar, aquéllos que regulan a nivel celular (genes que codifican factores que regulan la homeostasis del calcio y el sodio, por ejemplo: fosfolipasa C, bomba de sodio-potasio, proteína C y el fosfoinositol, principalmente). Los estudios poblacionales demostraron que en familias con HTA primaria la incidencia de la enfermedad es de un 30 a

un 60 % mayor en comparación con la descendencia de normotensos o sea que la predisposición genética está más o menos latente y los factores ambientales pueden precipitar el aumento inicial de la PA. Dentro de las causas que estimulan la replicación del gen hipertensivo se señalan la ingesta de sal elevada y el estrés mental<sup>9</sup>.

Cuando uno o mas de estos mecanismos fallan existe un aumento de la PA sostenido que constituye la enfermedad conocida como Hipertensión Arterial (HTA), la cual es definida por la Organización mundial de la Salud (OMS) como la elevación crónica de una o de las dos presiones arteriales sistólicas o diastólicas <sup>2, 10,11,12</sup>.

Existen en la actualidad, varias clasificaciones para la HTA, para este estudio se utiliza la clasificación dada por el Joint National Committee (JNC 7) puesto que es un consenso actualizado de varias organizaciones internacionales y la más aceptada por médicos especialistas e investigadores<sup>11,12</sup>. La siguiente tabla muestra la clasificación de hipertensión según el protocolo JNC 7.

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	< 120	<80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio 1	140-159	90-99
Hipertensión estadio 2	> 160	> 110

**Tabla 1.** Clasificación de la hipertensión arterial sistémica según la JNC 7.

Del total de la población mundial alrededor del 20 al 25% de los adultos entre 20 y 69 años presentan cifras tensionales que por definición son consideradas como hipertensión, y de estos adultos hipertensos el 70% vive en países en vías de desarrollo; En México, según la encuesta nacional de salud del año 2000 la prevalencia es del 30.05% <sup>3</sup>, de este total de adultos hipertensos el 61% desconocía la presencia de su enfermedad. Como datos que enfatizan la trascendencia de esta enfermedad tenemos que en México en el año 2002 la Hipertensión arterial sistémica (HTA) ocupó la novena causa de muerte en la población general, con un total de 10, 696 muertes, con tasa de 10.38 defunciones por cada 100, 000 habitantes. Es reconocida la relación entre

presión arterial y riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) y resulta ser independiente de otros factores de riesgo<sup>3</sup>.

La posibilidad de padecer HTA aumenta con la edad en ambos sexos, se ha encontrado que aquellas personas que han mantenido cifras tensiionales normales al llegar a los 55 años de edad tienen un 90% de riesgo para desarrollar hipertensión<sup>2</sup>. Además al llegar a los 40 años de edad cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica o 10 mmHg de la diastólica dobla el riesgo de padecer CVD<sup>2</sup>.

La HTA esta además relacionada con la herencia la PA de los familiares de primer grado y se correlaciona con el riesgo de sufrir HTA como previamente hemos mencionado; pero además se encuentra relacionada con hábitos y costumbres de las familias implicadas. Entre los factores ambientales que inciden en el riesgo de HTA destacan el estrés, ocupación, factores dietéticos, exposición durante mucho tiempo a ambientes psicosociales adversos.

En lo particular debe señalarse el sobrepeso en individuos jóvenes y adultos de mediana edad más relevante en mujeres que en varones como un factor importante de riesgo de HTA, los mismo que obesidad especialmente abdominal (se reconoce como el principal factor hipertensinógeno) y la resistencia a la insulina, la alta ingesta de alcohol, la alta ingesta de sal, el sedentarismo y la baja ingesta de potasio y calcio<sup>13</sup>. Hasta hace unos años la HTA era considerada como una enfermedad preponderantemente masculina actualmente se acepta que las enfermedades cardiacas se han convertido en la primera causa de muerte en mujeres, dejando atrás al cáncer y este aumento es mas significativo entre las mujeres menores a 45 años tal como lo indica la Asociación Americana de Cardiología<sup>14</sup>.

### **1.1.1.-Mujeres y tratamiento antihipertensivo**

Pese a al conocimiento existente sobre éste punto, no se ha dado la importancia debida al estudio con antihipertensivos en mujeres; uno de estos se realizó en la Universidad de Calgary donde se hizo un análisis del beneficio del tratamiento antihipertensivo de 23,000 mujeres y 19,975 hombres. Los resultados fueron que el beneficio del tratamiento fue estadísticamente significativo para todos los hombres estudiados, y en las mujeres mayores de

54 años el tratamiento fue benéfico para disminuir el riesgo de enfermedades cardiacas secundarias. El beneficio absoluto del tratamiento fue menor para mujeres que para los hombres además las mujeres entre 30-54 años no mostraron beneficio e incluso el tratamiento les produjo algún daño<sup>15</sup>. Con esto se concluye que la intervención farmacológica es benéfica para todos los sujetos estudiados a excepción de este grupo de mujeres jóvenes.

Otros estudios nos dicen que los resultados más recientes muestran el beneficio de la terapia antihipertensiva el cual es más notable en las mujeres ancianas y que una terapia antihipertensiva agresiva esta justificada en este grupo de edad ya que presentan una mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares secundarias a la HTA, por su alta prevalencia de HTA y su común inadecuado tratamiento.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son bien tolerados por las mujeres y disminuyen adecuadamente la presión sanguínea y tal vez en un futuro sean los fármacos de primera línea en el tratamiento para HTA en mujeres<sup>16</sup>. Un estudio de cohorte de 1987 a 1995, fue realizado en 56026 sujetos de ambos sexos entre 20 y 59 años de edad, con factores de riesgo para enfermedades cardiacas. Fueron tratados con monoterapia a base de diuréticos, beta-bloqueadores, IECA o calcio antagonistas; entre las mujeres el fármaco mas utilizado en la monoterapia fue un diurético. Las diferencias entre sexos para el uso de los antihipertensivos fueron pequeñas entre los sujetos con una historia de enfermedades cardiovasculares en comparación con los sujetos sin un historial cardiaco. Con lo que concluyen que la diferencia del uso de un fármaco antihipertensivo entre hombres y mujeres hipertensos parece irracional y no se puede explicar por factores conocidos que influyan la selección de los antihipertensivos en mujeres, y reitera las diferencias entre sexos para responder a la terapia no farmacológica debido a que para las mujeres es mas difícil bajar de peso que para los hombres, pero responden mejor a una dieta baja en sodio que ellos<sup>17</sup>; La causa principal de que las diferencias de sexo en enfermedades cardiovasculares (y en cualquier otro tipo de enfermedades) no hayan sido descritas, es que los ensayos farmacológicos han sido realizados preferentemente en hombres. Asimismo no hay suficientes estudios científicos para valorar las respuestas en mujeres, de los estudios que incluyen hombres y mujeres solo el 33% de ellos analizó los resultados por

sexo, en aquellos que se analizó por sexo el 20% reportó significancia en la respuesta cardiovascular por sexo, el hecho de que no haya reportes suficientes sobre esta diferencia limita la validación de los conocimientos que hay hasta el momento sobre las enfermedades cardiovasculares en mujeres, y cuestiona el manejo que se ha dado a dichas mujeres<sup>18,19</sup>.

## **1.2.-Cronobiología de la hipertensión**

La presión arterial como muchas otras variables fisiológicas se caracteriza por una marcada variación circadiana. La cronoterapia de la hipertensión arterial toma en cuenta los aspectos clínicos relevantes de la variación de la presión arterial a lo largo del día: la elevación matutina y el descenso durante el período nocturno, así como las posibles modificaciones en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos antihipertensivos en función del instante circadiano de su administración. Las diferencias dependientes de la hora de ingesta en la cinética y los efectos tanto beneficiosos como adversos de los fármacos antihipertensivos son conocidos<sup>14,17</sup>.

La cronoterapia puede proporcionar soluciones para el tratamiento individualizado en función del perfil circadiano de presión arterial de cada paciente y podría proponer esquemas terapéuticos para la optimización del control de presión arterial y la reducción del riesgo cardiovascular, así, el patrón de variación circadiano de presión arterial claramente alterado en pacientes hipertensos con fallo renal crónico sólo se normaliza cuando se administra isradipino en la tarde, pero no en la mañana. Además, la administración de valsartán a la hora de acostarse, pero no a la hora de levantarse, mejora significativamente la relación de medias diurna/nocturna de la presión arterial<sup>20</sup>. De esta forma la hora óptima de administración de valsartán podría elegirse en función del perfil circadiano basal dipper o non-dipper (descendedor o no descendedor) de cada paciente para una mejor eficacia terapéutica y reducción del riesgo cardiovascular<sup>14</sup>. El ciclo circadiano ha sido estudiado para encontrar los valores considerados como normales actualmente la mayoría de autores aceptan un descenso de alrededor del 10 al

20% de la PA nocturna, respecto a la PA diurna, siendo esta una cifra aproximada, puesto que depende de los niveles basales diurnos de presión y la edad del paciente.

Existe además una diferencia significativa entre el descenso nocturno de la presión diastólica en normotensos respecto a los hipertensos encontrándose un aumento progresivo de diferencia día/noche a medida que la hipertensión se hace más severa cuantitativamente<sup>20</sup>.

Para comprender la distribución de las diferencias día/noche para la PA, la norma sería la observación de lo que pasa durante la noche con respecto a lo que ocurre al paciente en periodos de trabajo. Para observar y cuantificar el ascenso matutino de la PA se considera el período en que el paciente se despierta hasta que toma la medicación. Este período es de suma importancia para determinar el horario de administración de medicamento previa al descanso nocturno. Hay muchas variables de los trazados clásicos de presión según la secuencia actividad /descanso. Por lo general la curva de presión disminuye durante la noche, llegando a su máximo descenso durante la fase REM, del sueño de movimientos oculares rápidos o MOR. Esta curva clásica puede alterarse en diversas situaciones. En patologías endocrinas, en insuficiencia renal, en pacientes ancianos, en sujetos diabéticos, etc. En todos ellos la carga de presión o índice de carga de la fase activa puede mantenerse sin cambios persistiendo durante las 24 horas, lógicamente el riesgo cardiovascular, es en estos sujetos mayor que en aquellos con un descenso nocturno adecuado de presión. En la situación "normal", la supeditación de los cambios de presión al influjo del SNC es habitual, éste se basa en la necesidad hemodinámica del ciclo actividad/reposo, lo cual sería representativo de las condiciones fisiológicas. Sin embargo, cuando se presenta un factor no supeditado a este ciclo (adenoma suprarrenal con secreción autónoma de aldosterona), el mecanismo de control deja de obedecer a la regla de actividad/reposo, no reflejando por tanto la presión arterial tal fluctuación<sup>21</sup>.

La observación muestra que no todas las personas disminuyen su PA durante el sueño. Lo habitual, hemos dicho, es un descenso entre el 10 y el 20% pero hay sujetos que no cumplen esta norma, dado que este descenso como hemos dicho esta supeditado a los valores basales de PA y a la edad, por lo que aquellas personas con unos niveles de PA basales normales muy bajas, el

descenso nocturno de PA queda es menor, hablamos entonces de la limitación de la autorregulación fisiológica.

Dado la presencia de este descenso nocturno de la PA o bien su ausencia se ha dado una clasificación en dos grupos poblacionales: Aquellos que presentan la disminución de PA nocturna (en reposo) se conocen como sujetos dipper y aquellos que no la presentan se conocen como sujetos non-dipper<sup>22</sup>. Considerando que la distribución de la población es gaussiana, podemos añadir, que en el extremo de la curva de distribución se encuentran los superdippers y a la inversa, en el otro extremo están los dippers inversos, cuya PA nocturna es superior a la diurna. Su riesgo cardiovascular es proporcional al tiempo de exposición del sujeto a unos niveles determinados de PA. En resumen los sujetos non-dippers se definen por una reducción en la presión arterial menor de un porcentaje de 10% del día a la noche, los sujetos con un descenso de la presión arterial nocturna entre 10 y 20% son clasificados como dippers, aquellos que tienen un descenso mayor al 20% son conocidos como superdipper y finalmente aquellos que no muestran descenso de la PA nocturna e incluso tienden a aumentar su PA en ese periodo son conocidos como dipper inverso. Este intento de clasificación cualitativa que nos facilita el análisis clínico, no debe hacernos olvidar que la correlación entre presión arterial y riesgo cardiovasculares cuantitativa y lineal<sup>21,22,23</sup>.

Además de esta variación nocturna en la presión arterial, suele darse un rápido incremento de presión arterial al levantarse por la mañana. Este aumento matutino de la PA es similar en su variante neurohormonal a la reacción de alerta de Cannon al estrés agudo de Selye. Los valores de presión arterial más altos se observan entre las 6:00 y las 12:00 horas, cuando la actividad física y mental se diferencia del estado de reposo durante el sueño, y es también el periodo horario en que es mayor la prevalencia de ocurrencia de muchos sucesos cardiovasculares. El patrón de presión arterial durante el día es en gran medida dependiente del patrón de actividad, física y mental, por lo que en general las presiones tienden a ser más altas durante las horas de trabajo y menores en el domicilio, por lo general<sup>22</sup>. Varios estudios muestran la correlación entre la patología cardiovascular y la variación circadiana tal es el caso del estudio de Kario y colaboradores quienes investigaron la relación entre la PA diurna y los cambios posturales de PA en viejos hipertensos y su

relación con la variación de la PA nocturna. Sus observaciones muestran dos hechos fundamentales: en primer lugar, un 72% de los sujetos superdippers muestran hipotensión ortostática, mientras que de los sujetos dippers un 11% muestra dicha hipotensión ortostática, y los sujetos non-dippers muestran hipotensión en un 1% de ellos<sup>20</sup>. El mismo autor muestra mediante Registro Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral en 131 pacientes sintomáticos de ellos 100 hipertensos y 31 con lesiones silentes cerebrales, encontrando que los hipertensos presentaron lesiones lacunares y periventriculares con más frecuencia que los sujetos con lesiones silentes cerebrales e incluso, dentro de los hipertensos, las lesiones fueron más frecuentes en los sujetos superdippers, los sujetos non-dippers y en último lugar los sujetos dippers. La mayoría de superdippers presentaban hipotensión ortostática e hipertensión sistólica aislada. Las caídas de PA nocturna en este último grupo llegan a ser del orden del 20%. Los superdipper muestran así mismo mayor variabilidad aleatoria<sup>20,23</sup>. El exceso de disminución nocturna de PA puede verse asociado a lesiones vasculares orgánicas por déficit de la perfusión sanguínea necesaria. A este nivel, por otro lado, Rizzo describe la pérdida de la caída nocturna de la PA ocurre en asociación con una disminución en la actividad del sistema nervioso autónomo, en contraste para Kario y colaboradores, la actividad del sistema nervioso autónomo no parece relacionada con la elevación de la presión arterial de por sí, si no más bien como determinante de los patrones de presión arterial diurna. En pacientes hipertensos de edad avanzada, variaciones anormales de la presión arterial diurna, pueden predisponer a la enfermedad cerebrovascular, lo que podría en parte ser atribuido a los patrones anormales de actividad diurna del sistema nervioso autónomo<sup>21</sup>.

La investigación clínica en el campo de la cronobiología de los mecanismos de las enfermedades cardiovasculares ha experimentado un gran desarrollo en la última década. La distribución no uniforme, circadiana, del momento de inicio de las diferentes patologías cardiovasculares sugiere que existen desencadenantes de las mismas que muestran una organización temporal similar, tal es el caso de los accidentes cardiovasculares más importantes, como son la isquemia miocárdica silente o sintomática (angina), infarto de miocardio y muerte súbita que siguen un ritmo circadiano (concentración a

primeras horas de la mañana), además circaseptano (los primeros días de la semana en la población laboral) o circanual (sobre todo, en invierno). Se sabe que el infarto agudo de miocardio sigue una distribución estacional evidente, con un pico máximo de incidencia en los meses de invierno<sup>22</sup>.

Por otro lado, los cambios circadianos de la PA pueden influenciar la presencia de períodos de isquemia coronaria en pacientes con cardiopatía isquemia, hipertensos, tratados o no al respecto se ha observado isquemia nocturna más frecuentemente en los non-dipper no tratados<sup>21</sup>.

Philips y colaboradores defienden la universalización de la asociación del fenómeno non-dippers con el riesgo cardiovascular tras estudiar un grupo de 166 pacientes sobrevivientes a eventos cardiovasculares contra un grupo control de similares características de 217 sujetos, en el que observa que la ausencia de descenso de la presión arterial nocturna aumenta la probabilidad de padecer un evento cardiovascular<sup>21</sup>.

Lo descrito en los párrafos anteriores resalta la importancia del ritmo circadiano de la presión arterial, sin embargo poco se ha estudiado de los ritmos ultradianos, es decir aquellos que tienen una duración menor a 24 horas, pese a que la presión arterial muestra claramente dichos ritmos<sup>20,23</sup>.

### **1.2.1.-Métodos para la evaluación de los Ritmos Circadianos**

#### **1.2.1.1.- Método de Cosinor**

Para analizar los ritmos circadiano y ultradiano poseemos dos eficaces herramientas la primera es el método de Cosinor el cual consiste en ajustar los datos experimentales a una función sinusoidal (coseno) y realizar posteriormente una representación gráfica<sup>24, 25,26, 27</sup>. En el análisis matemático de los ritmos se utiliza una serie de parámetros que es necesario conocer: mesor o media ajustada al ritmo que representa el valor de referencia alrededor del cuál oscila la función sinusoidal; el mesor se utiliza debido a que la media aritmética simple no representa la media del ritmo ya que puede estar sesgada por la diferente densidad de muestreo. En el modelo sinusoidal, el mesor será igual a la media aritmética de los datos sólo si éstos se han recogido a intervalos regulares a lo largo de todo el ciclo del ritmo. El siguiente parámetro a conocer es la amplitud, la cual se define como la mitad de la diferencia entre

el punto más alto y el más bajo de la curva senoidal ajustada; el tercer parámetro de interés se conoce como acrofase, la acrofase es la fase de la función senoidal, asociada con el tiempo transcurrido (desde una referencia dada) donde la función alcanza su máximo valor. El ajuste de datos a una función sinusoidal se expresa matemáticamente de la siguiente forma:

$$Y(t) = M + A \cdot \text{Cos}(\omega t - \phi)$$

Esto en función de que  $w = 2\pi f = (2\pi/\tau)$ , donde  $f$  es la frecuencia y  $\tau$  es el periodo, en la ecuación  $t$  es la variable tiempo,  $Y(t)$  es el valor de la variable en el tiempo  $t$ ,  $M$  es el mesor,  $A$  es la amplitud de la oscilación,  $\phi$  representa la acrofase y  $\omega = \frac{2\pi}{\tau}$  es la velocidad angular ( $\tau$  es el periodo de la oscilación, 24 horas para un ritmo circadiano). El procedimiento matemático consiste en hallar los valores de  $M$  (mesor),  $A$  (amplitud) y  $f$  (frecuencia) que hacen que la función cosenoidal se ajuste lo máximo posible a los valores experimentales de la variable  $Y(t)$ . Al igual que en las rectas de regresión, el cálculo se realiza mediante el método de los mínimos cuadrados con una versión linearizada de la ecuación anterior. Se puede aplicar a cualquier serie de datos siempre y cuando se conozca el período  $\tau$  del ritmo que se está analizando. Para aplicar este método no es necesario que el muestreo sea regular, aunque es recomendable que se obtengan datos a lo largo de todo el ciclo.

#### **1.2.1.2.- Análisis de Fourier**

La segunda herramienta fundamental en el análisis de la ritmicidad circadiana y ultradiana es el análisis de Fourier que se basa en el principio de que toda función periódica se puede descomponer en la suma de infinitas funciones sinusoidales de frecuencias armónicas a la frecuencia fundamental<sup>24, 25, 26,27</sup>. Una función sinusoidal de frecuencia armónica es una función sinusoidal que tiene como frecuencia la frecuencia fundamental multiplicada por un entero. Se considera, pues, que el primer armónico (o la primera función sinusoidal armónica) tendrá la frecuencia fundamental, el segundo armónico tendrá la

frecuencia fundamental multiplicada por dos, el tercero multiplicada por tres, etc. En el caso de registros de la presión arterial, se trata de ajustar la serie de valores residuales resultantes del análisis de cosinor a una función cosenoidal de período mitad que el anterior (12 horas), equivalente al doble de la frecuencia. La serie así obtenida se ajusta de nuevo a una función cosenoidal de período un tercio de la original y así sucesivamente hasta que la varianza residual se acerque a cero. En el análisis de Fourier cada función sinusoidal viene definida por una amplitud, una acrofase y un período específicos. La función  $Y(t)$  se puede escribir como la suma de sus armónicos:

$$Y(t) = M + A_1 \cos(\omega t - \phi_1) + A_2 \cos(2\omega t - \phi_2) + \dots + A_n \cos(n\omega t - \phi_n)$$

donde  $\omega$  es la velocidad angular,  $t$  es la variable tiempo,  $Y(t)$  es el valor de la variable en el tiempo  $t$ ,  $M$  es el valor medio de la función,  $A_i$  es la amplitud del armónico  $i$ -ésimo y  $\phi_i$  es la acrofase del armónico  $i$ -ésimo. La amplitud y fase de cada armónico se determinan con las fórmulas del método cosinor. El análisis de las potencias de los armónicos mediante la descomposición permite determinar cuáles son los componentes rítmicos más importantes de la serie de datos que se analizan.

### **1.2.1.3.- Variabilidad de la frecuencia cardiaca: potencia espectral en rangos frecuencias.**

Las potencias de las altas frecuencias ha sido analizada en varios componentes fisiológicos, entre ellos el caso de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, donde la potencia en el rango de 0.15 a 0.4 Hz se asocia con actividad cardiaca parasimpática y se les conoce como altas frecuencias (HF); de la misma manera, el rango de frecuencias de 0.04 a 0.15 Hz se asocia con actividad simpática y se les conoce como bajas frecuencias (LF)<sup>28,29,30</sup>.

Como hemos descrito previamente la angiotensina II tiene un papel fundamental en la actividad del sistema nervioso simpático, activándolo<sup>1,6, 7, 31, 32</sup>, es también conocido el hecho de que los bloqueadores de la angiotensina II como el Irbesartan aumentan la actividad parasimpático y con ella la potencia de las altas frecuencias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca<sup>33</sup>.

En este trabajo se introduce el concepto de altas frecuencias para referirse a la potencia de los ritmos ultradianos de la presión arterial, que no deberá confundirse con éste mismo término aplicado a la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Sin embargo, no existen estudios que fijen de manera práctica (o teórica) los límites que definan las altas frecuencias; por ello, realizaremos el análisis de altas frecuencias considerando su inicio a partir del segundo, tercer o décimo quinto armónico, esto es: la suma de las potencias de todos los armónicos a partir del segundo, tercer o décimo quinto armónico lo que permitirá con posteriores estudios identificar un adecuado rango para estas altas frecuencias de interés clínico.

### **1.3.- Ciclos circadianos en hombres y mujeres**

La diferencia en el comportamiento de los ciclos circadianos entre hombres y mujeres ha sido también un punto importante a tratar en la última década. Sobre este punto Verdecchia, muestra que la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) es un factor pronóstico independiente en la hipertensión esencial mostrando que la morbilidad cardiovascular fue mayor en las mujeres non-dippers que en las dippers, no así en los varones<sup>21</sup>. En el estudio PIUMA, las mujeres hipertensas con un patrón non-dipper durante su seguimiento presentaron mayor morbilidad cardiovascular que las dippers y esta diferencia permaneció significativa tras realizarse el ajuste para los marcadores tradicionales de riesgo, es de resaltar que se encontró una tendencia no significativa para los hombres, este mismo autor estudió prospectivamente con seguimiento de hasta 7,5 años (1,187 sujetos con HTA esencial y 205 normotensos) mediante MAPA. La morbilidad cardiovascular era mayor en non-dippers mujeres que en dippers mujeres pero no en hombres<sup>34</sup>.

#### 1.4.-Tratamiento farmacológico de la Hipertensión Arterial

Con base en el conocimiento de los componentes fisiopatológicos de la HTA se han identificado fármacos antihipertensivos que pueden ser clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción en :

**Diuréticos:** Producen depleción de agua y, al inhibir su reabsorción tubular renal, de electrólitos. *Diuréticos tiazídicos:* los más utilizados en el tx de la HAS. Su máximo efecto hipotensor es a las 3 semanas. Al principio, hay disminución de la volemia y GC. A las pocas semanas, se normaliza, y el descenso de la PA se debe a disminución de RVP, ocasionada por un descenso del contenido iónico del músculo liso vascular<sup>35,36</sup>.

**Beta-Bloqueadores:** Antagonizan competitivamente el efecto de las catecolaminas sobre receptores betadrenérgicos. Sobre el corazón producen una disminución del GC por reducción de la frecuencia y de la contractilidad miocárdicas, y un descenso del consumo de oxígeno miocárdico<sup>35,36</sup>.

**Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).** Estos fármacos son muy efectivos ante concentraciones plasmáticas de renina elevadas (hipertensión renovascular, se maneja más hipertensión maligna), pero también en la hipertensión esencial. Su acción está también mediada por un aumento de las bradicininas y prostaglandinas y por un efecto inhibitor sobre la renina vascular y sobre el sistema nervioso adrenérgico<sup>35,36</sup>.

**Antagonistas del calcio.** Provocan disminución del calcio intracelular al inhibir sobre todo los canales lentos. Este efecto en la fibra muscular lisa arteriolar provoca vasodilatación. Además de descender la RVP producen bradicardia y descenso del GC y enlentecen la conducción AV como el caso de verapamilo y diltiazem<sup>35,36</sup>.

**Vasodilatadores:** La hidralazina, el minoxidilo y el diazóxido actúan directamente relajando la musculatura lisa arteriolar. Producen taquicardia refleja y aumento del GC, lo que limita su uso en la clínica. Estimulan la liberación de renina. Originan retención hidrosalina con formación de edemas. El nitroprusiato sódico (donador de óxido nítrico) al aumentar la capacitancia venosa, no produce taquicardia refleja ni aumento GC<sup>35,36</sup>.

Bloqueadores de los receptores alfadrenérgicos: Fentolamina y la fenoxibenzamina, de utilidad en la hipertensión debida a exceso de catecolaminas circulantes. Los dos bloqueadores alfa bloquean competitivamente ambos receptores<sup>35,36</sup>.

Fármacos de acción central.: La alfametildopa y la clonidina cuyo mecanismo de acción es actuar disminuyendo la cantidad de impulsos en los nervios simpáticos periféricos (vía eferente), como resultado de acción directa estimulante de los receptores alfa del tronco cerebral. Ambos fármacos enlentecen la frecuencia cardíaca<sup>35,36</sup>.

#### **1.4.1.-Antagonistas de angiotensina II**

Se ha demostrado que la alteración del sistema renina angiotensina constituye una causa de hipertensión arterial. Esto ha generado el interés de inhibir el sistema a varios niveles que van desde la síntesis de renina hasta la unión de la angiotensina II con su receptor. El avance más reciente en el desarrollo de fármacos que interfieren el sistema renina-angiotensina es el de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (A -Ang II). El antagonista de angiotensina II que se utilizó por primera vez fue losartán, el cual es útil por vía oral, no proteico y bien tolerado. Más adelante surgió el valsartán, el irbesartán, el candesartán cilexetil, el tasosartán, y algunos otros que aún están en fase de experimentación.

##### **1.4.1.1.-Irbesartán**

Es un antagonista específico de los receptores de angiotensina II, del subtipo AT1, bloqueando los potentes efectos de vasoconstricción y secreción de aldosterona, por antagonismo selectivo de su subtipo AT1, localizados en células de músculo liso vascular y en la corteza suprarrenal, no tiene actividad agonista en el receptor AT1 y tiene una afinidad mucho mayor (8,500 veces) para el receptor AT1 que el AT2. Irbesartán no inhibe a las enzimas que participan en el sistema renina angiotensina, es decir la enzima convertidora de angiotensina (ECA), ni afecta a otros receptores de hormonas o canales de iones que intervienen en la regulación cardiovascular de la tensión arterial y en la homeostasis de sodio. El bloqueo de receptores AT1 ocasionado por

irbesartán interrumpe el circuito de retroalimentación dentro del sistema renina angiotensina, lo que resulta en incrementos de renina en el plasma y de los niveles de angiotensina II. Después de la administración de irbesartán declina las concentraciones de aldosterona en plasma, sin embargo los niveles de potasio en suero no se afectan de manera significativa (incremento medio de menos 0.1mEq/lit), no tiene efectos sobre los triglicéridos en suero, ni sobre las concentraciones de colesterol, ni glucosa. La biodisponibilidad absoluta de irbesartán por la vía oral es del 60-80% <sup>8</sup>. Su concentración pico es de una hora y media a dos horas después de su administración, se metaboliza en el hígado vía conjugación del glucorónido y oxidación, experimenta oxidación principalmente por la isoenzima CYP2C9 citocromo P450, Irbesartán y sus metabolitos se excretan por vía biliar o renal. Su vida media de eliminación Terminal es de 11 a 15 horas <sup>37</sup>.

## **II.-ANTECEDENTES**

### **2.1.-Cronofarmacología**

El estudio de ritmos biológicos durante los años 70 y 80 tuvo como objetivo profundizar en los mecanismos de regulación de los diversos ejes hormonales. Nuestro organismo y células funcionan siguiendo patrones rítmicos circadianos (periodo cercano a un día), infradianos (período mayor a un día) y ultradianos (período menor a un día); en cuanto los avances en cronopatología cardiovascular se ha estimulado el estudio de las bases fisiológicas y fisiopatológicas que subyacen en la morbi-mortalidad de ésta y otras patologías. Los factores temporales en los fallos cardiovasculares constituyen la base del enfoque cronofarmacológico y cronoterapéutico que se aplican en estos casos. Debido a que algunas enfermedades están íntimamente relacionadas con el tiempo y los ritmos biológicos, se puede hablar de cronotratamientos. La administración de fármacos o de sustancias tóxicas produce, a dosis iguales, efectos distintos, dependiendo de la hora de la administración <sup>38</sup>.

### **2.1.1.-Cronofarmacología de la HTA**

El tratamiento farmacológico de la HTA en la actualidad se ha intentado simplificar al máximo, procurando que el paciente tenga que tomar la medicación una sola vez al día. Con ello no sólo se consigue facilitar el tratamiento al paciente, sino que está demostrado que se mejora el cumplimiento o adherencia al tratamiento farmacológico<sup>39</sup>. Uno de los factores que ha contribuido a la falta de control de la presión arterial en la población hipertensa, ha sido precisamente la falta del cumplimiento. A mayor número de tomas de un fármaco a lo largo del día, menor es el cumplimiento por parte del paciente. Por ello, a cualquier fármaco que ha aparecido en los últimos años para tratar la HTA, se le ha exigido que su acción antihipertensiva sea eficaz con una monodosis<sup>38</sup>. Los estudios cronofarmacológicos han mostrado que la intensidad del efecto de los fármacos antihipertensivos depende de su hora de administración, para los inhibidores de la ECA encontró Palatinni al estudiar los efectos de la PA de 24 horas, en dosificación matutina contra vespertina, que en la administración vespertina se producía un mayor efecto con respecto a la administración matutina del fármaco<sup>8</sup>. De acuerdo a esto Lacousiere en un estudio con Telmisartán, que es un inhibidor de Angiotensina II, tras un seguimiento de 12 semanas con MAPA, encuentra que administrado en horario nocturno desciende mejor la PA.

Un tratamiento farmacológico debe mantener la presión arterial en valores normales pero también es importante observar su efecto sobre el comportamiento circadiano de dicha variable, dada la importancia de este factor que anteriormente fue señalada. Además el incremento del tono vascular que se produce a primeras horas de la mañana, en relación con el ritmo circadiano de diferentes mediadores, como las catecolaminas y el eje renina-angiotensina-aldosterona, parece contribuir también de forma decisiva a la concentración matutina de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares por causas isquémicas. En este sentido, el incremento relativo de la concentración de cortisol plasmático en las primeras horas de la mañana puede incrementar la sensibilidad vascular a estímulos vasoconstrictores

como los de las catecolaminas, que muestran un marcado aumento de sus niveles plasmáticos durante las primeras horas de la mañana después del comienzo de la actividad física, es por lo ya mencionado que el conocimiento de la cronobiología de los sistemas de regulación cardiovascular puede suponer una mejor aproximación para el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares<sup>22</sup>. Un ejemplo claro de la importancia de la conservación de los ritmos cronobiológicos lo observamos en el estudio realizado por Hermida y colaboradores en el año de 2005 donde a 148 hipertensos non-dippers les administraron 3 meses valsartán en horario nocturno, los resultados demuestran la eficacia de dicho medicamento para reestablecer el ritmo circadiano en sujetos hipertensos-non dippers<sup>11</sup>. En la misma línea de investigación en lo referente al estudio de Irbesartán tenemos a Gutiérrez Fernández quien en 24 pacientes con hipertensión arterial en estadio 1 realizó cronoergía de irbesartan con administración de irbesartan en tres diferentes horarios (09,15 y 21 horas), demostrando que los tres horarios controlan eficazmente la presión arterial ,pero el punto más importante de sus resultados es el hecho de que irbesartán en horario nocturno ayuda a reestablecer el ritmo circadiano de la presión arterial<sup>12</sup>.

## **2.2.-Ritmos ultradianos**

Los ritmos ultradianos son aquellos ritmos biológicos que tienen una frecuencia menor a 24 horas. La importancia de los ritmos ultradianos de la presión arterial sobre el desarrollo y evolución de la hipertensión arterial no ha sido valorada, aunque existen evidencias de ritmos ultradianos de 12, 8 y 6 horas se encuentran presentes en pacientes sanos desde la infancia como lo muestra Hadtstein y colaboradores en el 2004 quienes a 918 niños entre 5 y 18 años les analizaron su ritmicidad circadiana, encontrando la presencia de ritmos tanto circadiano como ultradianos en un 95 % de estos voluntarios sanos, también llama la atención el hecho de que alrededor de la pubertad disminuye la influencia de los ritmos de 8 horas y predominan los de 6 y 12 horas<sup>40</sup>.En el otro extremo de la vida un estudio realizado por Kawamura en voluntarios sanos mayores a 100 años y voluntarios sanos entre 65 y 70 años en la región de Uygur en el 2003 , muestra que la densidad espectral de 12

horas es mayor a la de 24 horas en ambos grupos, y en los voluntarios sanos mayores a 100 años existe un ritmo de entre 3 y 4 horas que ocupó el tercer lugar de aparición al ser presentado por ambos grupos encontrándose en 33 voluntarios, siguiendo al ritmo ultradiano de las 12 horas y el ritmo de las 24 horas, <sup>41</sup>.

Cuando se analiza la ritmicidad ultradiana en pacientes hipertensos, se ha encontrado según Perez-Lloret en el 2003 que el hecho de ser non-dipper también interfiere con los ritmos de 12, 8 y 6 horas disminuyéndolos<sup>42</sup>; cabe interrogarse cual es la influencia o significado de esta disminución de los ritmos ultradianos sobre la hipertensión arterial sistémica, dado que en la actualidad se desconoce la influencia del tratamiento antihipertensivo sobre estos ritmos, lo cual resulta lamentable dado que tenemos un claro ejemplo de la importancia del estudio de los ritmos ultradianos en otras patologías, como el publicado en el año 2005, desarrollado por Wuhl E y colaboradores. Dicho estudio incluyó a 214 niños de entre 3 y 18 años con insuficiencia renal crónica (IRC) y 980 niños en ese mismo rango de edad sanos como grupo control a todos ellos se les analizaron tanto sus ritmos circadiano y ultradianos, sus resultados muestran menor amplitud en ritmos circadiano y ultradianos. La amplitud del ritmo ultradiano de 6 horas mostró tener correlación inversa con proteínuria, además el ritmo ultradiano de 8 horas muestra correlación directa con la filtración renal glomerular e inversa con la razón proteína/creatinina urinarias. El ciclo de 12 horas se encontró asociado con bajos niveles de calcio sérico. Sin embargo el ritmo circadiano no se encontró asociado con parámetros de la función renal <sup>43</sup>. Esto nos muestra la importancia en el estudio de los ritmos ultradianos que se ha dejado de lado y que probablemente tenga un papel importante en la fisiopatología de la HTA.

### **III.-OBJETIVO GENERAL**

Analizar el efecto de tratamiento de seis semanas con Irbesartan sobre los ritmos circadiano y ultradianos de la presión arterial en mujeres y hombres hipertensos en estadio 1 según la JNC 7.

### **3.1.-Objetivos específicos**

- Evaluar la ritmicidad circadiana y ultradiana de la PA en pacientes hipertensos hombres y pacientes hipertensas mujeres.
- Evaluar la ritmicidad circadiana y ultradiana de la PA en voluntarios sanos hombres y voluntarias sanas mujeres.
- Comparar la ritmicidad circadiana y ultradiana de la PA en pacientes hipertensos, antes y después de tratamiento d seis semanas con lrbesartan, considerando el sexo del paciente.
- Comparar la ritmicidad circadiana y ultradiana de la PA en pacientes hipertensos y voluntarios sanos.

## **IV.-JUSTIFICACIÓN**

Es de interés evaluar el efecto que tiene sobre la ritmicidades circadiana y ultradianas de la presión arterial un tratamiento antihipertensivo con un bloqueador de los receptores de angiotensina, para evitar eficientemente el daño a órganos y funciones vitales y lograr un control de la presión arterial con el mínimo de efectos secundarios como ya se ha observado en otros estudios<sup>14,21</sup>.

Por otra parte es de suma importancia determinar cual es la respuesta al fármaco en relación al sexo del paciente, en lo correspondiente a su absorción ,eliminación, distribución, efectos secundarios, curva dosis-respuesta puesto que ya se ha demostrado que existen dichas diferencias en lo fisiológico<sup>44,45,46,47</sup>.

## **V.-HIPÓTESIS**

El efecto de Irbesartán sobre la ritmicidad circadiana y ultradiana de la PA es diferente en mujeres y hombres hipertensos antes y después de tratamiento de seis semanas con irbesartán.

## **VI.-MATERIALES Y METODOS**

El estudio se llevó a cabo en a la Unidad de Investigación “Dr. Mario Alvizouri Muñoz”, previa aprobación del protocolo por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, en apego a los lineamientos de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el Código de Nuremberg, las Buenas Practicas Cínicas y la Ley General de Salud. El estudio se realizó en 20 pacientes (10 pacientes varones y 10 pacientes mujeres) hipertensos en estadio 1 según los criterios establecidos en “Joint National Committe on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Presure (JNC 7) entre 35 y 50 años de edad. Se incluyeron también a 20 voluntarios sanos (10 varones y 10 mujeres) en el mismo rango de edades de los pacientes hipertensos para participar en el estudio. Pacientes y voluntarios previamente firmaron la hoja de consentimiento informado. Todas las mujeres participantes en el estudio (pacientes hipertensas y voluntarias sanas), realizaron sus MAPA en el periodo folicular de su ciclo menstrual.

## **VII.-DISEÑO EXPERIMENTAL**

Estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

## **VIII.-ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

Se administró por vía oral cada 24 hrs, en horario nocturno (20:00-21:00 h), una tableta de 150 mg de Irbesartán por un período de 6 semanas.

Se ajustó la dosis a 225mg de Irbesartán en dos pacientes hipertensos, un hombre y una mujer, pacientes que a las 2 semanas de tratamiento no mostraron presiones arteriales menores o iguales a 140/90 mmHg. En 2 pacientes hipertensos varones que mostraron cifras bajo 100/70 mmHg y datos de hipotensión a las 2 semanas de tratamiento (tiempo en el cual se alcanza el efecto máximo de este fármaco) se redujo la dosis a 75mg de Irbesartán.

## **IX.-CRITERIOS DE INCLUSION**

- Hombres y mujeres entre 35 y 50 año con HTA esencial, en estadio I según la JNC 7
- Voluntarios sanos, hombres y mujeres ,edad de 35 a 50 años
- Firmar hoja de consentimiento informado

## **X.-CRITERIOS DE NO INCLUSION**

- Enfermedades concomitantes como:

Diabetes mellitus.

HTA secundaria.

Enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus

Trastornos en la transmisión eléctrica del corazón como

Bloqueos o semibloqueos, arritmias.

Insuficiencia Cardíaca.

Enfermedad Coronaria de Alto Riesgo.

Alergias a medicamentos.

- Mujeres embarazadas o menopausicas
- Uso de anticonceptivos orales.
- Uso de terapias alternativas para el control de la HTA
- Uso de medicamentos para trastornos psiquiátricos

#### **XI.-CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Por petición del paciente o voluntario.
- Por no apegarse al tratamiento antihipertensivo.
- Por control inadecuado de la presión arterial ó crisis hipertensiva.
- Por surgimiento de alguna enfermedad concomitante durante el estudio.
- Por alergia al medicamento usado.
- Por cambio de residencia.
- Por embarazo durante el estudio.

## **XII.- PROCEDIMIENTO**

Una vez que los pacientes cumplieron los criterios de inclusión, contado con Historia clínica completa, exámenes de laboratorio pertinentes (química sanguínea, EGO, Perfil de lípidos (colesterol total, HDL, triglicéridos), electrolitos sericos), así como ECG; fueron sometidos a un periodo de lavado de 2 semanas.

Durante este periodo Se realizó a los pacientes registro de la presión arterial sistólica/ diastólica con esfingomanometro digital automático OMRON modelo HEM 712c ; tres tomas en cada brazo con un periodo de un minuto entre cada toma; a los pacientes se le realizaba la medición sentados con brazo en pronación, cada tercer día al mismo tiempo evaluación de la sintomatología relacionada con la hipertensión.

Al término del periodo de lavado se realizó en cada paciente un registro de 24 horas de la presión arterial sistólica/diastólica realizado con Monitor de la presión arterial automático ambulatorio Welch Allyn ABPM cada media hora a partir de las 7h a 22h y cada hora a partir de las 22 a las 7 h del día siguiente.

Al día siguiente de este registro se instituyó el tratamiento antihipertensivo con Irbesartán 150 mg por día entre las 20 y 21 h durante 6 semanas, con el cambio de dosificación a las dos semanas en los casos antes citados. Al término de este periodo de tratamiento se repitió el registro de 24 horas de la presión arterial de la manera descrita.

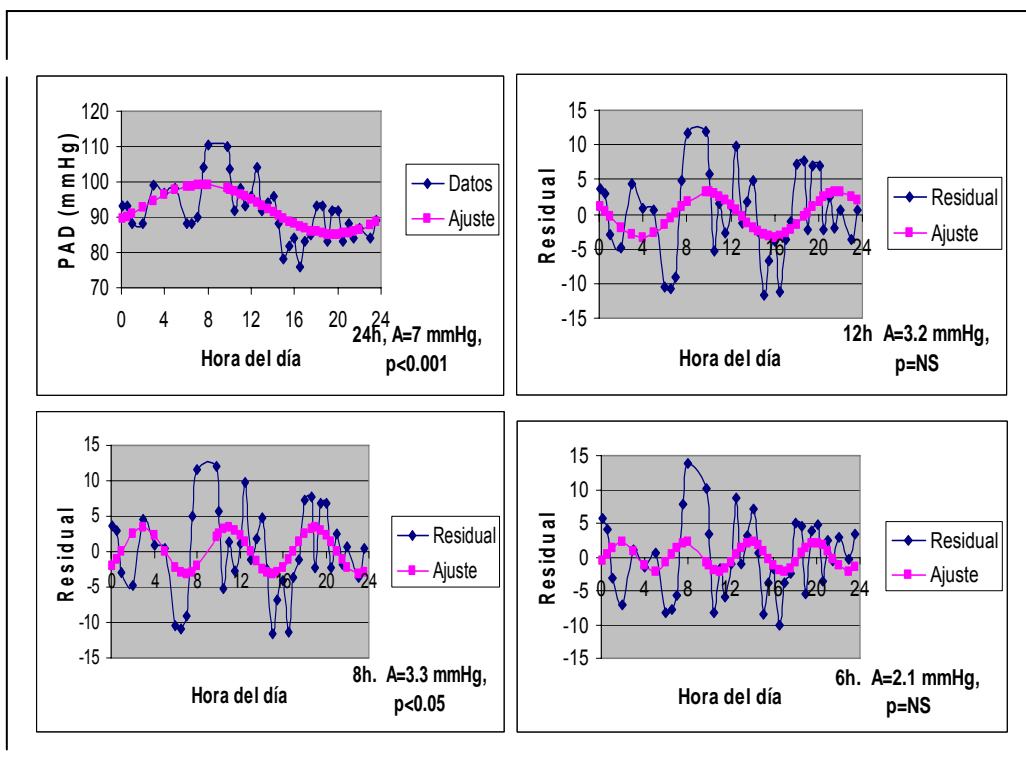
Durante el periodo de tratamiento se vigiló la eficacia del mismo mediante tomas de presión arterial a intervalos de 7 días durante 2 semanas y cada 14 días durante el resto del tratamiento, teniendo los pacientes, cita abierta para cualquier eventualidad, así como la forma de contactarse con los investigadores en caso necesario.

En los voluntarios sanos se realizó un registro de 24 horas de la presión arterial sistólica/diastólica realizado con Monitor de la presión arterial automático ambulatorio Welch Allyn ABPM cada media hora a partir de las 7h a 22h y cada hora a partir de las 22 a las 7 h del día siguiente con un intervalo de 6 semanas a manera de control.

Todos los registros de la presión arterial sistólica/diastólica se realizaron durante a fase folicular del ciclo menstrual en pacientes mujeres hipertensas, así como en voluntarias sanas.

### XIII.- METODOS DE ANALISIS

Se realizó el ajuste de los valores experimentales de la presión arterial sistólica/diastólica a una curva senoidal con periodo de 24 horas a través del Análisis de Cosinor. Las figuras 1 ilustran de manera gráfica la obtención de armónicos (ritmos ultradianos) para una de las series de datos experimentales obtenidas en el estudio:



**Figura 1.** Se observa la obtención de armónicos (ritmos ultradianos), se ejemplifica ajuste para 24, 12, 8 y 6 horas, donde existe diferencia significativa para las curvas de 24 y 8 horas.

En la figura superior izquierda observamos los datos obtenidos para la presión arterial diastólica en azul y el ajuste a una curva senoidal (en rosa) con periodo de 24 horas por el método de mínimos cuadrados. Se calcula si el ajuste es significativo y en este caso lo fue con una  $p < .0001$ , entonces se considera la existencia de este ritmo (24 horas) con una amplitud de 7 mmHg.

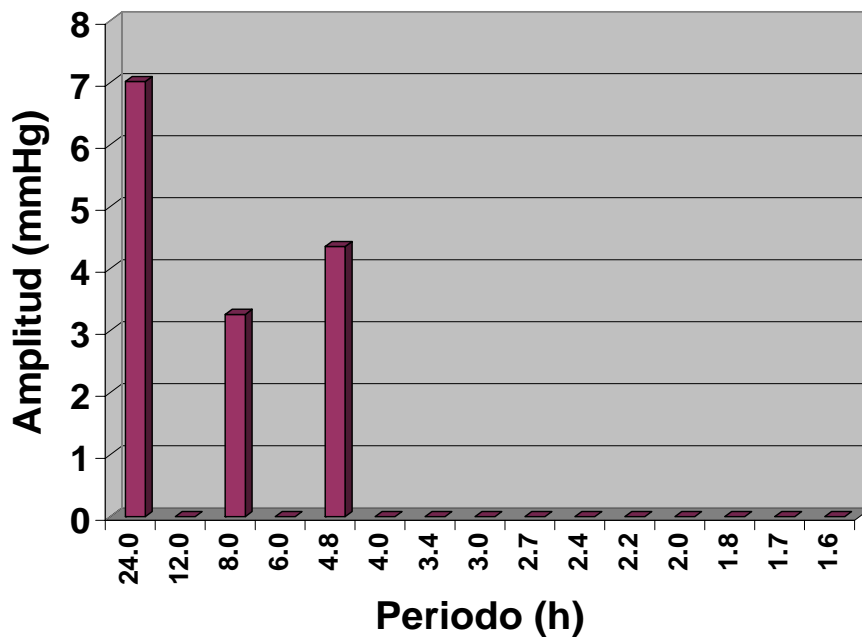
Para obtener la grafica superior derecha se obtienen los valores residuales, tomando los datos experimentales en azul y restando los valores ajustados en rosa, es decir los valores residuales son aquellos que no logró explicar el ajuste a 24 horas. Estos valores residuales ajustados a 12 horas; mostraron que el ajuste resultante no es significativo y se consideró que no existe este ritmo de 12 horas para el sujeto estudiado.

Se analizaron estos mismos valores residuales para un ritmo de 8 horas en la grafica inferior izquierda donde se obtuvo un ajuste significativo con una  $p < 0.05$  y con una amplitud de 3.3mmHg, se dice entonces que si hay ritmo de 8 horas para el individuo en estudio.

Para la gráfica inferior derecha se obtuvieron los nuevos valores residuales que son los valores que el ajuste a ocho horas no pudo explicar y se realizó un nuevo ajuste a seis horas. Este procedimiento se realizó hasta llegar al décimo quinto armónico (24 horas entre  $n=1, 2, 3, 4$ , el primer armónico correspondió al ritmo circadiano o de 24 horas el segundo a 12, el tercer armónico corresponde a 8 horas, el cuarto a 6 horas y hasta el décimo quinto armónico que corresponde a un periodo de 1.7 hora).

Este procedimiento se repitió para cada sujeto de estudio.

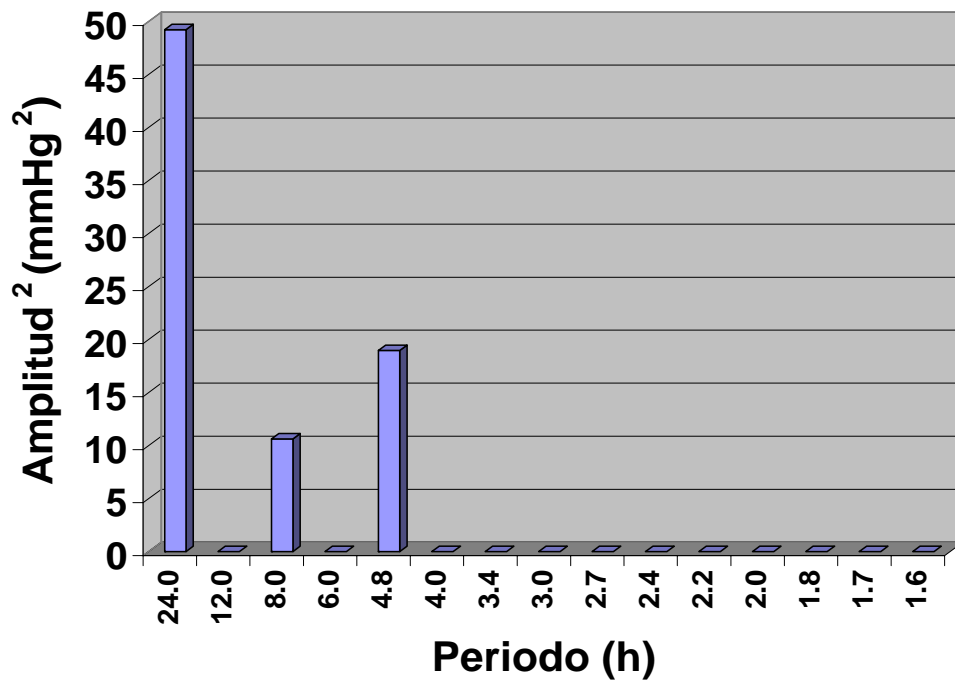
De esta manera se obtuvieron las amplitudes para todos los armónicos. Los resultados del ejemplo anterior se representan en la figura 2.



**Figura 2.** La gráfica muestra la amplitud para los 15 armónicos del ejemplo anterior

Dado que los ritmos, tanto circadianos como ultradianos, son fenómenos ondulatorios, de acuerdo a los resultados de física de ondas es la amplitud al cuadrado la que está relacionada con la potencia, es decir con energía por unidad de tiempo. Aunque este transporte de energía está asociado con fenómenos físicos, el concepto se ha extendido con éxito a fenómenos fisiológicos, como el descrito para analizar la variabilidad de la frecuencia cardíaca <sup>44,45</sup>. Desde otro punto de vista, para series temporales como es el caso presente, el cuadrado de la amplitud está relacionado con la contribución de cada frecuencia a la varianza total de la señal.

De esta manera, la representación gráfica de las amplitudes al cuadrado para el ejemplo estudiado se presenta en la figura 3, que representa la potencia espectral de la presión arterial.



**Figura 3.** La gráfica muestra la potencia espectral de los armónicos primero al décimo quinto de del ejemplo anterior

De esta manera se comparó el comportamiento de los ciclos circadianos y ultradianos entre pacientes hipertensos hombres y mujeres y voluntarios sanos hombres y mujeres.

Se comparó el comportamiento de los ciclos circadianos y ultradianos antes y después del tratamiento con irbesartán en pacientes hipertensos hombres y mujeres.

Se compararon los efectos del tratamiento con Irbesartán entre hombres y mujeres hipertensos sobre sus ciclos circadianos y ultradianos mediante las pruebas no paramétricas Wilcoxon y U Mann Whitney.

Dado que los datos en los grupos no mostraron distribución normal.

Antes de pasar al análisis de resultados en términos del concepto de altas frecuencias definido en la introducción, ilustremos el cálculo de las altas frecuencias con el ejemplo ilustrativo antes descrito:

Armónico:	1	2	3	4	5	6	....	15
Periodo ( $\tau$ , en horas)	24	12	8	6	4.8	4	....	24/15
Frecuencia ( $f = 1/\tau$ , en horas <sup>-1</sup> )	1/24	1/12	1/8	1/6	1/4.8	1/4	....	15/24
Amplitud (mmHg)	7	ns	3.3	ns	4.4	ns	....	Ns
Amplitud <sup>2</sup> (mmHg <sup>2</sup> )	49	0	10.9	0	19.4	0	....	0
Altas frecuencias a partir del armónico 1 = 49+0+10.9+0+19.4+0+ ... +0 = 79.3								
Altas frecuencias a partir del armónico 2 = 0+10.9+0+19.4+0+ ... +0 = 30.3								
Altas frecuencias a partir del armónico 3 = 10.9+0+19.4+0+ ... +0 = 30.3								
Altas frecuencias a partir del armónico 4 = 0+19.4+0+ ... +0 = 19.4								
Altas frecuencias a partir del armónico 5 = 19.4+0+ ... +0 = 19.4								
Altas frecuencias a partir del armónico 6 = 0+ ... +0 = 0								

**Tabla 2.** El cuadro muestra el método para obtención de potencia de las altas frecuencias.

#### XIV.-RESULTADOS

La tabla 3 muestra las características generales de los pacientes y voluntarios sanos del presente estudio.

PACIENTE	EDAD		PESO Kg.		TALLA m	
	Prom.	De.	Prom.	De.	Prom.	De.
Hombre HTA	43.4	5.037	86.56	17.176	1.73	0.089
Voluntario sano	41.9	3.871	79.285	9.701	1.73	0.049
Mujeres HTA	45.1	3.968	74.82	9.482	1.56	0.075
Voluntaria sana	37.8	3.333	58.30	5.946	1.57	0.046

**Tabla 3.** La tabla muestra las características generales de los pacientes y voluntarios sanos.

Existieron 3 pérdidas en abandono del protocolo 2 hombres y una mujer durante la captación de los pacientes hipertensos, los dos varones abandonaron el protocolo, la mujer hipertensa decidió salir del mismo, por motivos familiares.

De la misma manera 7 mujeres sanas y 1 voluntario sano abandonaron el estudio posterior la primera fase, de los cuales 5 mujeres abandonaron el estudio por considerar el aparato de MAPA como un “objeto molesto y que les causó trastornos en su vida cotidiana”, una paciente mas abandono el estudio al iniciar un tratamiento hormonal, y una mas al cambiar su lugar de residencia dentro del estado, el cual fue el mismo caso del voluntario sano que abandono el estudio. Por lo cual los grupos de voluntarios sanos fueron descartados para el análisis de resultados.

La tabla 4 muestra el número de pacientes hipertensos hombres y mujeres que mostraron ritmo circadiano y ritmos ultradianos antes del tratamiento y después de tratamiento con irbesartán

armónico	hsa	hsd	hda	Hdd	msa	msd	mda	mdd
24h(1)	6	4	6	6	4	2	4	5
12h(2)	4	5	2	2	1	3	2	5
8.0h(3)	1	1	2	1	0	2	1	1
6.0h(4)	2	1	1	0	1	1	0	0
4.8h(5)	1	2	3	5	1	0	1	3
4.0h(6)	1	0	0	1	3	0	3	0
3.4h(7)	3	0	0	0	1	0	1	1
3.3h(8)	0	0	0	1	2	1	0	1
2.7h(9)	0	1	0	1	2	0	1	0
2.4h(10)	1	0	0	0	0	0	1	2
2.2h(11)	2	3	1	0	0	0	0	1
2.0h(12)	2	1	0	2	1	0	1	0
1.8h(13)	1	1	0	0	0	0	3	0
1.7h(14)	1	0	0	1	0	1	1	0
1.6h(15)	1	0	0	0	1	2	1	1

**Tabla 4.**La tabla muestra el total de pacientes hipertensos que mostraron ciclos circadiano y ultradianos antes y después de tratamiento con irbesartán; hsa: presión arterial sistólica de hombres hipertensos antes del tratamiento; hsd:

presión arterial sistólica de hombres hipertensos después del tratamiento; hda:  
presión arterial diastólica de hombres hipertensos antes del tratamiento; hdd:  
presión arterial diastólica de hombres hipertensos después del tratamiento; msa:  
presión arterial sistólica de mujeres hipertensas antes del tratamiento; msd:  
presión arterial sistólica de mujeres hipertensas después del tratamiento; mda:  
presión arterial diastólica de mujeres hipertensas antes del tratamiento; mdd:  
presión arterial diastólica de mujeres hipertensas después del tratamiento;

La tabla 4 muestra el número de paciente que presentan cada uno de los quince armónicos antes y después del tratamiento como observamos 6 de los hombres hipertensos muestra ritmo circadiano tanto en su presión arterial sistólica como diastólica, se mantiene a 6 pacientes después del tratamiento en su presión arterial diastólica y disminuye a 4 pacientes después del tratamiento en la presión arterial diastólica, en las mujeres hipertensas esta presente en el 4 mujeres del total y después del tratamiento disminuye el ritmo circadiano de la presión arterial sistólica a 2 pacientes mujeres y aumenta el ritmo de la presión arterial diastólica de 4 a 5 mujeres.

En el ritmo ultradiano de 12 horas, 4 de los hombres hipertensos lo presentan antes del tratamiento en presión sistólica y 2 en arterial diastólica y estos al final del tratamiento aumenta el primero un paciente más y el segundo se mantiene, en las mujeres aumenta el ritmo de 12 horas de 1 a 3 y de un 2 a 5 pacientes en arterial diastólica después del tratamiento El ultradiano de 8 horas en presión arterial sistólica en hombres se mantuvo a 1 de los pacientes después del tratamiento, el arterial diastólica disminuyó de 2 al 1 después del tratamiento, las mujeres a su vez en el ritmo de la presión arterial sistólica no lo presentan antes del tratamiento pero después aparece en 3 de las pacientes y el ritmo ultradiano de la presión arterial diastólica se mantuvo en un una. El cuarto armónico o ultradiano de 6 horas en los hombres muestra una tendencia a disminuir después del tratamiento de 2 a 1 paciente en presión arterial sistólica y de 1 a 0 pacientes en presión arterial diastólica, en las mujeres se conserva en una paciente antes y después de tratamiento en presión arterial sistólica y no parece ritmo de 6 horas en presión arterial diastólica. El quinto armónico tiende a aumentar en los hombres después del tratamiento pasando

de aparecer de 1 a 2 pacientes en presión arterial sistólica(PAS) y de 3 a 5 pacientes en presión arterial diastólica(PAD) en tanto en mujeres disminuye de aparecer en una paciente a no aparecer en la PAS y aumenta de 1 a 3 en la PAD en el sexto armónico en varones en PAS disminuyeron de estar presente en un paciente a desaparecer y aumenta en PAD de estar presente en un paciente al no estar presente previamente, en las mujeres disminuye después del tratamiento tanto PAS como PAD de estar presente en 3 pacientes a desaparecer, en el séptimo armónico, en los hombres después del tratamiento desaparece la presencia de este ritmo 3 en pacientes de este ritmo en PAS y no se presenta ni antes o después del tratamiento en PAD, en tanto en las hipertensas el ritmo de las 3.4 horas se presenta en 1 de ellas en PAS y desaparece después del tratamiento y la PAD no varía con una aparición, el octavo armónico muestra en los pacientes hipertensos hombres, su presencia solo después del tratamiento en PAD con un paciente y en las mujeres disminuye PAS de 2 a 1 y aparece después del tratamiento en PAD en una paciente. El noveno armónico, tanto en PAS como en PAD para los varones hipertensos aparece después del tratamiento en un paciente de y en las mujeres disminuye de estar presente 2 hipertensas a no estar presente en PAS y de 1 a no estar presente en PAD; el décimo armónico en varones solo se presentó en uno de ellos antes del tratamiento en PAS y en las mujeres aumentó en PAD de 1 al 2 pacientes después del tratamiento. En el décimo primer armónico en los varones disminuye en PAS de 3 a 2 pacientes y en PAD de 1 a 0, en las mujeres no se presenta antes del tratamiento y después del mismo aparece en un paciente en PAD.

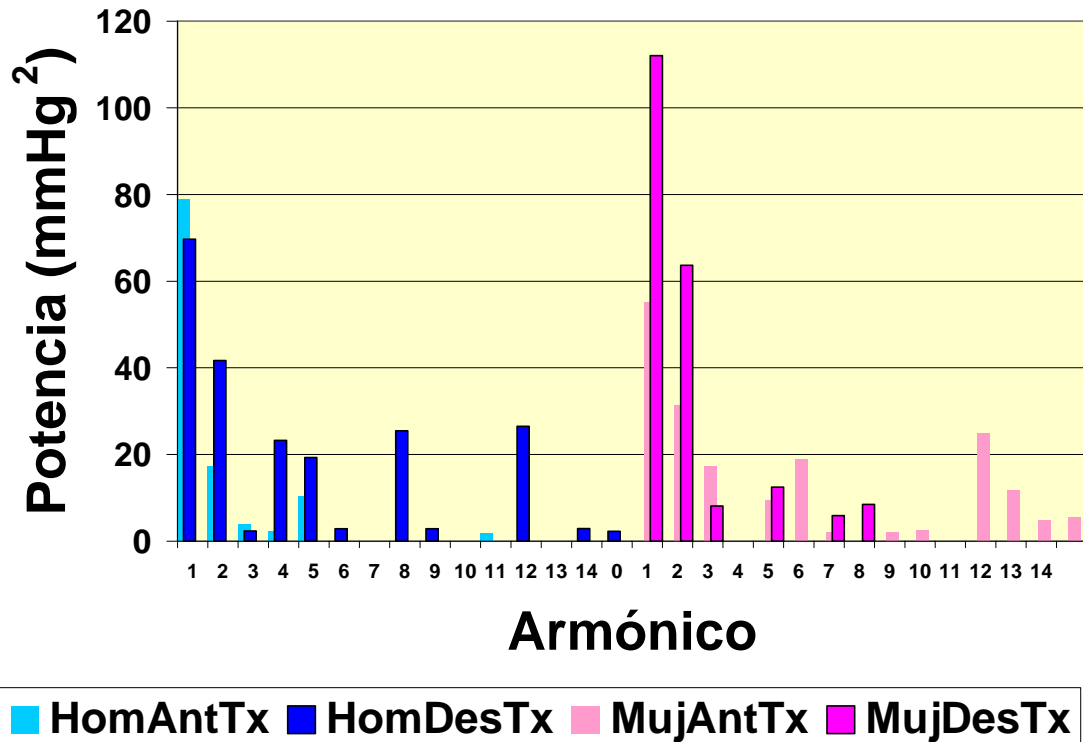
El décimo segundo armónico se presenta en varones en 2 pacientes antes del tratamiento y disminuye a 1 de los mismos en PAS y en PAD aparece después del tratamiento en 2 pacientes, en mujeres disminuye de estar presente en un paciente a no presentar el ritmo después del tratamiento tanto en PAS como en PAD. En el décimo tercer armónico no hay variación en los hombres hipertensos antes y después del tratamiento presentándose en un paciente en PAS y en las mujeres aparece en 3 hipertensas en PAD el cual desaparece después del tratamiento. El décimo cuarto armónico en varones hipertensos muestra cambio antes y después del tratamiento presentándose en un paciente en PAS y desapareciendo después del tratamiento y en PAD aparece en un

paciente después del tratamiento en tanto en mujeres se presenta un paciente después del tratamiento en PAS y antes del tratamiento en PAD. El décimo quinto armónico muestra en varones hipertensos solo en PAS antes del tratamiento en un paciente y en mujeres aumenta en PAS después del tratamiento de estar presente de una a dos hipertensas y PAD continua en una paciente después del tratamiento.

Ninguno de estos cambios fue estadísticamente significativo

En la figura 4 observamos la comparación de cada una de las potencias (cuadrado de la amplitud), obtenidas como lo hemos explicado previamente, en la primer parte se grafican los promedios de las potencias para cada uno de los 15 armónicos analizados de los hombres hipertensos antes del tratamiento y después del mismo, tomando en cuenta uno a uno cada uno de los armónicos en particular. Aún cuando se observa un aparente aumento de la potencia de algunos de los armónicos (como el séptimo y undécimo, por ejemplo), no existe diferencia estadísticamente significativa al aplicar la prueba adecuada (prueba de Wilcoxon). Para efectos de ilustración se graficaron promedios, aún cuando la prueba de Wilcoxon se refiere a medianas.

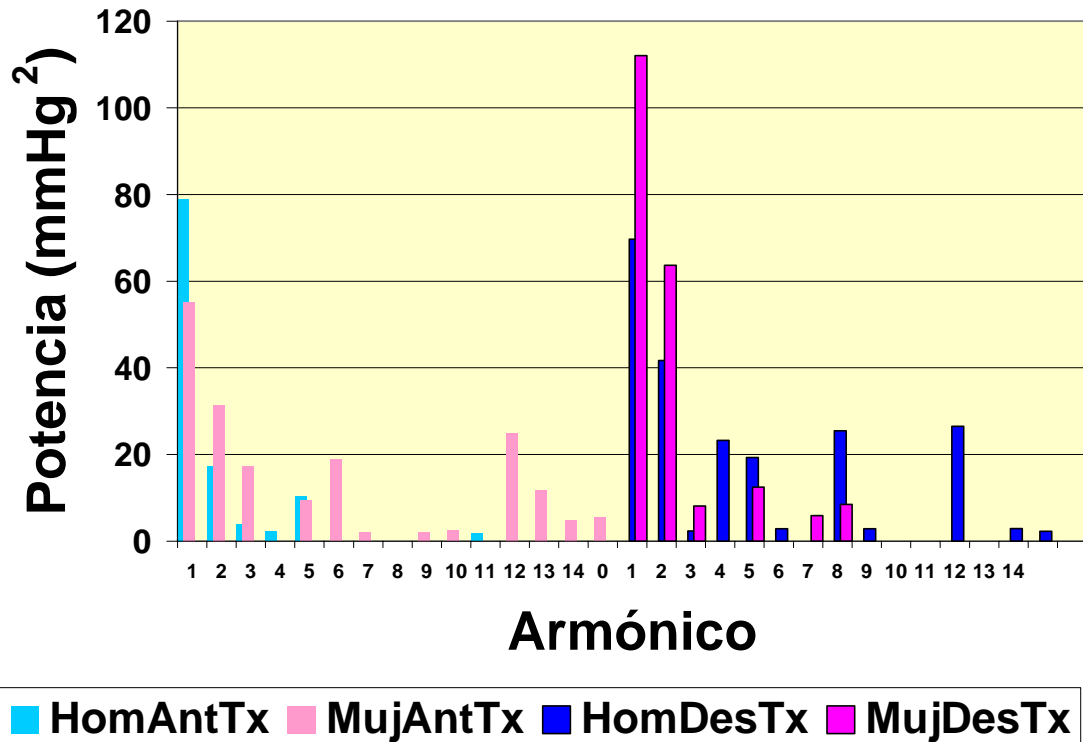
En la segunda parte de la figura se observa la comparación de la potencia los quince armónicos de las mujeres hipertensas antes y después del tratamiento. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Wilcoxon)



**Figura 4.** En la gráfica observamos los promedios de cada una de las potencias espectrales tanto en hombres y mujeres hipertensos antes y después del tratamiento con irbesartán por seis semanas, en azul claro hombres antes del tratamiento, en azul oscuro hombres hipertensos después del tratamiento, en rosa claro mujeres hipertensas antes del tratamiento en rosa oscuro mujeres hipertensas después del tratamiento.

En la figura 5 observamos la potencia espectral de los armónicos del primero hasta el armónico décimo quinto de los hombres antes del tratamiento contra las mujeres antes del tratamiento. No encontramos diferencias estadísticamente significativas (Mann-Whitney)

En la segunda parte de la figura comparamos la diferencia de amplitudes al cuadrado (potencia espectral) uno a uno de los hombres y mujeres después del tratamiento. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Mann-Whitney)

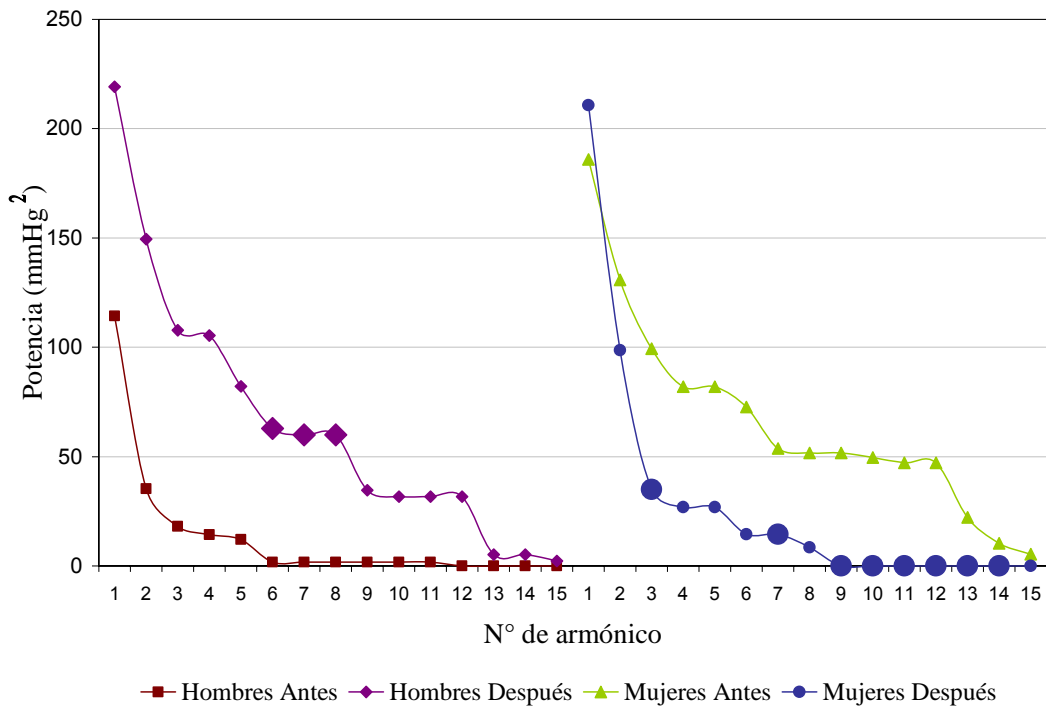


**Figura 5.** La gráfica muestra el análisis de la potencia espectral de los quince armónicos uno a uno graficando hombres contra mujeres antes del tratamiento y hombres contra mujeres después del tratamiento en azul claro hombres hipertensos antes del tratamiento, en rosa claro mujeres hipertensas antes del tratamiento, en azul oscuro hombres hipertensos después del tratamiento, en rosa oscuro mujeres hipertensas después del tratamiento.

Al comparar uno a uno los armónicos en la forma descrita no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, en las figuras 4 y 5 se observa que, para el caso de los hombres, después del tratamiento los valores de las amplitudes al cuadrado para varios de los armónicos tienen valores mayores en comparación con los valores antes del tratamiento y lo contrario se observa para el caso de las mujeres.

Esta observación sugiere que la variable de interés para el análisis de estos resultados sea la potencia acumulada, que es la suma de las potencias hacia la derecha a partir de algún armónico seleccionado, es decir, la potencia de altas frecuencias.

Lo que se incorpora con esta investigación, es la importancia que puedan tener las altas frecuencias en conjunto y no comparadas una a una. El concepto de potencia espectral proporciona una manera de considerar la potencia acumulada de varios armónicos.

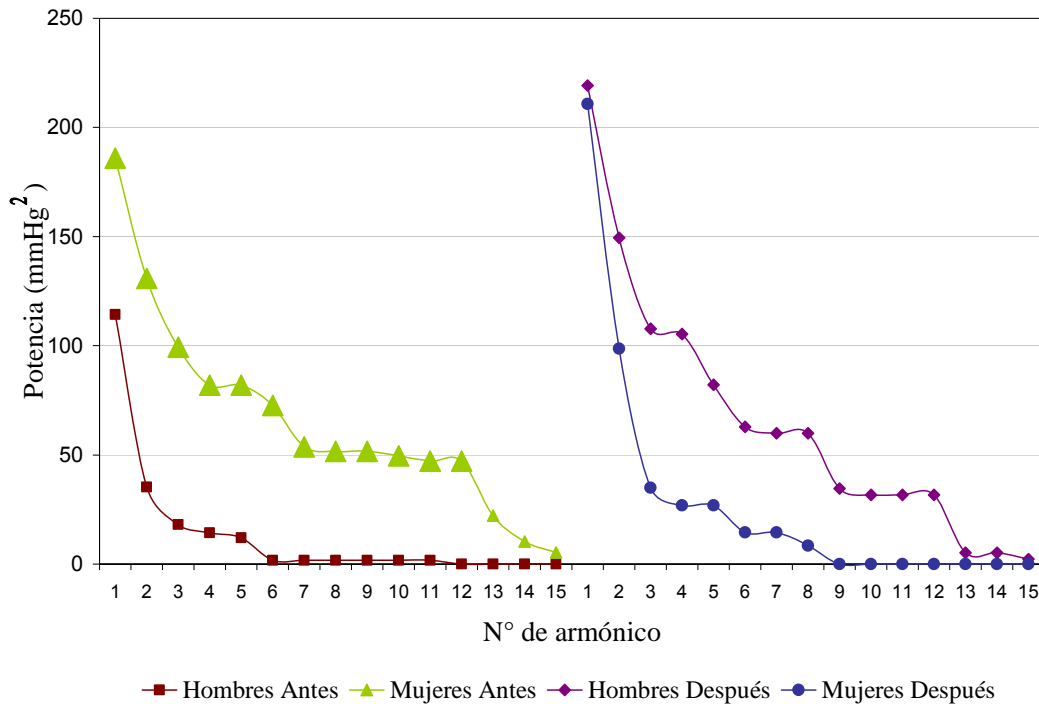


**Figura 6.** La gráfica muestra la potencia de las altas frecuencias comparando hombres antes y después del tratamiento y mujeres antes y después del tratamiento. los marcadores de mayor tamaño señalan diferencia estadística (Wilcoxon).

En la figura 6 evaluó la potencia de las altas frecuencias de los hombres antes del tratamiento con irbesartan y los hombres después del tratamiento con irbesartan; los marcadores de mayor tamaño señalan por diferencia estadística (Wilcoxon). Se encontró que las altas frecuencias se incrementan después del tratamiento cuando éstas se calculan a partir a partir del sexto, séptimo y octavo armónico

En tanto que la segunda parte de la gráfica, donde se evalúan las altas frecuencias de las mujeres antes y después del tratamiento con irbesartan,

observamos que cuando se calculan a partir del tercero, séptimo, noveno y décimo al décimo cuarto disminuyen después del tratamiento.



**Figura 7.** La gráfica muestra la potencia espectral de las altas frecuencias de los pacientes hipertensos, hombres contra mujeres, antes y después del tratamiento con irbersartán.

La primera parte de la figura 7 muestra los resultados de la potencia de las altas frecuencias, a partir del armónico señalado en el eje de las x, de los hombres hipertensos antes del tratamiento contra las mujeres hipertensas antes del tratamiento; los marcadores de mayor tamaño señalan diferencia estadística (Wilcoxon). Se observa que las mujeres muestran mayor potencia (prueba U de Mann-Whitney) cuando las altas frecuencias se calculan a partir del primer, segundo y hasta el décimo segundo armónico.

En la segunda parte de la grafica tenemos los resultados posteriores al tratamiento tanto en hombres como en mujeres donde se observa que la diferencia de la potencia de las altas frecuencias observada antes del tratamiento desaparece a las 6 semanas de tratamiento con irbesartán.

## **XV.-DISCUSION**

Las funciones fisiológicas de los seres vivos muestran ritmicidad a diferentes frecuencias, dentro de estos seres vivos los seres humanos no son la excepción. Dicho comportamiento rítmico puede ser caracterizado por los parámetros que definen una curva sinusoidal y que en el contexto de la cronobiología se denominan mesor, amplitud, acrofase y periodo <sup>48,49</sup>.

Para el caso de la presión arterial y un periodo de 24 horas, cada uno de estos parámetros ha mostrado su importancia: el mesor se asocia con estados de hipertensión, mientras la amplitud y la acrofase se asocian con ritmos “adecuados” (sujetos dippers) e “inadecuados” (sujetos no dippers o dippers inversos). Este es el estado actual del análisis de los ritmos biológicos, en cuanto a los parámetros señalados<sup>50,51</sup>.

Dado que las funciones fisiológicas pueden presentar más de un ritmo con diferentes frecuencias en este caso la presión arterial, surge la pregunta ¿Cómo debe considerarse la importancia conjunta de varios ritmos?

Cuando se analizan las potencias de las altas frecuencias al compararlas una a una no existe diferencias significativas sin embargo si buscamos alguna analogía en otro tipo de análisis de los fenómenos físicos ondulatorios, se ha considerado amplitud al cuadrado y no la amplitud del ritmo; asimismo, se ha utilizado la suma del cuadrado de las amplitudes, como un indicador relevante al considerar varios ritmos con diferentes frecuencias. El concepto de potencia espectral fundamenta estas elecciones.

Al incorporar el concepto de potencia espectral en un rango determinado de frecuencias (colas de altas frecuencias, en nuestro caso) en el análisis de los resultados, se hace evidente una respuesta de la ritmicidad de la presión arterial al tratamiento farmacológico establecido, que además es dependiente del sexo del paciente.

Para los hombres, después del tratamiento, se aprecia un aumento de las colas de altas frecuencias, a partir de los armónicos señalados en el capítulo de resultados. Para las mujeres se observa una disminución en dicho parámetro. Congruente con ello, el análisis estadístico muestra que las diferencias entre hombres y mujeres que se observaron antes del tratamiento para las colas de altas frecuencias desaparecen después del tratamiento.

A la fecha, no existen reportes de este tipo de evaluaciones. Respecto al posible fundamento fisiológico para las diferencias encontradas podemos señalar lo siguiente: La presión arterial es una variable fisiológica que depende a su vez de otras variables, como son la actividad del sistema nervioso autónomo, del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema Kalicreina-kininas, cortisol, tono barorreceptor y quimiorreceptor, resistencias vasculares periféricas, vasoconstrictores, gasto cardíaco y volumen sanguíneo y del sistema respiratorio, entre otros<sup>52,53</sup>

Dado que las citadas actividades manifiestan su propia ritmicidad a lo largo de un día, tendremos que la ritmicidad de la presión arterial depende de otros ritmos, cuyas amplitudes y fases determinarán sus componentes ultradianas. De esta manera, una diferencia en ritmicidad ultradiana de la presión arterial podría significar cambios en las amplitudes y/o fases de los ritmos de las funciones fisiológicas que influyen sobre la presión arterial.

A la fecha, no existen reportes que nos permitan decidir si la respuesta al tratamiento puede considerarse de mayor beneficio o no en uno u otro caso. Los resultados solo señalan que las respuestas fueron diferentes y sólo a través de estudios posteriores se podrán interpretar con más precisión los resultados, en cuanto a beneficios para la salud se refiere.

## **XVI.-CONCLUSIONES**

Los resultados del presente trabajo muestran la utilidad que puede tener el incorporar conceptos básicos de la física en este caso la potencia espectral y potencia de altas frecuencias en la investigación clínica. En nuestro caso, la consideración del concepto de potencia espectral en el análisis de la ritmicidad circadiana y ultradiana de la presión arterial permite poner de manifiesto diferencias de sexo en respuesta a un tratamiento farmacológico antihipertensivo con irbesartan, un bloqueador de angiotensina II.

Al conocer los resultado de este trabajo queda la inquietud de cuales serán los efectos de otros tratamientos antihipertensivos sobre la potencia de altas frecuencias de colas, tales como beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos, entre otros; además es necesario conocer el efecto sobre la potencia de altas frecuencias del tratamiento con combinación de dos o más de estos fármacos.

El tiempo de tratamiento con Irbesartan en el presente estudio fue de seis semanas, quedan las interrogantes ¿será el mismo comportamiento de ritmos ultradianos y circadiano en un tratamiento a largo plazo?

¿Qué significa el hecho del aumento o disminución de la potencia de las altas frecuencias en el desarrollo y evolución de la hipertensión arterial? esto es algo que aun nos queda por resolver.

## XVII-REFERENCIAS

- (1) TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA Gayton A.C. Interamericana. 8va ed. Nueva York 1992,pp:204-227.
- (2) Carretero O.A, Oparil S. Essential Hypertension Part 1: Definition and Etiology. Circulation 2000; 101 pp: 329-335.
- (3) Velásquez Monrroy O. (et. al) .Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch cardiol Mex 2002; 72 (1) pp:72-75.
- (4) TRATADO DE MEDICINA INTERNA. Wyngaarden J.B, Smith LL.H, Bennett,J. Cl. Interamericana, 19 ed., México 1994. pp: 290-300.
- (5) FISIOLOGÍA MÉDICA. Ganong W.F. Manual Moderno . México 1990,pp: 456, 503-13, 542-543.
- (6) PRINCIPLES OF PHISIOLOGY. Berne R.M.; Levy M.N. Mosby-Year Book. Missouri 1996. pp:314-21, .
- (7) Elghozi J.L (et. Al) .Antihormones and blood pressure. Kidney 1988. 34.pp: 552, 556.
- (8) Schoenenberger. J. A. Farmacoterapia Cardiovascular, Farmacia hospitalaria 2000. pp :805-835
- (9) Cabrera I, .Fisiopatología de la hipertensión arterial. Revista Cubana de Cardiología, Cirugia Cardiovascular,1996 pp:10-15
- (10) Oficina Sanitaria Panamericana (OPS): La hipertensión arterial como problema de salud comunitario. Oficina Sanitaria Panamericana. 1990. pp:1-3.
- (11) The seventh report of the Joint Committe of Detection. Evaluation and treatment of High Blood Pressure. (JNC VII) Arch Intern Med. 1998 pp: 93-1088.
- (12) HIPERTENSIÓN ARTERIAL: DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES. Jackson C (et. al). Editorial Ciencias . Habana. 1995. pp:1-6.
- (13) DIAGNOSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO HIPERTENSIÓN SISTEMICA. Tierney I. Manual moderno , México 2002. pp: 448-449

- (14) Hermida RC. (et. al) Administration time –dependent effects of valsarvan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. Bioengineering and Chronobiology labs, University of Vigo, campus Universitario,Vigo,Spain 2000 pp:283-290
- (15) Jones CA, Nagpal S. An update: women, hypertension and therapeutic efficacy. Can J Cardiol. 2001 ; 17(12) pp:1283-1289.
- (16) Morganti A(et al). Treating hypertension in women: open-ended questions and therapeutic options.J Hypertens Suppl. 2002 ;20(2) pp:S44-6
- (17) Klungel OH (et al) Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. J Hypertens. 1998 ;16(10) pp:1545-1553.
- (18) Johnson SM (et al). Assessment of analysis by gender in the Cochrane reviews as related to treatment of cardiovascular disease.J Womens Health (Larchmt). 2003 ; 12(5) pp:449-457.
- (19) Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. .Prog Cardiovasc Dis. 2003 ; 46(3) pp:199-229
- (20) Hermida RC. Ayala D.E. Calvo C. Cronobiología y cronoterapia en la hipertensión arterial: implicaciones diagnosticas, pronosticas y terapêuticas, Doyma. 2004. 21 - 05 .pp: 256 - 270
- (21) Ocón J.Ibeas J. Ritmo nictameral de la presión arteria, Nefrología 2002. 21, 3. pp: 27-38.
- (22) Calvo C. Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. Universidad de Vigo. Campus Universitario. Vigo. Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. Nefrología 2002.21.03
- (23) Aschoff J. Biological Rhythms. Handbook of behavioral. Neurobiology. 4.plenum press neurogur . pp:553-559
- (24) Hinman AT, Engle BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder: accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. Am Heart J 1962. 63 pp: 663 - 668.
- (25) Wever RA. Internal interactions within the human circadian system: the masking effect. Experientia 1985. 41. pp:332 - 342.

- (26) Weitzman ED (et al) .Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. J Clin Endocrinol Metab 1983. 56 pp: 352 - 358.
- (27) Grupos de trabajo en hipertensión. Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Madrid: Liga española para la lucha contra la hipertensión arterial, 1993.
- (28) Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades .J Am Coll Cardiol. 1998.31(3). pp:593-601.
- (29) Jensen-Urstad K (et al).Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. Acta Physiol Scand. 1997 ;160(3) pp:235-241.
- (30) Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Airaksinen KE, Huikuri HV. Determinants and interindividual variation of R-R interval dynamics in healthy middle-aged subjects. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280(3) pp:H1400-6.
- (31) Lonn EV ( et al) . Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994(90) pp:2056-69
- (32) Cabrera W.Fisiopatología, genética, medio ambiente e historia natural de la hipertensión arterial. Rev. Perú Cardiol. 1997;23 (3): 9-1
- (33) Galván L (et al) Efecto de la inhibición de la acción de la angiotensina sobre la respuesta al ortostatismo en pacientes con hipertensión arterial sistémica Rev Esp Cardiol 2002; 55 pp: 1137 - 1142
- (34) Verdecchia (et al). Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994 24 pp: 793-801
- (35) Botey A, Revert L. Hipertensión arterial. En: Farreras, Rozman (Eds) Tratado de medicina interna. Mosby-Doyma.Barcelona 1996.pp: 667-89
- (36) Benowitz NL. Antihipertensores. En: Katzung BG. Farmacología básica y clínica. Manual Moderno.México 2002 . pp: 181-209
- (37) Rezza (Eds). Vademécum farmaceutico IPE.Guanajuato 2002.pp :190-191,
- (38) Smolensky M.Cronobiología médica: conceptos y aplicaciones. Am Respir dis 1993.147, pp:S2-S19.

- (39) Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Holmer S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003 Oct;8(4) ,pp:296-301.
- (40) Hadtstein C, Wull E, Soergel M. Normative values for Circadian and Ultradian cardiovascular Rhythms in childhood. *Hypertension* 2004 .43 pp:547-554.
- (41) Kawamura H. (et al). Time series analysis of systolic blood pressure variation in thirty three Uygur centenarians in China. *Hypertens Res* 2003.26(8)pp:597-601.
- (42) Perez-Lloret S. (et al). Disruption of Ultradian and Circadian Rhythms of blood pressure in nondipper hypertensive patients. *Hypertension* 2004.44 pp:311-315.
- (43) Wuhl E (et al), Ultradian but not circadian blood pressure rhythms correlate with renal dysfunction in children with chronic renal failure. *Am Soc Nephrol.* 2005,16(3):746-54.
- (44) Anastos K, Charney P, Charon R.A, Cohen E, Jones C.Y, Marte C, Swiderski D.M, Wheat M.E, Williams S. Hypertension in women: what is really known? The Women's Caucus, Working Group on Women's Health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1991 .115(4) pp:287-293
- (45) Jones C.A, Nagpal S, Can J. An update: women, hypertension and therapeutic efficacy. *J Cardiol* 2001 .17(12) pp:1283-1289
- (46) Morganti A.J. Treating hypertension in women: open-ended questions and therapeutic options. *Hypertens Suppl* 2000.20(2)pp: .S44-46.
- (47) Klungel O.H, de Boer A, Paes A.H, Seidell J.C, Bakker A . Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension. *J Hypertens* 1998 .16(10),pp:1545-1553.
- (48) Kraft M, Marian RJ. Related articles, Chronobiology and chronotherapy in medicine. *Dis Mon* 1995. pp: 501-575.
- (49) Halber F (et al). Circadian system phase: an aspect of temporal morphology, procedures and illustrative examples. *Rhythmic research, Sth Int. Cong. Anat.* 1967.pp:20-48.
- (50) White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit* 4,1.pp: S17-23.

(51) Reinberg A. Concepts in Chronopharmacology. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1992. pp: 51-56.

(52) Lightman SL (et al). Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man. Clin Endocrinol. 1981. pp: 213-23.

(53) Wochenschr K. Diurnal profiles of plasma aldosterone, cortisol, renin, angiotensin and angiotensinases in normal. 1976. pp: 12-30