

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO "RUBÉN DARÍO".
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN
QUÍMICA FARMACÉUTICA



TÍTULO: EFICACIA DE LOSARTÁN EN PACIENTES HIPERTENSOS DE
45 - 65 AÑOS SEGÚN CICLO CIRCADIANO. PUESTO DE SALUD
SALOMÓN MORENO. DISTRITO V MANAGUA. AGOSTO - OCTUBRE
2015.

Autoras:

Bra. María Celene Sánchez Martínez
Bra. Raquel Gabriel Borda Estrada

Tutor:

Dr. Bismar Antonio Morales Martínez
Médico General

Managua, Abril 2016

DEDICATORIA

Tras un largo periodo de estudio, práctica y ardua pero importante labor dedico éste trabajo investigativo en primer lugar a:

Dios el creador de los cielos y la tierra por darme entendimiento y discernimiento para realizar todos mis proyectos, y por todas las bendiciones que a diario recibo para continuar adelante en el día a día; gracias a él he logrado culminar con éxito esta etapa de mi vida.

A todas las personas que de manera directa e indirecta aportaron su granito de arena y en especial: a mis padres por su apoyo incondicional que me brindan día a día en esta jornada educativa y por estar presentes en todos los momentos tan importantes de mi vida.

Bra. Raquel Borda

DEDICATORIA

Al todopoderoso nuestro Dios

Por haberme permitido llegar hasta este punto de mi vida porque todo lo que tengo, lo que puedo y lo que recibo es regalo que él me ha dado.

A mis padres

José Sánchez y Cenelia Martínez por todos los sacrificios que han hecho a lo largo de mi carrera su empeño y dedicación y por ayudarme a ser una persona mejor cada día.

A Rafael Baltodano

Porque siempre me has apoyado y porque siempre has hecho que tuviera confianza en mí misma.

Bra. María Celene Sánchez Martínez

AGRADECIMIENTOS

A Dios, indudablemente, por darme vida, salud y permitirme llegar hasta el día de hoy, entre tantas otras cosas.

Al Dr. Bismar Morales Martínez, que con dedicación y entusiasmo, se tomó la tarea de orientarnos en la realización de este estudio. Igualmente por su apoyo profesional, actitud positiva y acompañamiento a lo largo del cumplimiento de dicha tarea, que fueron indispensables para la realización de esta monografía.

A los pacientes participantes en el estudio por su cooperación y persistencia en el cumplimiento de las orientaciones recibidas.

A mis padres por su apoyo a lo largo de mi vida; por mostrarme el sentido de responsabilidad y cumplimiento del deber, cuyas enseñanzas me han servido en todo el caminar, tanto en mi vida personal como en mi carrera.

A mi buena amiga y maestra del Departamento de Informática de la UNAN-Managua, Lic. Karla Ivania López Laguna por sus consejos metodológicos a beneficio de este trabajo monográfico.

Al Lic. Félix López, profesor del Departamento de Química de la UNAN-Managua por sus consejos y orientaciones finales que fueron de mucha ayuda para la culminación de este trabajo monográfico.

Bra. Raquel Borda

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a DIOS por haberme regalado la vida, por ser mi fortaleza en momentos de dificultad, por ser mi luz en mi camino, por regalarme la capacidad física y el entendimiento para poder concluir mi carrera.

A mis Padres José Albino Sánchez Díaz y Eduarda Cenelia Martínez Estrada por los valores y el apoyo que me han brindado, su apoyo incondicional a lo largo de mi vida y por haberme dado la oportunidad de educarme.

A mis hermanos por ser parte de mi vida y seguro ejemplo de desarrollo profesional.

A Rafael Baltodano por ser parte significativa de mi vida, por su apoyo, comprensión y el haberme dado ánimos en momentos difíciles de la carrera.

A mis profesores quienes gracias a su dedicación, experiencia y orientación en el aula de clases, han sido parte esencial de mi formación.

A mi Tutor: Doctor Bismar Morales por toda la atención prestada, por su paciencia y colaboración. ¡Gracias!

Al Lic. Félix López, profesor del Departamento de Química de la UNAN-Managua por su ayuda brindada y por sus enseñanzas a lo largo de mi carrera.

Bra. María Celene Sánchez Martínez

OPINIÓN DEL TUTOR

Luego de meses de arduo trabajo en conjunto con las estudiantes Raquel Borda y María Celene Sánchez, tengo la seguridad y confianza de que este estudio será una base y punto de partida para posteriores investigaciones en relación al tema. Y a juicio de este médico reúne las condiciones necesarias para ser defendido como trabajo monográfico.

De la misma manera me satisface saber que estas jóvenes, cuentan con las herramientas necesarias: conocimiento, responsabilidad, dedicación, perseverancia y deseo de superación; para convertirse en las futuras profesionales que pronto serán.

Es para este humilde servidor un honor haber participado como tutor en este estudio y ser de ayuda en esta etapa tan crucial en la carrera de cualquier profesional. Les deseo mucho éxito.

Dr. Bismar Antonio Morales Martínez

RESUMEN

La hipertensión arterial es catalogada en la actualidad como la epidemia del siglo XXI. Hoy en día existe una amplia gama de antihipertensivos siendo Losartán el que constituye la primera elección para su tratamiento. Con el fin de conocer su eficacia tomando en cuenta aspectos cronobiológicos aplicados a ritmos circadianos se seleccionó por conveniencia mediante criterios de inclusión específicos, una muestra de 32 pacientes hipertensos que ya utilizaban Losartán ingresados en el programa de crónicos del Puesto de Salud Salomón Moreno Distrito V, Managua. Para el análisis se realizaron medidas o “tomas de presión” al inicio del estudio con finalidad de conocer individualmente el ciclo circadiano de los pacientes y en base a esto indicar un nuevo horario de administración del tratamiento, para posteriormente realizar tomas de presión finales. Los resultados permiten establecer que de acuerdo a la variabilidad circadiana de los pacientes se pueden brindar nuevos márgenes de eficacia así como optimizar e individualizar la terapéutica. La efectividad se demuestra tras 6 semanas de tratamiento temporalizado tomando en cuenta mecanismos reguladores de la presión arterial y la farmacocinética propia del medicamento, se logra una reducción significativa de las presiones arteriales en el 78.12 % de los casos de la muestra seleccionada.

Palabras claves: Hipertensión arterial, Losartán, Ciclo Circadiano.

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I ASPECTOS GENERALES

1.1 INTRODUCCION	1
1.2 OBJETIVOS.....	2
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.4 JUSTIFICACION.....	4
1.5 ANTECEDENTES.....	5

CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA

2.1 PRESION ARTERIAL	8
2.2 MECANISMO DE REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL	9
2.2.1 REGULACION A CORTO PLAZO	9
2.2.2 REGULACION A LARGO PLAZO	11
2.3 CLASIFICACION DE LA PRESION ARTERIAL	12
2.4 HIPERTENSION ARTERIAL.....	13
2.5 ETIOLOGIA	14
2.5.1 HIPERTENSION ESENCIAL	14
2.5.1.1 FACTORES HEREDITARIOS	14
2.5.1.2 FACTORES AMBIENTALES	14
2.5.2 HIPERTENSION SECUNDARIA	15
2.6 DIAGNOSTICO.....	15
2.7 MEDIDA DE LA PRESION ARTERIAL	16
2.8 CICLO CIRCADIANO	16
2.9 CICLO CIRCADIANO DE LA PRESION ARTERIAL	17
2.10 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HIPERTENSION	18
2.11 GENERALIDADES DE LA FAMILIA DE LOSARTAN (ARA II)	19
2.11.1 DESCRIPCION DE LOSARTAN.....	20
2.11.2 INDICACIONES	21
2.11.3 MECANISMO DE ACCION.....	21
2.11.4 FARMACOCINETICA.....	22
2.11.5 PRECAUCIONES.....	22
2.11.6 INTERACCIONES	23
2.11.7 POSOLOGIA	23

2.11.8 REACCIONES ADVERSAS	24
2.11.9 NIVEL DE USO	24
2.12 CRONOFARMACOLOGIA.....	25
2.13 CRONOFARMACOLOGIA ANTIHIPERTENSIVA.....	25
2.14 CRONOFARMACOLOGIA ANTIHIPERTENSIVA CON LOSARTAN	28
CAPITULO III HIPOTESIS	
3.1 HIPOTESIS.....	29
CAPITULO IV DISEÑO METODOLOGICO	
4.1 TIPO DE ESTUDIO.....	30
4.2 DESCRIPCION DEL AMBITO DE ESTUDIO	30
4.3 POBLACION Y MUESTRA	31
4.3.1 POBLACION.....	31
4.3.2 MUESTRA.....	31
4.3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION.....	32
4.3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION.....	32
4.4 VARIABLES.....	33
4.4.1 VARIABLES INDEPENDIENTES	33
4.4.2 VARIABLES DE PENDIENTES	33
4.4.3 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	34
4.5 MATERIALES Y METODOS.....	36
4.5.1 MATERIALES PARA RECOLECTAR INFORMACION	36
4.5.2 MATERIALES PARA PROCESAR INFORMACION	36
4.5.3 METODO A UTILIZAR SEGÚN EL TIPO DE ESTUDIO	36
4.5.3.1 METODO	36
CAPITULO V ORGANIZACIÓN Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS	
5.1 RESULTADOS	38
5.2 ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	41
CAPITULO VI CONCLUSIONES	
6.1 CONCLUSIONES	50
CAPITULO VII RECOMENDACIONES	
RECOMEDACIONES	51
BIBLIOGRAFIA.....	52

WEBGRAFIA 53

ANEXOS

CAPÍTULO I:

ASPECTOS GENERALES

1.1 INTRODUCCIÓN

La cronofarmacología es una reciente área de estudio, vinculada al uso de los medicamentos, que está modificando en forma sustancial algunas “verdades” que se daban por sentadas en la terapéutica farmacológica. Se basa en conceptos de la cronobiología, que estudia la interacción entre los procesos biológicos y los ritmos biológicos.

Precisamente, dentro de los ritmos biológicos se encuentran los ritmos circadianos; (etimológicamente del latín “circa” que significa alrededor, y “diano” día) siendo estos los más investigados dentro de lo que estudia la ciencia de la cronobiología. Dada la importancia de este mecanismo biológico es de interés clínico conocer cómo se modifica la eficacia de los tratamientos a medida que varían las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales en el ser humano.

La Hipertensión Arterial es un importante problema médico y de salud pública que altera el funcionamiento del sistema cardiovascular, el conocimiento del perfil circadiano de la presión arterial en los hipertensos nos permite introducir el concepto “tiempo” en la administración de los medicamentos antihipertensivos. A partir de estos conocimientos es posible diseñar nuevas estrategias terapéuticas que consideren el momento del día que represente un riesgo para la aparición de las complicaciones cardiovasculares para el paciente.

En el presente trabajo de investigación se analiza la eficacia del Losartán por medio de Auto Medición de la Presión Arterial (AMPA) y Monitorización de la presión en el consultorio a pacientes hipertensos en estadio I según su ciclo circadiano para así determinar la hora adecuada de administración de dicho medicamento. Con esto se pretende además de mejorar el control y regulación de la presión arterial en los pacientes en estudio, demostrar la importancia de tomar en cuenta el ciclo circadiano de los pacientes hipertensos al prescribir el tratamiento.

1.2 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar eficacia de Losartán en pacientes hipertensos de 45 - 65 años según ciclo circadiano. Puesto de Salud Salomón Moreno. Distrito V Managua. Agosto - Octubre 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar la población en estudio según sus condiciones biológicas (Edad, Sexo, Índice de Masa Corporal).
2. Realizar tomas de presión arterial a la muestra seleccionada que ya utiliza Losartán como antihipertensivo, para determinar la hora del día en que presenta las mayores cifras de presión arterial.
3. Especificar cuál es el horario adecuado para la administración del Losartán según ciclo circadiano.
4. Realizar tomas de presión posterior a la intervención y Comparar con las cifras tensionales previas para determinar existencia de variación.
5. Evaluar la regulación de la presión arterial en pacientes hipertensos al administrar Losartán según ciclo circadiano.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial (HTA) se trata de una enfermedad que afecta a más del 20 por ciento de los adultos entre 40 y 65 años y casi al 50 por ciento de las personas de más de 65 años. Al tratarse de un mal silencioso es importante que antes de catalogar a un sujeto como hipertenso se tenga la certeza que la medida de la tensión arterial es adecuada.

Para los pacientes hipertensos es fundamental la prescripción de un tratamiento adecuado y eficaz tomando en cuenta la individualización para la elección del fármaco antihipertensivo, y de esta forma evitar los factores de riesgo que conlleva padecer esta enfermedad.

Por consiguiente, se considera que el tema que se presenta es de relevancia ya que se pretende abordar desde otra perspectiva el tratamiento antihipertensivo (con Losartán) teniendo como base la cronofarmacología, demostrando que la respuesta al fármaco varía en función de los ciclos fisiológicos de cada individuo.

Cabe señalar que a pesar de numerosos estudios realizados sobre la eficacia terapéutica del Losartán y demás antihipertensivos, las posibles modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en relación a la hora de administración, ha sido un aspecto poco investigado. Por lo anterior expuesto se plantea la siguiente interrogante:

¿Varía la eficacia de Losartán en pacientes hipertensos según su ciclo circadiano?

1.4 JUSTIFICACIÓN

Conocer y tomar en cuenta los ciclos biológicos de los pacientes al prescribir un tratamiento es un hecho importante para lograr los efectos deseados de un medicamento, sin embargo en la práctica médica aún no se toma en cuenta.

Para contribuir a nuevos conocimientos farmacológicos, se debe tomar en cuenta las posibles modificaciones del efecto terapéutico influido por el ciclo circadiano de los pacientes, ya que se ha descubierto que está directamente relacionado con la eficacia de los tratamientos en las distintas patologías.

En la presente investigación se ha elegido una enfermedad de común padecimiento y de importancia en salud pública, la hipertensión arterial, ya que esta patología en la actualidad tiene una alta tasa de morbilidad y mortalidad, sobre todo en personas de edad avanzada.

La investigación pretende evaluar en pacientes hipertensos la administración de un fármaco antihipertensivo representativo del grupo de los ARA II (antagonistas de los receptores de angiotensina II) Losartán en dosis de 100 mg, las posibles modificaciones de su efecto farmacológico en base al ciclo circadiano.

Este estudio contribuirá a través de una prescripción temporalizada determinar si Losartán de 100 mg resulta más eficaz de acuerdo aspectos cronofarmacológicos y cronobiológicos propios del individuo y aspectos farmacocinéticos propios del medicamento.

1.5 ANTECEDENTES

- ✚ M. L. Lafuente, A. Cabal y F. López, (2015). Administración temporalizada de fármacos antihipertensivos Primeros pasos desde una consulta rural de Atención Primaria. Centro de Salud de Cabañaquinta. Cabañaquinta. Aller. Asturias. España.

Se realizó un estudio observacional longitudinal y prospectivo. Se realizó con el fin de analizar el perfil circadiano de pacientes hipertensos, cambios en la hora de administración de fármacos en los non dipper, sin modificar las dosis ni cambiar los fármacos, para valorar el impacto de esta medida.

Dicho estudio permitió valorar que:

Del total de 121 pacientes, 43 presentaron un patrón nocturno de la presión arterial no reductor. A todos estos se les modificó el horario de administración de su tratamiento habitual y, en casos de politerapia, de uno de los fármacos. Pasados 3 meses se iniciaron las reevaluaciones mediante una nueva Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA). De estos 43 pacientes, el 60% cambió a Dipper.

- ✚ Dra. Ana Cecilia Matos Novoa; Dr. Juan José Ríos Mauricio, (2009). efectividad de losartán comparado con Enalapril administrados durante tres meses en la reducción del índice de performance miocárdico de pacientes hipertensos. Revista Peruana de Cardiología.

Este Estudio experimental, comparativo, pre y post-test, aleatorio y simple ciego se realizó con el objetivo Comparar la efectividad de losartán y Enalapril en la reducción del índice de performance miocárdico (IPM) de pacientes hipertensos.

Dicho estudio permitió valorar que:

Tanto Losartán como Enalapril administrados durante tres meses reducen significativamente el IPM (índice de performance miocárdico), aunque Losartán fue más efectivo que enalapril, la diferencia no fue significativa.

- ✚ Nidia Pérez V, Luis Álvarez T, Beatriz Fernández B, Walter Félix P, Sandra Prado L. (2008). Comparación de eficacia terapéutica de Irbesartán/Hidroclorotiazida vs losartán/Hidroclorotiazida para el control de presión arterial en los pacientes hipertensos en Mineral de Pozos, San Luis de la Paz, Guanajuato. Centro de Salud de Mineral de Pozos, Secretaría de Salud de San Luis de la Paz. Guanajuato.

Se realizó estudio clínico experimental terapéutico doble ciego, aleatorio, controlado, de tres meses, realizado en el Centro de Salud de Mineral de Pozos. Con el objetivo de Comparar la eficacia antihipertensiva de dos fármacos ARA II en combinación con HCTZ de administración de dosis única para el control de pacientes hipertensos.

Dicho estudio permitió valorar que:

Los dos medicamentos antagonistas de los receptores de angiotensina fueron igualmente eficaces para reducir la presión arterial.

- ✚ Baguet JP, Legallicier B, Auquier P y Robitail S. (2007) Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. Clinical Drug Investigation.

Se Realizó estudios aleatorizados a doble ciego en los que estas drogas se utilizaban como monoterapia. Con el fin de comparar la eficacia de diversas drogas antihipertensivas empleadas en estudios clínicos con un enfoque metanalítico.

Dicho estudio permitió valorar que:

El hallazgo más importante de este estudio fue que en un período de 2 a 3 meses, el promedio ponderado para las reducciones de la PAS (Presión Arterial Sistólica) fue más significativo con el uso de diuréticos; en especial con indapamida de LP en dosis de 1.5 mg/día (media para las variaciones de los valores iniciales -22.2 mm Hg), de modo que esta droga fue la más eficaz para disminuir la PAS. Cabe destacar que la reducción de la PAS es un aspecto importante para la prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes con hipertensión.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial (PA) representa la tensión de la sangre en su trayectoria a través del sistema arterial; Cuando el corazón se contrae e impulsa la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia el cuerpo, la presión surgida se transmite a la aorta y a continuación a las siguientes arterias y arteriolas.

La presión que se genera de esta forma recibe el nombre de presión arterial sistólica; la fase de contracción cardiaca se conoce como sístole. Tras la sístole el corazón vuelve relajarse y la presión en los vasos sanguíneos disminuye. La relajación cardiaca es la presión arterial diastólica. *(Rojas, 2004).*

La presión arterial se mide en milímetros de mercurio (mm Hg), los valores se expresan en fracciones: la presión sistólica sobre la presión diastólica. Según la OMS las cifras óptimas de presión arterial son 120 para la sistólica y 80 para la diastólica (120/80).

De todo lo anterior podemos resumir lo siguiente:

La presión arterial representa la tensión de la sangre en su trayectoria a través del sistema arterial. Alcanza su nivel máximo (presión sistólica) cuando la sangre se eyecta del corazón durante la sístole y su nivel mínimo (presión diastólica) cuando el corazón se relaja durante la diástole. (Rojas, 2004).

La presión arterial depende de múltiples factores dentro de los cuales los más importantes son el volumen minuto cardiaco (volumen sistólico por frecuencia cardíaca) y de la resistencia que se opone a la sangre a medida que atraviesa los vasos periféricos (resistencia vascular periférica). *(William F. Ganong, 2008)*

2.2 MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los mecanismos que se ponen en marcha para regular la presión arterial dependen de que se necesite una adaptación en el corto o el largo plazo.

2.2.1 REGULACIÓN EN EL CORTO PLAZO

Los mecanismos de regulación de la presión arterial en el corto plazo, que se producen en un lapso de minutos u horas, tienen el objetivo de corregir desequilibrios temporarios, como los requeridos durante el ejercicio físico y cuando se modifica la posición del cuerpo.

Estos mecanismos también son responsables del mantenimiento de la presión arterial en niveles que permiten la supervivencia durante acontecimientos que pueden ser fatales y dependen de procesos neurológicos y hormonales, de éstos, los más rápidos son los neurológicos (**Ver Anexo 13**).

- **Mecanismos neurológicos**

Los centros de control neurológico que regulan la presión arterial se localizan en la formación reticular, que se ubica en la parte inferior de la protuberancia y el bulbo raquídeo del tronco encefálico, donde se produce la integración y la modulación de las respuestas del sistema nervioso autónomo (SNA).

- **Mecanismos humorales.**

Varias hormonas y mecanismos humorales contribuyen a la regulación de la presión arterial, por ejemplo, el mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona y la vasopresina. Otros compuestos humorales, como la adrenalina, que es un neurotransmisor simpático secretado por la glándula suprarrenal, ejercen sus efectos en forma directa mediante el aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas y del tono vascular.

El mecanismo de renina-angiotensina-aldosterona cumple una función esencial en la regulación de la presión arterial. La renina es una enzima sintetizada, almacenada y

secretada por el riñón en respuesta al aumento de la actividad del sistema nervioso simpático o la disminución de la presión arterial, el volumen del líquido extracelular o la concentración extracelular de sodio.

La mayor parte de la renina secretada abandona el riñón para ingresar en la corriente sanguínea, donde cumple funciones enzimáticas que convierten el *angiotensinógeno* (proteína plasmática circulante inactiva) en angiotensina. Esta última llega a los vasos sanguíneos pequeños del pulmón, donde se transforma en angiotensina II por la acción de la enzima convertidora de angiotensina presente en el endotelio de los vasos pulmonares.

Aunque la angiotensina II tiene una vida media de varios minutos, la renina permanece en la circulación durante 30 minutos a 1 hora, y mantiene la producción de angiotensina II en este periodo. *(Gilman & Goodman , 2008) (ver anexo 14)*.

La angiotensina II regula la presión arterial tanto en el corto como en el largo plazo. Esta sustancia es un vasoconstrictor potente, en particular de las arteriolas y en menor medida de las venas. La respuesta vasoconstrictora produce un incremento de la resistencia vascular periférica (y de la presión arterial), y contribuye a la regulación de la presión arterial en el corto plazo.

Un segundo papel importante de la angiotensina II, que es la estimulación de la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal, colabora con la regulación de la presión arterial en el largo plazo, mediante el incremento de la retención renal de agua y sodio. Además, esta sustancia actúa sobre el riñón en forma directa para reducir la eliminación de sal y agua.

El lóbulo posterior de la hipófisis secreta vasopresina, también denominada hormona antidiurética (ADH), en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo y la presión arterial, al aumento de la osmolalidad de los líquidos corporales y otros estímulos. Esta hormona ejerce un efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos sanguíneos, en particular los pertenecientes a la circulación esplácnica que irrigan las vísceras abdominales.

No obstante, los aumentos de la concentración de vasopresina durante períodos prolongados no pueden mantener la expansión del volumen o la hipertensión, y la vasopresina no aumenta la hipertensión producida por las hormonas que retienen sodio u otras sustancias vasoconstrictoras. Se sugirió que la vasopresina cumple un papel permisivo en la hipertensión a causa de su propiedad de retener líquidos o como neurotransmisor para modificar la función del SNA. (Porth, 2009)

2.2.2 REGULACIÓN A LARGO PLAZO

Los mecanismos que actúan en el largo plazo controlan la adaptación diaria, semanal y mensual de la presión arterial. Aunque los mecanismos neurológicos y hormonales comprometidos en la regulación de la presión arterial en el corto plazo funcionan con rapidez, son incapaces de mantener su efectividad durante mucho tiempo. En cambio, la regulación de la presión arterial en el largo plazo se produce en primer término en los riñones mediante su función en la regulación del volumen del líquido extracelular (Ver Anexo 13).

- **Mecanismo renal**

La observación de que los antihipertensivos producen sus efectos reductores de la presión arterial por el incremento de la eliminación de agua y sodio avala la función que cumplen los riñones en la regulación de la presión arterial.

Cuando el cuerpo contiene una cantidad excesiva de líquido extracelular la presión arterial aumenta, así como la velocidad de excreción renal de agua (o sea, *diuresis por presión*) y sodio (esto es, *natriuresis por presión*), Por ende, hay dos maneras de aumentar la presión arterial con este modelo:

Mediante la modificación de la eliminación de sal y agua hasta que sea adecuado para un nivel de presión mayor, y por el cambio del volumen del líquido extracelular hasta lograr el necesario para producir la diuresis y la natriuresis.

La función del riñón en la regulación de la presión arterial en el largo plazo puede recibir influencias de numerosos factores. Cuando se producen cambios similares en los controles neurológico y humoral de la función renal se puede modificar la curva

de diuresis-natriuresis hacia un nivel que represente mayor cantidad de líquido o presión, que en consecuencia aumentará la presión arterial.

- **Volumen de líquido extracelular.**

El volumen de líquido extracelular regula la presión arterial de varias maneras. Una de ellas es un efecto directo sobre el volumen minuto cardíaco y otra es indirecta y se produce por la autorregulación del flujo sanguíneo y su efecto sobre la resistencia vascular periférica. Los mecanismos autorreguladores sirven para distribuir el flujo sanguíneo hacia los diversos tejidos del organismo de acuerdo con sus necesidades metabólicas.

Cuando el flujo sanguíneo que se dirige a un lecho tisular específico es excesivo, los vasos sanguíneos locales se contraen, y si el flujo de una región es deficiente, se dilatan. Cuando el volumen sanguíneo y el volumen minuto cardíaco aumentan, todos los tejidos del cuerpo se exponen al mismo incremento del flujo. Esto produce una constricción generalizada de las arteriolas y un aumento de la resistencia vascular periférica (y de la presión arterial) (*Porth, 2009*)

2.3 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

En la mayor parte de los hipertensos la causa se desconoce, pero se ha progresado bastante en el estudio de su patogenia.

Por lo general la hipertensión se clasifica en primaria y secundaria. La primera, que suele denominarse *hipertensión esencial*, es la elevación crónica de la presión arterial sin signos de otras enfermedades. En la hipertensión secundaria el aumento de la presión arterial se debe a otras enfermedades, como una nefropatía. La hipertensión maligna, como el nombre lo indica, es una forma con evolución más rápida.

En la hipertensión sistólica, frecuente acompañante del envejecimiento, el principal mecanismo es la reducción de la elasticidad arterial. Esta reducción específicamente aumenta la resistencia vascular sistémica (RVS) y así incrementa la presión arterial. *(William F. Ganong, 2008)*

Más detalladamente, el JNC (Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial) en su último reporte clasificó la Presión Arterial del adulto según cifras arteriales específicas, en: Normal, pre hipertensión, Hipertensión estadio 1 e Hipertensión estadio 2. *(Sociedad Española de Cardiología, 2003)*. (Ver Anexo 15)

2.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La elevación de la presión arterial, es lo que se conoce como hipertensión arterial (HTA), la cual puede ser peligrosa a extremos de comprometer la vida cuando es de instalación brusca y rápida (no da tiempo para la generación de procesos adaptativos) que puede generar daños irreparables y mortales en los mismos órganos mencionados. *(Gilman & Goodman, 2008)*

Entre los factores que participan en la génesis de la hipertensión arterial destacan:

- a) **Contractibilidad miocárdica.** El aumento de la actividad del sistema autónomo simpático es el principal contribuyente del aumento de la contractibilidad cardíaca.
- b) **Volumen circulante.** Puede deberse a redistribución o aumento de la volemia. El primer mecanismo se produce por aumento del retorno venoso secundario a vasoconstricción venosa mediada por el sistema simpático.
- c) **Aumento de la resistencia vascular periférica.** Se produce por dos mecanismos. El primero es por aumento del tono arterial, elevando la resistencia vascular, y el segundo por la disminución de la elasticidad arterial,

lo cual impide la acomodación de la volemia en el territorio arterial. (*William F. Ganong*)

2.5 ETIOLOGÍA

En el 85-95% de los casos, la etiología de la HTA es desconocida, por lo que se le ha denominado *HTA esencial o primaria*, con una fuerte influencia hereditaria. En el 5-15% restante, existe una causa directamente y potencialmente curable, que se denomina HTA secundaria. (*Porth, 2009*)

2.5.1 HIPERTENSIÓN ESENCIAL

Constituye la gran mayoría de los casos (85-90%). Aunque casi se desconocen las causas de la hipertensión esencial se implican varios factores de riesgo en su desarrollo, tales como son los factores hereditarios y ambientales. (*Porth, 2009*)

2.5.1.1 FACTORES HEREDITARIOS

- Antecedentes Familiares:
- Cambios de la presión arterial relacionados con la edad.
- Etnia.
- Resistencia a la insulina y anomalías metabólicas. (*Porth, 2009*).

2.5.1.2 FACTORES AMBIENTALES

- Dieta con Contenido Elevado de Sal.
- Obesidad.
- Consumo Excesivo de Alcohol.
- Consumo de Potasio, Calcio y Magnesio con la Dieta.
- Niveles de Calcio y Magnesio.
- Anticonceptivos Orales.
- Estrés. (*Porth, 2009*).

2.5.2 HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Las causas mencionadas en orden de frecuencia, son:

- Nefropatías Agudas o Crónicas.
- Hipertensión Renovascular.
- Coartación Aórtica.
- Hiperaldosteronismo Primario.
- Síndrome de Cushing por Exceso de Glucocorticoides. (*Porth, 2009*).

2.6 DIAGNÓSTICO

Se diagnostica hipertensión cuando se obtiene en una serie de tres lecturas con al menos una semana de intervalo entre las mismas una presión sistólica de 140 mmHg o más y una presión diastólica de 90 mmHg o más (*Porth, 2009*). El diagnóstico de HTA no debe de establecerse a la ligera, ya que ello lleva consigo repercusiones psicológicas, socioeconómicas y, en muchos casos, la necesidad de tratamiento farmacológico de por vida.

Tradicionalmente la medición de la presión arterial ha sido realizada en el consultorio u hospital por un médico o enfermera. A estos métodos deben agregarse la incorporación de otros procedimientos, cada vez más generalizados, tales como la Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial de 24 horas (MAPA) y la Automedida Domiciliaria de la Presión Arterial (AMPA); en este sentido, cabe indicar que de las dos antes mencionadas la segunda será la utilizada para objeto del presente estudio. (*Informe Hipertensión pf74*).

En los últimos años se ha demostrado que los valores obtenidos en el consultorio sobre la verdadera presión arterial del paciente pueden ser inadecuados y/o incompletos. Por esto se ha comenzado a suplementar las mediciones del consultorio con mediciones fuera del mismo, por el paciente o un familiar en su casa, en la farmacia o con un monitor de presión de 24 horas, este último método es

considerado, el mejor para predecir el riesgo cardiovascular, es más caro y no está disponible para todos los pacientes. *(Porth, 2009)*.

2.7 MEDIDA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La medición de la presión arterial se puede efectuar de modo convencional en la consulta por un médico, personal de enfermería o auxiliar entrenado, conociéndose que las lecturas obtenidas por el médico son más elevadas que las efectuadas por enfermería. Ello constituye la base para el diagnóstico y seguimiento de la HTA.

La toma de la presión arterial en el domicilio es útil permitiendo múltiples lecturas de la misma en distintos momentos del día, salvando de esta manera limitaciones de la toma de la presión en el consultorio **(Ver Anexo 16)**. En cada visita hay que tomar al menos dos lecturas, separadas de uno a dos minutos, para garantizar el restablecimiento del flujo sanguíneo normal. Si entre ambas existe una diferencia de 5 mmHg o mayor, realizar lecturas adicionales. . *(Informe Hipertensión pf74)*.

2.8 CICLO CIRCADIANO

Los ritmos circadianos (RC) son ritmos biológicos intrínsecos de carácter periódico que se manifiestan con un intervalo de 24 horas. **(Ver Anexo 17)**

La Cronobiología, que estudia estos ritmos en las funciones corporales, es una ciencia joven. Recién a mediados del siglo XX comenzaron a formalizarse los conceptos del estudio del cuándo ocurren las cosas. Se comprobó lo que todas las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales son periódicas *(Golobek, 2010)*.

El estudio de los ritmos biológicos también explora problemas prácticos tales como los efectos del horario de verano, la variabilidad en análisis clínicos, problemas asociados al sueño, dosificación de efectos, etc. *(Castellanos M., 2007)*

En farmacología clínica es habitual considerar que los parámetros farmacocinéticos no están influidos por el momento del día de la administración del fármaco. A la hora

de seleccionar los fármacos, también es habitual considerar que en la relación concentraciones-tiempo, el objetivo es “cuanto más uniformes, mejor”. No obstante, existen pruebas convincentes de que este paradigma no puede seguir sosteniéndose. *(Pol, 2005)*

Se han descrito ritmos circadianos para la frecuencia cardíaca, temperatura corporal, presión arterial, flujo sanguíneo, volumen sistólico, resistencia periférica, parámetros de los registros electrocardiográficos, concentraciones plasmáticas de hormonas, neurotransmisores y segundos mensajeros (ej: cortisol, melatonina, insulina, prolactina, hormona natriurética auricular y noradrenalina).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, la viscosidad, agregabilidad y actividad fibrinolítica sanguínea, y todas las funciones del organismo varían según la hora del día. Las catecolaminas en sangre tienen su acrofase entre las 5 y 7 AM, cuando predomina el tono ergotrófico o simpatoadrenal; la viscosidad de la sangre así como la agregabilidad plaquetaria son mayores en la mañana. La hormona del crecimiento y la melatonina predominan en la noche *(Tamosiunas G., 2010)*.

2.9 CICLO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Durante las primeras horas del día predominan los episodios cardiovasculares. Además, también se observa un aumento rápido de la PA, un incremento rápido del tono simpático y de las concentraciones de las hormonas presoras y los mayores valores de resistencia periférica, por consiguiente, parece ser que las primeras horas de la mañana constituyen el momento de mayor riesgo cardiovascular *(Pol, 2005)*.

La variación circadiana de la PA se caracteriza por una marcada elevación de la PA durante el ciclo de actividad y su descenso durante el ciclo de descanso. Esta variación circadiana no sólo depende del ciclo de actividad y descanso y otros factores extrínsecos (temperatura, humedad, ingesta, etc), sino también de variaciones rítmicas circadianas claramente documentadas relativas al sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, al sistema renina-angiotensina-aldosterona, para la función renal, y para distintos péptidos vasoactivos.

Sin embargo, bajo ciertas condiciones fisiopatológicas, este descenso nocturno se reduce o incluso se invierte hasta producirse una elevación nocturna de la PA. Una forma ya habitual de clasificar a los pacientes, en función del descenso nocturno de la PA, es clasificarlos en dippers (las cifras de PA nocturnas descienden $\geq 10\%$ respecto a la media diurna) y no-dippers (desciende menos del 10%).

Cuando la media diurna de la PA es equivalente entre dippers y no dippers, la carga de PA sobre la pared arterial es mayor en los pacientes no dippers que en los dippers. Por ello, en los pacientes hipertensos no-dippers se aceleraría la aparición de daño en órganos diana y de complicaciones cardiovasculares.

Otro aspecto importante de la variación circadiana de la PA es la relación existente entre un descenso excesivo de la PA durante el ciclo de descanso y el daño orgánico derivado de la HTA. En este sentido, los pacientes con un descenso nocturno de más del 20% de la media diurna de la PA han sido definidos como “dippers extremos”. Algunos autores han encontrado que estos pacientes se caracterizan por una incidencia de lesiones cerebrovasculares y de ataque al corazón significativamente mayor que los dippers y similar a la de los no-dippers. *(Pol, 2005)*

2.10 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN

Los antihipertensores pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción. Puesto que la presión arterial es el producto del gasto cardiaco y resistencia vascular periférica, puede disminuirse mediante los efectos de fármacos sobre la resistencia periférica, o el gasto cardiaco, o ambos *(Gilman & Goodman , 2008)*

Los medicamentos disminuyen el gasto cardiaco al inhibir la contractilidad miocárdica o reducir la presión de llenado ventricular. Los fármacos reducen la resistencia periférica al actuar sobre el musculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia, o al interferir con la actividad de los sistemas que producen constricción de los vasos de resistencia *(Gilman & Goodman , 2008)*

A continuación se mencionan los principales grupos farmacológicos utilizados para la reducción de la presión arterial. (*Curso de Farmacología Clínica Aplicada, 2008*) (Ver Anexo 18).

- Diuréticos.
- Bloqueadores Alfa y Beta.
- Bloqueadores de los Canales de Calcio.
- Vasodilatadores.
- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)
- Antagonista de los Receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (ARA II)

2.11 GENERALIDADES DE LA FAMILIA DEL LOSARTÁN (ARA II)

La importancia de la angiotensina II en la regulación de la función cardiovascular ha conducido a la síntesis de antagonistas no péptidos de receptores de la angiotensina II para uso clínico. Al evitar los efectos de la última, estos medicamentos relajan al músculo liso y así favorecen la vasodilatación, incrementan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático y disminuyen la hipertrofia celular.

En teoría los receptores de angiotensina II también superan algunas de las desventajas de los IECA, que no solo evitan la conversión de angiotensina I en angiotensina II, sino también la desintegración (mediada por enzima convertidora de angiotensina) de la bradicinina y la sustancia P (*Gilman & Goodman , 2008*); las vías de síntesis del sistema renina-angiotensina se inicia con la acción de la renina sobre el angiotensinógeno.

El angiotensinógeno es una α_2 globulina de origen hepático sobre la que actúa la renina generando un decapeptido inactivo I. A su vez, la angiotensina I es el sustrato de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que da lugar a la angiotensina II principal efector del sistema. (*Velazquez, 2011*)

Receptores de la angiotensina II

La angiotensina II ejerce sus acciones a través de su unión a receptores específicos (Ver Anexo 19) se han descrito varios tipos de receptores para la angiotensina II, pero los mejor conocidos son los AT1 y los AT2, los receptores AT1 se localizan principalmente en los vasos, el riñón, el corazón, el cerebro, el útero, los adipocitos, el ovario, el bazo y el pulmón. (Velazquez, 2011)

Los antagonistas de los receptores AT1 interactúan con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor, previniendo la unión del agonista. Asimismo, existe un mecanismo que es el que da lugar a la desensibilización de las células diana, consistente en la «interiorización» de los receptores. La unión de los antagonistas a estos receptores previene este mecanismo, de tal manera que su administración continuada no conlleva la pérdida de sus efectos.

Los antagonistas clínicamente útiles son de carácter no peptídico ya que a diferencia de los peptídicos (p. ej., la saralasin) poseen una biodisponibilidad oral aceptable y una duración de acción mantenida. Se emplea ya el losartán y están en fase de estudio otros como valsartán, irbesartán, eprosartán, candesartán y telmisartán. (Flores, 2000)

La absorción oral de la mayoría de los antagonistas AT1 es aceptable, con un $t_{máx}$ entre 1 y 4 horas. Circulan por el torrente sanguíneo unidos en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, albúmina especialmente. (Flores, 2000)

2.11.1 DESCRIPCIÓN DEL LOSARTÁN

Es el primero del grupo de los antihipertensivos ARA II. Se puede utilizar solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (Vademecum, 2014). El Losartán, el compuesto más estudiado, se metaboliza principalmente en el hígado, mediante reacciones oxidativas y de glucuronoconjugación.

A pesar de la mayor especificidad de los antagonistas AT1 sobre el sistema renina-angiotensina que la presentada por los IECA, no se ha descrito la producción de tos, atribuida al aumento de bradicinina provocado por éstos. Por la misma razón, pueden administrarse a pacientes que hayan respondido con angioedema a la administración de IECA. Sin embargo, el Losartán y afines comparten con los IECA los efectos adversos que dependen de la disminución en la actividad angiotensina II. Al igual que ellos, están contraindicados durante el embarazo. *(Flores, 2000)*

2.11.2 INDICACIONES

Según el Formulario Nacional de Medicamentos 2014 se prescribe Losartán cuando está indicado un IECA y este no se tolera, en caso de:

- Hipertensión.
- Insuficiencia cardíaca.
- Nefropatía en la Diabetes Mellitus tipo 2.

2.11.3 MECANISMO DE ACCIÓN

El Losartán bloquea las acciones fisiológicas de la angiotensina II, incluyendo la vasoconstricción y el proceso de secreción de aldosterona, antagonizando o bloqueando su receptor llamado AT1 (receptor tipo 1 de la angiotensina) en múltiples tejidos, incluyendo el musculo liso de los vasos sanguíneos y la glándula adrenal *(Vademecum, 2014)* (Ver Anexo 19). Como consecuencia quedan en cierta medida inhibidas las señales intracelulares. *(Velazquez, 2011)*

De forma más sencilla:

Bloquea la unión de la angiotensina II a sus receptores y en consecuencia reducen la resistencia vascular periférica y la presión arterial y tienden a reducir la masa ventricular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda.

Se administra por vía oral y se elimina por metabolismo hepático, con una semivida de eliminación relativamente corta, lo que no impide que su efecto terapéutico se mantenga durante 24 horas porque su principal metabolito es activo, con una semivida terminal de unas 2 horas y de 6-9 horas, respectivamente. En general, Tanto la excreción biliar 58% como la urinaria 35% contribuyen a la eliminación de losartán y de sus metabolito. *(Unifarm, 2009)*

2.11.4 FARMACOCINÉTICA

El Losartán se absorbe muy bien por el tracto digestivo, pero experimenta un importante metabolismo de primer paso hepático formando metabolitos activos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas. Losartán muestra biodisponibilidad oral de alrededor de 33% y se absorbe con rapidez (concentraciones plasmáticas máximas en una hora y 3 a 4 horas para su metabolito activo). El Losartán en sí constituye un potente antagonista competitivo de los receptores AT1; pero, tiene vida media breve (unas dos horas). *(Gilman & Goodman , 2008)*

La eficacia de un régimen de dosificación de una vez al día se explica por el hecho de que alrededor de 14% de una dosis oral de Losartán en seres humanos se convierte en un metabolito del ácido 5-carboxílico, denominado EXP-3174, antagonista no competitivo de los receptores AT1, 10 a 40 veces más potente que el Losartán, y tiene vida media mucho más prolongada (seis a nueve horas) que dicho medicamento. *(Gilman & Goodman , 2008)*.

La excreción es por medio de la bilis y el riñón.

2.11.5 PRECAUCIONES

Usar con cuidado en caso de:

- Estenosis de la arteria renal, de la válvula aortica o mitral.
- Cardiomiopatía hipertrófica.

- Insuficiencia cardíaca grave.
- Monitorear los niveles plasmáticos de potasio en ancianos con insuficiencia renal grave (iniciar con dosis bajas).
- Insuficiencia hepática leve a moderada, considerar reducción de dosis. En la grave, evitar.
- Las personas afrocaribeñas (sobre todo las que tienen VIH) pueden responder no adecuadamente a este medicamento.
- En el embarazo evitar en lo posible (categoría C de la FDA, en el primer trimestre y D en el segundo y tercer trimestre).
- En la lactancia no debe usarse. (*Salud, 2014*)

2.11.6 INTERACCIONES

- Incrementan su riesgo de hiperpotasemia: trimetropim, ciclosporinas, antagonistas de la aldosterona, IECAs, diuréticos ahorradores de potasio y sales de potasio.
- Aumentan su efecto hipotensor: antipsicóticos, ansiolíticos e hipnóticos y el alcohol.
- Reducen su efecto hipotensor los corticoides, los estrógenos, la rifampicina y los AINE (además los AINE aumentan su riesgo de daño renal).
- El Losartán reduce la excreción de litio. (*Salud, 2014*)

2.11.7 POSOLOGÍA

- Insuficiencia Cardíaca Crónica: Dosis inicial: 12.5 mg id. Aumentar semanal hasta un máximo de 150 mg id si se tolera.
- HTA y nefropatías diabéticas en DM tipo 2: dosis inicial: 50 mg al día. (en caso de depleción del volumen intravascular; 25 mg/ d). aumentar si es necesario después de varias semanas hasta 100 mg/d en ancianos mayores 75 años inicialmente 25 mg/d. (*Salud, 2014*)

2.11.8 REACCIONES ADVERSAS

- Habitualmente leves: puede dar hipotensión sintomática incluyendo mareos, especialmente en pacientes con depleción del volumen intravascular (por ejemplo los que tomaban altas dosis de diuréticos).
- A veces hiperpotasemia, vértigo.
- Con menor frecuencia trastornos gastrointestinales, angina de pecho, palpitaciones, edema, disnea, dolor de cabeza, trastorno del sueño, malestar, urticaria, prurito, rash.
- Rara vez: hepatitis, fibrilación auricular, accidentes cerebro vasculares, síncope, parestesia, pancreatitis, anafilaxia, tos, depresión, disminución eréctil (no hay evidencia que sea menos frecuente que con enalapril), anemia, trombocitopenia, hiponatremia, artralgia, mialgia, insuficiencia renal, rabdomiolisis, tinnitus, fotosensibilidad y vasculitis (incluyendo purpura de schonleinhoenoch). (*Salud, 2014*)

2.11.9 NIVELES DE USO

- Hospital
- Centro de salud

2.12 CRONOFARMACOLOGÍA.

La Cronofarmacología es la rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos (*Tamosiunas G., 2010*)

Con fundamento en los diferentes aspectos cronobiológicos, se puede afirmar que si las diferentes funciones bioquímicas, metabólicas, fisiológicas y conductuales están variando rítmicamente en función del tiempo, se deduce que el organismo es una entidad diferente en las distintas fases de un determinado ciclo, por lo que no debe sorprender el hecho de que si a un individuo se le administra un fármaco en una hora determinada, la respuesta puede ser diferente de aquella que produce el mismo fármaco, al mismo nivel de dosis, administrado a otra hora del día o época del año (*Campos A., 2008*)

2.13 CRONOFARMACOLOGÍA ANTIHIPERTENSIVA

A continuación se exponen evidencias disponibles hasta el momento, sobre cronoterapia antihipertensiva, analizando de forma sintética investigaciones realizadas con los distintos tipos de fármacos antihipertensivos: IECAS, BCC, β -bloqueantes, ARA-II y α -bloqueantes.

Los efectos de dosificación matutina frente a la vespertina de IECA se han abordado en varios estudios cruzados con pacientes hipertensos. Los resultados indican que, en contraste con la administración por la mañana, la utilización de benacepril, enalapril, quinapril y perindopril por la tarde produce una mayor reducción de la PA nocturna, con la consiguiente modificación del perfil de variación de PA a lo largo de las 24 horas.

En el estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron ramipril a la hora de acostarse. Los resultados de un pequeño subestudio con pacientes evaluados mediante MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) mostraron una marcada reducción en la PA

durante las horas de descanso nocturno, con la consiguiente reducción en la prevalencia de pacientes *no Dipper* tras la administración nocturna de ramipril.

Debido a la escasa influencia del tratamiento sobre las medidas clínicas convencionales de PA, los autores concluyeron que la reducción significativa en morbimortalidad cardiovascular demostrada en el estudio HOPE podía estar relacionada con este aumento de profundidad (relación de PA diurna/nocturna) y la reversión del patrón *no Dipper* hacia uno *Dipper* de demostrado menor riesgo cardiovascular. (Pol, 2005).

También se han realizado estudios de los efectos sobre la PA de la administración matutina frente a la nocturna con BCC. Particularmente con isradipino, el patrón de variación circadiano de PA claramente alterado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal (predominantemente *riser*) sólo se normalizó cuando se administró el fármaco por la tarde, pero no cuando se administró por la mañana.

Hasta el momento, no se ha publicado ningún estudio cruzado de cronoterapia con betabloqueadores adrenérgicos en pacientes hipertensos. En general, existe una tendencia en los β -bloqueantes a reducir predominantemente los valores diurnos de PA y a afectar en menor medida a los valores nocturnos, siendo poco o nada efectivos en la reducción del incremento matutino de la PA.

Los ARA-II constituyen el grupo más reciente de fármacos antihipertensivos. Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio sobre las posibles ventajas de la administración temporalizada de los siguientes antihipertensivos:

Valsartan: La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento en monoterapia con valsartán fue similar con la dosis matutina y la dosis nocturna. El perfil de las curvas de respuesta terapéutica (descenso de PA a lo largo del tiempo) fue similar para ambos grupos, mostrándose en ambos casos una cobertura terapéutica plena a lo largo de las 24 horas del día.

Pero la dosis nocturna de valsartán fue particularmente eficaz en la reducción de la medianocturna de la PA, obteniendo una reducción relativa del 73% en el porcentaje de pacientes no Dipper después del tratamiento. De esta forma, los resultados sugieren que la hora óptima de administración de valsartán para una mejora de eficacia terapéutica podría elegirse en función del perfil circadiano basal Dipper o no Dipper de cada paciente (*Dr. Williams J., 2015*).

No hubo diferencias significativas en la eficacia antihipertensiva entre los esquemas de administración matutina vs nocturna de irbesartan en pacientes no complicados con hipertensión leve a moderada, ni tampoco con los esquemas de olmesartan, por lo que la administración puede ser en cualquier horario (siempre y cuando sea en un mismo horario).

Con respecto al telmisartan, inicialmente se recomendaba tomarlo en la mañana. Recientemente se ha recomendado la dosis al acostarse ya que esta dosificación mejora la disminución de la presión arterial durante el sueño, sin pérdida en la efectividad en las 24 horas, alcanzando significativamente mejor regulación de la presión arterial nocturna en pacientes con hipertensión esencial, aunque puede ser escogido de acuerdo al patrón del paciente.

Para el candesartan, la hora óptima de la dosis es al levantarse en la mañana. La eficacia del candesartan fue evaluada después de 3 meses de terapia antihipertensiva en 60 pacientes de 60 ± 6 años con hipertensión leve-moderada. La administración al levantarse proveyó un control superior de 24h y durante el día (*Dr. Williams J., 2015*)

2.14 CRONOFARMACOLOGÍA ANTIHIPERTENSIVA CON LOSARTÁN

En ocasiones la eficacia de los fármacos antihipertensivos (y los demás fármacos en general) puede verse reducida cuando su aplicación no se está realizando en la hora adecuada. Por lo general en la terapia el Losartán se prescribe administración matutina, sin tomar en cuenta características variables de los pacientes como es el ciclo circadiano.

En los estudios realizados en otros antihipertensivos de la familia de los ARA II los resultados han variado de un fármaco a otro a pesar de tener el mismo mecanismo de acción.

Hasta el momento, a cerca del Losartán no se han publicado estudios referentes a los efectos de su administración temporalizada.

CAPÍTULO III:

HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS

Si se toma en cuenta el ciclo circadiano de los pacientes hipertensos al administrar Losartán, como efecto se potenciará su eficacia.

CAPÍTULO IV:

DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO.

- Según el nivel de profundidad de estudio es:

Exploratorio: ya que la revisión de la literatura reveló que únicamente hay estudios de cronoterapia aplicados a otros antihipertensivos guías e ideas vagamente relacionadas con el fármaco en estudio. *(Hernández S., 1991)*

Explicativo: porque se pretende explicar la relación entre las variables; administración temporalizada de Losartán y eficacia. *(Hernández S., 1991)*

- Según la orientación en el tiempo y su registro:

Es prospectivo porque al ser un estudio exploratorio la información está construida con datos primarios dentro del cual la información es recolectada a propósito de la investigación, la cual se va registrando a medida que va ocurriendo el fenómeno. *(Pineda E.B.)*

- Según el diseño utilizado:

Es pre-experimental de preprueba – postprueba de un solo grupo, constituido dentro de los diseños experimentales, se conoce así porque su grado de control es mínimo. *(Hernández S., 1994)*

4.2 DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO.

El estudio se realiza en el Puesto Salomón Moreno, ubicado en el Barrio del mismo nombre en la siguiente dirección: de donde fue el Cine Ideal 1 cuadra al Este, contiguo al Colegio “Filemón Rivera Quintero”, en el Distrito V del departamento de Managua.

Dicho puesto de Salud consta de tres clínicas y cuenta con servicios de medicina general, pediatría y ginecología, farmacia, emergencia y programa de crónicos. Atiende los Barrios Sócrates Sandino, Blanca Segovia, Che Guevara, Villa Cuba libre,

Jagüitas, Enrique Lorente, Naciones Unidas, Eduardo Contreras y 30 de Mayo; con una población estimada de más de 15 mil habitantes.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3.1 POBLACIÓN

La población en estudio son los pacientes hipertensos que asisten a consulta en el Puesto de Salud Salomón Moreno dentro del programa de crónicos. Dicha población está conformada por 80 pacientes.

4.3.2 MUESTRA

La selección de los pacientes se hizo por medio de muestreo no probabilístico “Por conveniencia”.

La muestra es seleccionada entre los pacientes hipertensos que asisten a consulta en el programa de crónicos del Puesto Salomón Moreno, Distrito V – Managua, tratados con Losartán a dosis de 100 mg, en el Periodo de Agosto a Octubre 2015. Dicha muestra está comprendida por 32 pacientes.

4.3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con hipertensión esencial, sin comorbilidades.
- Pacientes que utilizan Losartán para tratar la hipertensión entre 45 y 65 años.
- Pacientes que acepten someterse al estudio mediante la planilla de consentimiento informado.
- Pacientes con diagnóstico reciente de Hipertensión arterial en estadio I.
- Pacientes ingresados en el programa crónico con expediente clínico en el Puesto de Salud.
- Pacientes que tengan esfigmomanómetro + estetoscopio y tengan una persona que sepa tomar la presión.

4.3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con hipertensión arterial grado avanzado en estadio > 1 o con cardiopatías severas resistentes al Losartán.
- Pacientes con dos patologías de base y al menos una con complicaciones: por
- Todos los que no vivían en el poblado al momento del estudio.
- Todos los que abandonen el estudio antes de terminarlo.

4.4 VARIABLES

4.4.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Edad.
- Sexo.
- Hora de administración del fármaco.

4.4.2 VARIABLES DEPENDIENTES

- Índice de masa corporal.
- Hipertensión.
- Respuesta al losartán.
- Crono farmacología.
- Eficacia.

4.4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 4.4 Operacionalización de las Variables Independientes y Dependientes.

Variables Independientes					
Tipos de variable	Concepto	Clasificación	Indicador	Criterios	Valor/categoría
Edad	Tiempo transcurrido de un individuo desde su nacimiento hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua	Años	Según años cumplidos.	46-50 50-55 55-60 60-65
Sexo	En los animales y las plantas, condición orgánica que distingue al macho de la hembra.	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo	Según sexo biológico	Hombre Mujer
Hora de administración del fármaco	Son las acciones que se efectúan para la administración de un medicamento, por algunas de sus vías de aplicación, con un fin determinado.	Cuantitativa Continua	Hora	Según ciclo circadiano	Una vez al día

Variables Dependientes

Tipos de variable	Concepto	Clasificación	Indicador	Criterios	Valor/ categoría
Hipertensión	Enfermedad crónica cuya principal característica es un aumento continuo de presión sanguínea en las arterias	Cuantitativa continua	Tomas de presión.	Según cifras registradas en expediente clínico.	140-159/ 90-99 mmHg
Respuesta al Losartán	Reacción en aquellos pacientes hipertensos tratados con el medicamento Losartán.	Cualitativa nominal	Tomas de presión.	Según hora de administración del fármaco.	Reducción requerida Reducción mínima (de la presión arterial)
Crono-farmacología	Rama de la farmacología que estudia la respuesta a efectos farmacológicos en función del tiempo que son administrados.	Cualitativa nominal	Horario de administración del fármaco.	Según ciclo circadiano.	Diurno Nocturno
Eficacia	Carácter de lo que produce el efecto deseado.	Cualitativa nominal dicotómica	Descenso de cifras tensionales	Según hora de administración del fármaco.	Descenso \geq 20 mmHg para PS y \geq 10 mmHg para PD
Índice de Masa Corporal	Medida de sobrepeso y a obesidad para ambos sexos y para los adultos de todas las edades.	Cuantitativa continua	Peso y Estatura	Según Ecuación	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad

4.5 MATERIALES Y MÉTODOS

4.5.1 MATERIALES PARA RECOLECTAR INFORMACIÓN

- Ficha de Recolección de Datos
- Cuestionario de Entrevista Elaborada.

4.5.2 MATERIALES PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN

- Microsoft Excel 2013
- Microsoft Word 2013

4.5.3 MÉTODO A UTILIZAR SEGÚN EL TIPO DE ESTUDIO

Para este estudio pre experimental el método seleccionado es el “Método inducción- deducción”.

4.5.3.1 MÉTODO

Estudio pre-experimental de preprueba – postprueba de un solo grupo realizado entre agosto y octubre 2015. En las 3 primeras semanas de agosto se realizan visitas al puesto de Salud Salomón Moreno, miércoles (1 a 3 pm), jueves y viernes en horario de 8 am a 11 am para la obtención de los datos a través del llenado de encuestas previamente elaboradas, tomando en cuenta las variables en estudio de acuerdo a los objetivos propuestos, a demás de la información de los pacientes tomada de expedientes clínicos.

Con esta información recolectada se determina quiénes cumplen con los criterios de inclusión requeridos por los investigadores. Todo lo anterior con ayuda del médico de la clínica seleccionada.

Se incluyen en el estudio 32 pacientes, monitorizando su presión arterial con un tensiómetro más estetoscopio con el fin de determinar su ciclo circadiano.

El estudio se divide en dos fases:

Fase 1: Medición inicial

Se realizan tomas de presión por la mañana (7 am). Se le orientó al paciente tomarse la presión en casa a las 7 pm y luego en la siguiente semana, en donde la toma esta vez se realizaría por la tarde (12:00 md), éste traería al puesto su cifra de tensión arterial registrada a nivel domiciliar.

De acuerdo a la elevación de la presión arterial (según su ciclo circadiano) con ayuda del médico se prescribieron los horarios de administración del Losartán en la dosis que el paciente ya utilizaba normalmente (100 mg al día).

Fase 2: Medición final

Esta fase se realiza en las últimas dos semanas del periodo de la investigación y está constituida por las mismas mediciones de la fase 1. Luego se comparan los resultados obtenidos en cada fase para dar lugar a los resultados.

Los datos y resultados obtenidos se ilustran por medio de gráficos de frecuencia, haciendo uso de Microsoft Excel y Microsoft Word. La eficacia del tratamiento se comprueba si al final del estudio, en la comparación de las presiones arteriales antes de la determinación del ciclo circadiano y después de la modificación del horario de administración de losartán hubo una reducción del número de pacientes con cifras alteradas.

**CAPÍTULO V:
ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS
DE LOS RESULTADOS**

5.1 RESULTADOS

Fueron incluidas en el estudio 32 pacientes hipertensos, 24 (74.99 %) mujeres y 8 (24.99%) hombres, incluidos en el programa de crónicos del puesto de Salud Salomón Moreno para evaluar la eficacia de Losartán de 100 mg tableta de acuerdo al ciclo circadiano de los pacientes, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Objetivo 1:

En la tabla 4 se muestra la prevalencia de HTA por edad y sexo. La prevalencia aumenta significativamente con la edad pasando del 15.62 % en edades entre 45-50 años hasta alcanzar valores de 31.25 en el grupo entre 56-60 años. (Ver Anexo 6)

Es mayor la prevalencia en 24 mujeres equivalente al 74.99% de los 32 pacientes incluidos en el estudio, en el sexo masculino se presenta en 8 pacientes que representan el 24.99% de la muestra. (Ver Anexo 6)

En la tabla 5 se presenta el índice de masa corporal, se encuentra que ninguno de los pacientes presentó bajo peso, sin embargo 6 pacientes se encuentran en peso normal equivalente al 18.75 % de la muestra, 21 pacientes se encuentran en sobre peso quienes representan un 65.62 % de la muestra y con obesidad se encuentran 5 pacientes que indican un 15.62%. (Ver Anexo 7)

Objetivo 2

Según las medidas de las tensiones arteriales medias tomadas a los pacientes en el Puesto de Salud Salomón Moreno al inicio del estudio (tabla 6) se encontraron que en el horario de las 7 de la mañana 18 pacientes equivalente al 56.25 % presentaron sus tensiones arteriales más elevadas en un rango entre PAS:150-159 Y PAD:90-99. (Ver Anexo 8)

En el horario de las 12 del mediodía 9 pacientes que representan el 28.12 % presentaron sus tensiones arteriales más elevadas (PAS: 130-140 Y PAD: 80-85). Y según las medidas tomadas a las 7 de la noche a nivel domiciliario por los pacientes o familiar con conocimientos de la forma adecuada de tomar la presión arterial 5 que

representan el 15.62 % presentaron sus tensiones arteriales más elevadas en un rango entre (PAS: 140-149 y PAD: 90-95) . (Ver Anexo 8)

Objetivo 3

Respecto a la intervención en la mitad del estudio consistente en el cambio de horario de administración de Losartán (tabla 7) se obtiene lo siguiente: Se determina que para los pacientes que presentan sus mayores cifras a las 7:00 am la hora de administración debe ser a las 10:00 pm, para aquellos con presiones máximas a las 12:00 md la hora indicada de administración es a las 7:00 am y para los que presentan mayor presión a las 7:00 pm se establece la administración a las 12: 00 md . (Ver Anexo 9)

Objetivo 4

En la tabla 8 se muestra el nivel de control en los pacientes hipertensos que están en cronoterapia con Losartán, según los grupos por horario de los 18 pacientes que presentaron un rango de cifras tensionales entre PAS: 150-159 Y PAD:90-99 por la mañana 15 pacientes presentan tensión arterial controlada, con PAS:140-150 Y PAD:80-95, respecto al horario de las 12 del mediodía de los 9 pacientes con un rango de cifras tensionales entre PAS:130-140 y PAD:80-85 logran controlar sus mayores elevaciones arteriales 7 pacientes con intervalos entre PAS:120-140 y PAD:80-90, de acuerdo al horario de las 7 de la noche de los 5 pacientes con cifras entre PAS:140-149 y PAD: 90-95 Muestran un descenso de sus valores tensionales, 3 pacientes con rangos entre PAS:120-140 y PAD:80-90. (Ver anexo 10)

En la tabla 9 se refleja el número de pacientes según los grupos por horario que no muestran reducción de las cifras tensionales luego de la intervención. De los 18 pacientes con cifras elevadas a las 7 de la mañana 3 no presentan tensión arterial controlada, respecto al horario de las 12 del mediodía de los 9 pacientes con presión alterada en dicho horario 2 no demuestran un descenso de las cifras tensionales, de

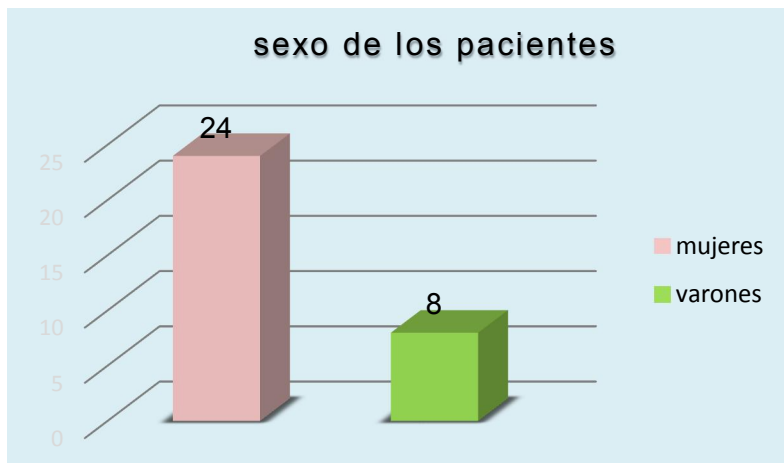
acuerdo al horario de las 7 de la noche de los 5 pacientes no muestran un control tensional 2 del respectivo grupo. **(Ver anexo 11)**

Objetivo 5

En la tabla 10 se refleja que la cronoterapia con Losartán aplicada al perfil circadiano de la presión arterial mejora el grado de control de la misma permitiendo que se regulen de forma significativa las cifras tensionales difiriendo de un paciente a otro. Resultando que en 25 pacientes equivalentes al 78.12 % la eficacia de Losartán se potencia y en 7 pacientes que representan el 21.88 % no muestra una variación con respecto a su eficacia. **(Ver Anexo 12)**

5.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Grafico 1. Caracterización de la muestra según el sexo.



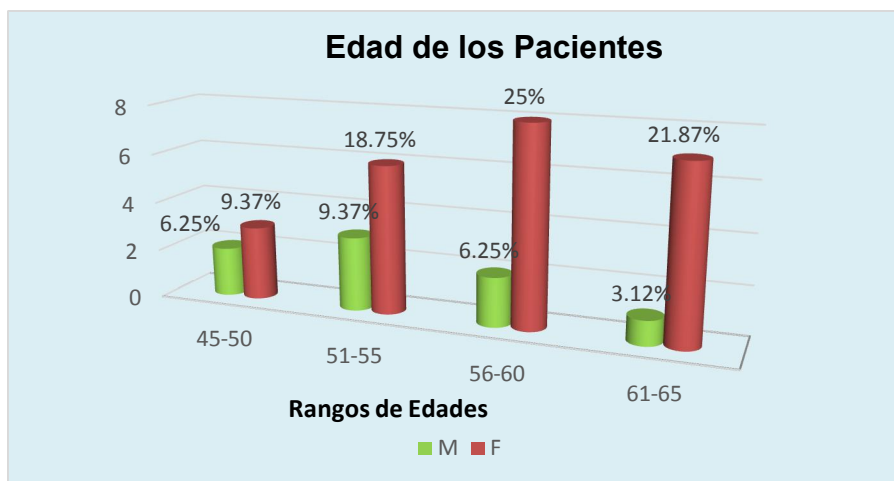
Fuente: Tabla 1 (Anexo1)

El estudio revela un notable predominio de hipertensión arterial en el sexo femenino con 24 pacientes que equivalen a 74.99 % de la muestra sobre el sexo masculino el cual reporta 8 pacientes que representan un 24.99 %.

Es importante destacar que existen diferentes factores de riesgo que hace que se predisponga a padecer hipertensión esencial tales como: la posibilidad de un trastorno genético, fuerte historia familiar, diferentes factores ambientales además de otras causas relacionadas directamente con el sexo del individuo.

Por lo anterior, es bien conocido que entre los 50 y los 65 años la mujer atraviesa la etapa más crítica respecto a la aparición de factores de riesgo cardiovascular, y la posibilidad de enfermarse se asocia con un número de factores de riesgo que no estén adecuadamente controlados.

Grafico 2. Caracterización de la Muestra Según Edad



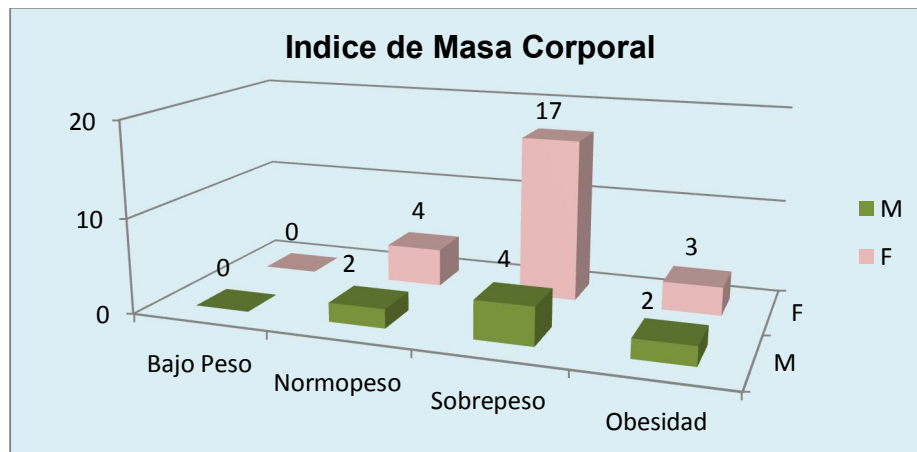
Fuente: tabla 1 (anexo 1)

El grafico muestra que existe una mayor incidencia de Hipertensión Arterial en estadios I en pacientes entre 56-60 años, así la prevalencia de HTA aumenta con la edad, debido a la progresiva disminución de la distensibilidad arterial con la edad.

Al realizar comparaciones, la presión arterial en la mujer, no está bien controlada respecto a los hombres de igual edad, lo cual sugiere que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes. Un factor importante que condujo a este resultado es que en su mayoría las pacientes de sexo femenino se encuentran pasando por una etapa perimenopausica, y postmenopausica, aunque los mecanismos responsables del incremento de la presión arterial en la mujer menopáusica aún no se conocen, se sugiere que debido al déficit estrogénico y el desequilibrio hormonal se asocia las elevaciones de la presión arterial.

Al realizar comparaciones con los datos obtenidos en la investigación, se observa que estos coinciden con un estudio epidemiológico denominado Simona (**Órgano Científico de la Sociedad Argentina de Cardiología, 2013**), cuya evaluación demuestra que la prevalencia de hipertensión arterial en el sexo femenino es significativamente más elevada en la postmenopáusia que en la perimenopáusia o la premenopáusia, aun cuando se corrige por edad y masa corporal.

Grafico 3. Caracterización de la Muestra Según Índice de Masa Corporal

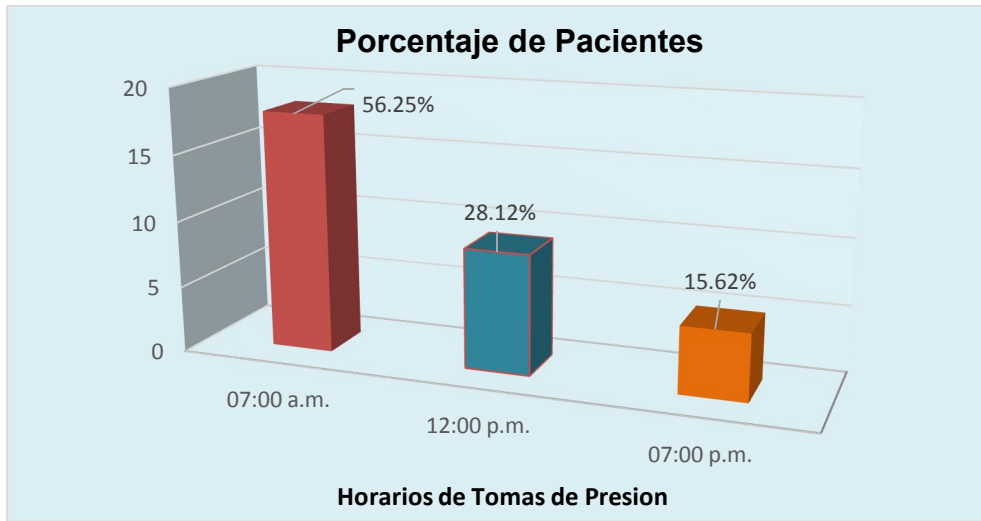


Fuente: expedientes clínicos Tabla 3 (Anexo 3)

En relación al índice de masa corporal 21 pacientes equivalente a 65.62 %de la muestra presentaban sobre peso en comparación con 6 pacientes con peso normal equivalente al 18.75 % y con obesidad 5 pacientes que indican un 15.62%.

El predominio de sobre peso se explica por ser estos generalmente de mayor edad con un nivel de escolaridad a nivel de primaria, jubilados y amas de casa así como la asociación de diversos factores relacionados entre sí tales como: procesos fisiológicos, factores ambientales que están ligados a los pacientes, de hecho según entrevistas realizadas más de la mitad de la muestra no realizaba ejercicio físico, hábitos de fumar, adictos al alcohol, estrés, sedentarismo, así como malos hábitos alimenticios particularmente en el sexo femenino con un número total de 17 pacientes.

Grafico 4. Pacientes con Tensiones Arteriales Según Horario



Fuente: Tabla 6 (Anexo 8)

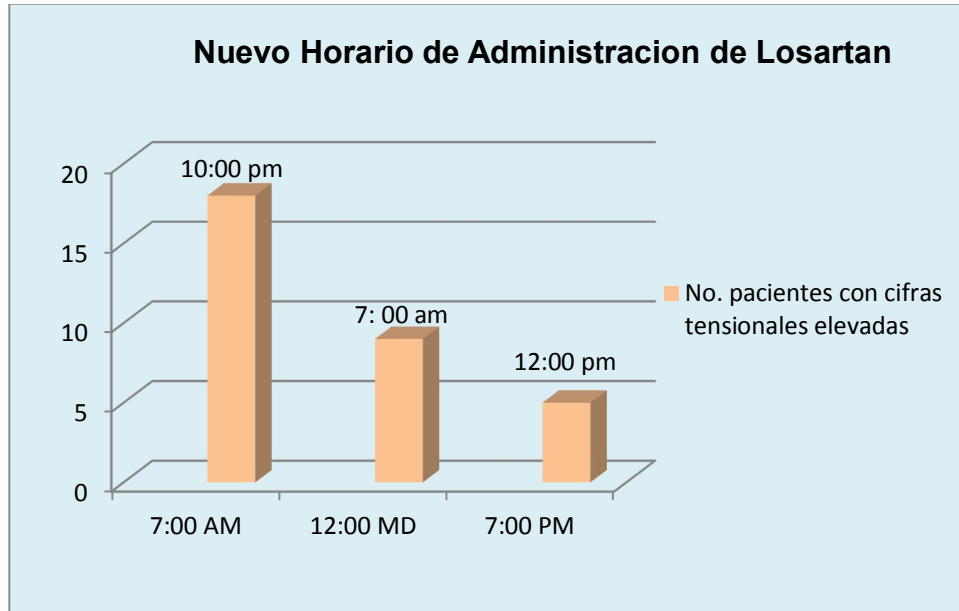
El resultado refleja que el 56.25 % de los pacientes presentaron sus tensiones arteriales más elevadas a las 7:00 am, el 28.12 % al medio día y el 15.62 % a las 7 pm.

Referente al 56.25 % que presentaron sus tensiones arteriales más elevadas a las 7 de la mañana la variación circadiana de la PA contempla que durante las primeras horas de la mañana se produce un incremento rápido de la presión arterial, un aumento del tono simpático y una disminución de la actividad vagal, además de un aumento de la secreción de hormonas presoras, así también por la influencia de variaciones rítmicas circadianas claramente documentadas relativas al eje renina-angiotensina marcada por una concentración máxima entre las 4 y las 8 horas de la mañana.

Respecto al 28.12 % de los pacientes a las 12 del mediodía, influyen la presencia de factores externos tales como la ingesta, nuevamente la presencia de la secreción de hormonas relativas al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal cuyas secreciones están caracterizadas por 2 concentraciones máximas una justo antes de levantarse y la segunda entre las 8 de la mañana y las 12 del mediodía.

El 15.62 % de los pacientes que presentaron sus PA más elevadas a las 7 pm hay que destacar las variaciones temporales que induce el medio ambiente, la fisiopatología implicada en la elevación de la PA nocturna que comprende tanto mecanismos ambientales como neurohormonales relacionados entre sí. Entre ellos se destaca un incremento adrenérgico nocturno asociado a una disminución de la actividad parasimpática y una hiperactivación del sistema renina-angiotensina- aldosterona.

Grafico 5. Horario de Administración de Losartán Según Ciclo Circadiano.

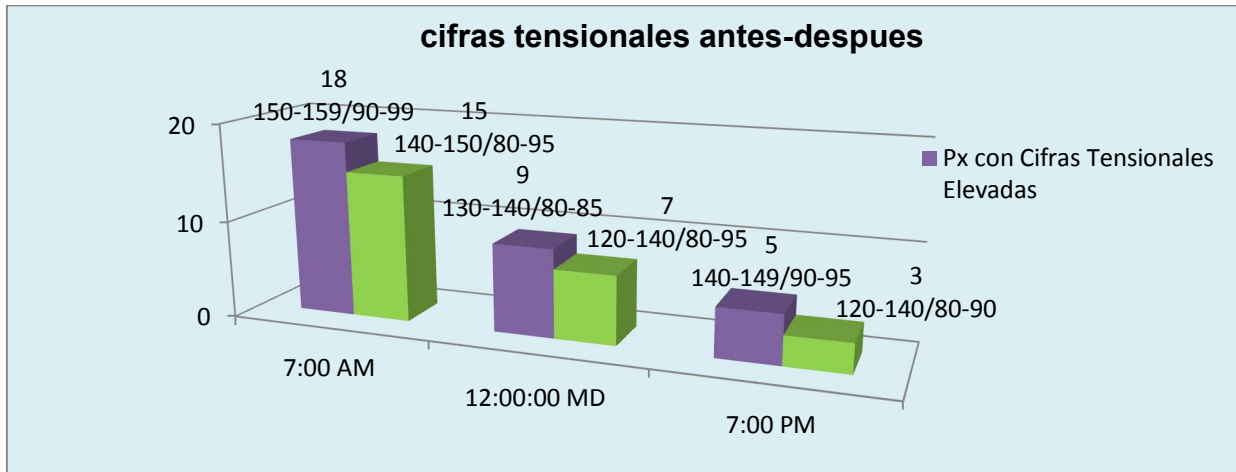


Fuente: Tabla 7 (Anexo 9)

El resultado refleja el cambio de horario realizado a los pacientes para llevar a cabo la administración temporalizada de Losartán (10:00 pm, 7:00 am, 12:00 md), esto de acuerdo al momento del día en que presentan sus mayores elevaciones tensionales determinadas en la prueba de mediciones iniciales.

Estos horarios de administración se indican de acuerdo al ciclo circadiano de cada paciente con el conocimiento previo de la farmacocinética del medicamento y la implicación de mecanismos reguladores de la presión arterial, incorporación de cambios en el estilo de vida y mayor concientización de los pacientes para adoptar hábitos que coadyuvan a lograr la potenciación de la eficacia terapéutica de Losartán.

Grafico 6. Comparación de Cifras Tensionales Previas y Posteriores a la Intervención de Pacientes en que se Logra Potenciar la Eficacia de Losartán



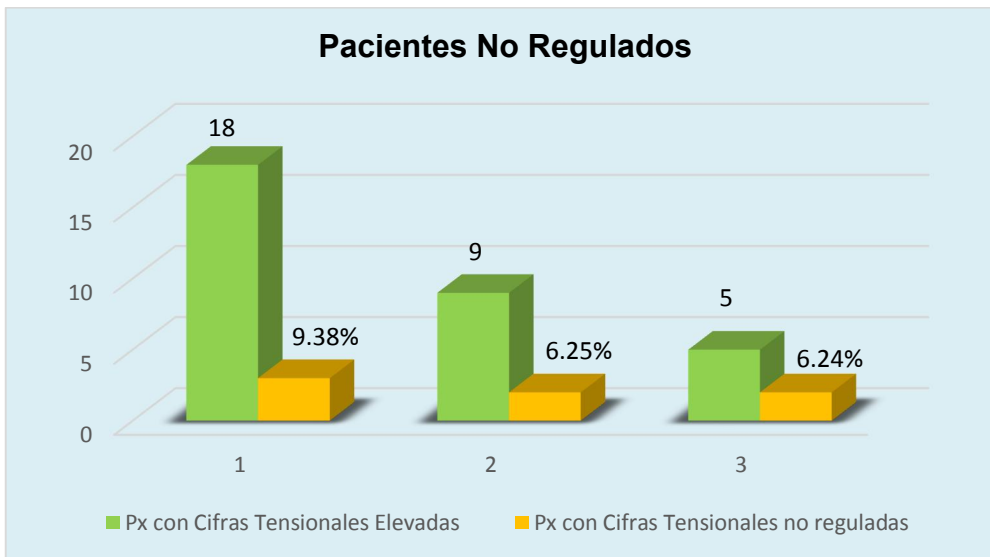
Fuente: Tabla 8 (Anexo 10)

El resultado refleja que las cifras tensionales en pacientes a los cuales se ha logrado regular según los grupos por horarios, a las 7:00 am han reducido 10 mmHg. Respecto al horario de las 12:00 md han reducido 10 mmHg y en el grupo de las 7:00 pm presentan una reducción de 20 mmHg.

Con estos resultados se demuestra que Losartán potencia su eficacia al administrarlo según el ciclo circadiano de los pacientes. Respecto a las mediciones matutinas posteriores a la intervención se alcanzan cifras que pueden ser tomadas como aceptables por ser este el momento del día en que se presenta un aumento brusco de la presión arterial e incremento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y al tratarse de una condición fisiopatológica alterada (hipertensión) los rangos tensionales se ven siempre alterados.

En el caso de las mediciones de 12:00 md y 7:00 pm se logra una reducción de la presión arterial hasta llegar a rangos normales debido a que de inicio no presentan cifras que manifiesten un riesgo de las funciones cardiovasculares y durante estos momentos del día generalmente el ritmo circadiano de la presión arterial no predispone a sufrir una elevación significativa de las misma.

Grafico 7. Pacientes con Cifras Tensionales No reguladas Después de la Intervención

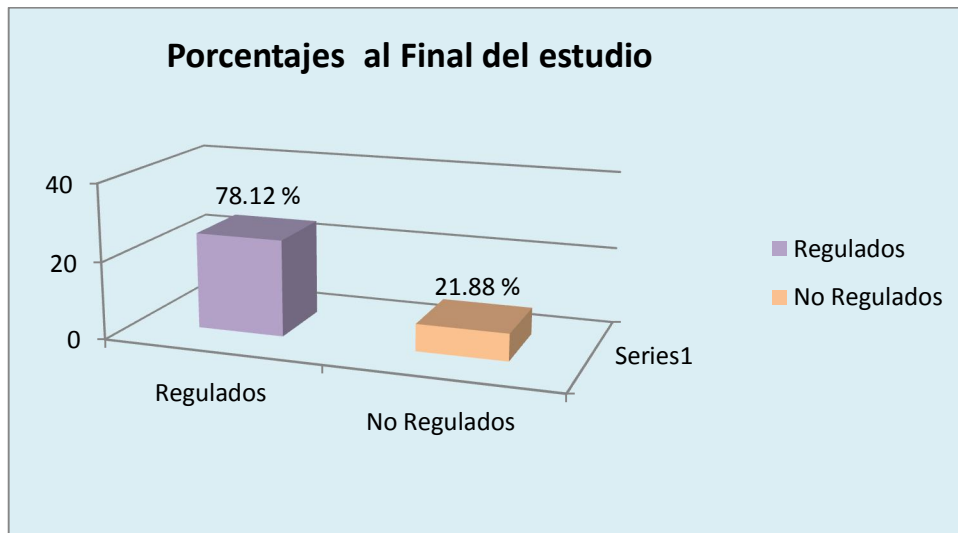


Fuente: Tabla 9 (Anexo 11)

El grafico representa el número de pacientes que no logran obtener reducción de la presión arterial después de la temporalización de Losartán. De 18 pacientes con máximas presiones a las 7: 00 am (en las primeras mediciones de presión arterial) 3 de ellos no reducen significativamente sus intervalos cifras tensionales. De los 9 pacientes a las 12:00 md, 2 de ellos no muestran cambio beneficioso en sus cifras. A las 7:00 pm 2 de los 5 pacientes no logran una regulación aparente.

Estos resultados no deseados están influenciados por diversos factores implicados en una variación rítmica anormal de la presión arterial de los pacientes. Cabe mencionar casos particulares como pacientes con trabajo de turnos rotativos , así como la técnica mediante la cual se registran las presiones arteriales y determinación del patrón rítmico circadiano, por medio de mediciones de presión en horarios específicos a lo largo del día utilizando automedida de la presión arterial (AMPA), en lugar de una técnica más fundamentada como es la monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA) cuyos resultados tendrían mayor confiabilidad que la técnica utilizada para fines de este estudio.

Grafico 8: Eficacia de Losartán Según la Regulación de la Presión Arterial



Fuente: Tabla 10 (Anexo 12)

La eficacia de Losartán se potencia en 25 pacientes equivalentes al 78.12 % y en 7 pacientes que representan el 21.88 % no mostró una variación con respecto a su eficacia.

En el 21.88 % de los casos en que no se logra obtener reducciones significativas en la presión arterial existen diversos factores relacionados a la existencia de una variación rítmica circadiana anormal, además de las desventajas del método utilizado en la evaluación de la variación circadiana mediante la automedida domiciliaria de la presión arterial (AMPA), por medio del cual no se puede estimar adecuadamente las características de la variación circadiana de la presión arterial a lo largo del día, otro factores son los cambios en la presión arterial entre días consecutivos debidos a las diferencias existentes en las actividades de los pacientes, otros estímulos internos y externos, que deben ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar adecuadamente los resultados así también por la falta de iniciativa personal de pacientes particulares y no tomar las debidas recomendaciones asignadas a lo largo del estudio como son la modificación de hábitos alimenticios, hábitos de fumar, dieta con bajo contenido de sal y ejercicio físico.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

6.1 CONCLUSIONES

1. De los 32 pacientes en estudio la hipertensión arterial prevalece más entre las edades de 56 a 60 años siendo de mayor incidencia el sexo femenino por presentar mayores condiciones asociadas al sobre peso y causas relacionadas a factores intrínsecos y extrínsecos propias del individuo.
2. La elevada incidencia de una presión arterial alterada en el 56.25 % de los pacientes con hipertensión esencial se presenta en un horario matutino de 7:00 de la mañana, resultados demuestran ser por la posible repercusión fisiopatológica derivada a una variación rítmica circadiana anormal en el ciclo circadiano del paciente.
3. No se establece un horario específico de administración de losartán, sino más bien es individualizado.
4. El efecto beneficioso de la cronoterapia con losartán consiste en su administración de acuerdo a la hora en que se obtuvieron las mayores cifras tensionales en cada paciente mediante la automedida domiciliaria de la presión arterial (AMPA).
5. La normalización de la presión arterial, se obtiene en el 78.12 % de los casos, con modificaciones en el estilo de vida y ámbito familiar lo que demuestra que losartán potencia su eficacia administrado de forma temporalizada disminuyendo las cifras tensionales de 10-20 mmHg.

CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES

7.1 RECOMENDACIONES

Al personal de salud encargados del programa de crónicos se le recomienda orientar a los pacientes en los siguientes aspectos:

1. Continuo cumplimiento del nuevo esquema terapéutico, buenos hábitos alimenticios y realización de ejercicio físico sobre todo en pacientes con mayores factores de riesgo como edad avanzada, sobrepeso y mujeres en edad de menopausia.
2. Deben seguirse realizando tomas de presión en diferentes horarios a lo largo del día para determinar si aún existe regulación de la presión arterial con Losartán utilizándolo en los nuevos horarios establecidos.
3. Los pacientes que normalizaron su presión arterial mediante la cronoterapia con Losartán, deben acudir cada mes al puesto de salud Salomón Moreno para evaluar el cumplimiento y seguimiento del tratamiento temporalizado.
4. En caso de pacientes que no han logrado reducción de la cifras tensionales con Losartán, aun utilizándolo según ciclo circadiano y llevando buenos hábitos de vida, deberán consultar con su médico ya que esto podría significar un cambio en la terapia antihipertensiva.
5. En caso de que ocurra cualquier efecto no deseado por mantener la nueva administración del medicamento acudir inmediatamente al Puesto de Salud Salomón Moreno para ser evaluado por el médico que hizo la prescripción del nuevo esquema terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

- Campos A., M. L. (2008). Cronofarmacología: Variaciones Temporales en la Respuesta a los Medicamentos. *Medigraphic Artemisa*, 70-74.
- Castellanos M., R. K. (2007). Cronobiología Médica. Fisiología y Fisiopatología de los Ritmos Biológicos. *Medigraphic Artemisa*, 238-241.
- Curso de Farmacología Clínica Aplicada. (2008). *El Medico Interactivo*, 21.
- Dr. Williams J., D. L. (21 de octubre de 2015). Mejor Hora Para Tomar la Medicación Diaria. *Medicina Preventiva Santa Fe*, 12-15.
- Gilman & Goodman. (2008). *Manual de Farmacología y Terapéutica*. Nueva York: McGraw-Hill.
- Guía Clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. (04 de 02 de 2006). Indicaciones y Valoración de la MAPA. 5. Galicia, España.
- H., R. (2004). Guías de Manejo de Hipertensión. *El Medico y Su Salud*, 5-8.
- J., P. (2008). *Metodología de la Investigación Científica. Un Enfoque Integrador*. Managua: Xerox.
- McPhee, S. J., & Ganong, W. F. *Fisiopatología médica: introducción a la medicina*. Mexico DF: El manual moderno.
- MINSA/DGIM. (2014). *Formulario Nacional de Medicamentos*. Managua: Comite Editorial.

- Pol, E. N. (marzo de 2005). Tesis Doctoral. *Patrón Circadiano de la Presión Arterial en la Hipertensión Arterial Refractaria: Influencia de la Administración Temporalizada del tratamiento*. Santiago de Compostela.
- Porth. (2009). *Fisiopatología*. Buenos Aires.
- Sampieri R., F. C. (1991). *Metodología de La Investigación*. Juárez: McGraw- Hill.
- Sociedad Española de Cardiología. (2003). Séptimo informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. *Revista Española de Cardiología*, 1-2.
- Órgano Científico de la Sociedad Argentina de Cardiología, (2013). Consenso de Hipertensión Arterial. *Revista Argentina de Cardiología*, 50-62.

WEBGRAFÍA

- Golobek, D. (25 de mayo de 2010). *Cronobiología: la máquina del tiempo*. Obtenido de cientec.org:
<http://www.cientec.or.cr/exploraciones/ponencias2006/DiegoGolombek.pdf>
- Vademecum. (2014). Recuperado el 2 de mayo de 2015, de Vademecum MK:
<http://www.tqfarma.com>

ANEXOS

Anexo 1

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua,
Managua Departamento de Química
Química Farmacéutica



Instrumento para recolección de información de los pacientes
Horario con Mayores Cifras Tensionales Según Ciclo Circadiano del Paciente

Tabla 1. Ficha de Recolección de Información.

Paciente	Sexo	Edad	Presión arterial más elevada según el horario			Intervalo de Cifras tensionales
			7:00 am	12:00 md	7:00 pm	
Px 1	F	45	X			150-159/90-99
Px 2	F	47	X			150-159/90-99
Px 3	F	45		X		140-149/90-99
Px 4	M	47			X	140-149/90-95
Px 5	M	46	X			150-159/90-99
Px 6	F	52	X			150-159/90-99
Px 7	F	54		X		140-149/90-99
Px 8	F	52			X	140-149/90-95
Px 9	F	55	X			150-159/90-99
Px 10	F	53	X			150-159/90-99
Px 11	F	52		X		140-149/90-99
Px 12	M	52	X			150-159/90-99
Px 13	M	53	X			150-159/90-99
Px 14	M	54	X			150-159/90-99

Paciente	Sexo	Edad	7:00 am	12:00 md	7:00 pm	Intervalo de Cifras tensionales
Px 15	F	58		X		140-149/90-99
Px 16	F	57	X			150-159/90-99
Px 17	F	58			X	140-149/90-95
Px 18	F	56	X			150-159/90-99
Px 19	F	56		X		140-149/90-99
Px 20	F	56	X			150-159/90-99
Px 21	F	59		X		140-149/90-99
Px 22	F	60		X		140-149/90-99
Px 23	M	59			X	140-149/90-95
Px 24	M	60	X			150-159/90-99
Px 25	F	62	X			150-159/90-99
Px 26	F	64			X	140-149/90-95
Px 27	F	65	X			150-159/90-99
Px 28	F	65	X			150-159/90-99
Px 29	F	63	X			150-159/90-99
Px 30	F	62		X		140-149/90-99
Px 31	F	62	X			150-159/90-99
Px 32	M	65		X		140-149/90-99

PX: Paciente

F: Femenino

M: Masculino

Elaborado por: investigadoras María Celene Sánchez y Raquel Borda

Validada por: Dr. Bismar Morales, Medico General.

Anexo 2

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua
 Departamento de Química
 Química Farmacéutica



Tabla 2. Ficha de Recolección de Información.

Cifras Obtenidas Posteriores a la Intervención

Paciente	Sexo	Edad	Cambios en la administración de Losartán			Intervalo de Cifras tensionales
			7:00 am	12:00 md	7:00 pm	
			10:00pm	7:00 am	12:00 md	
Px 1	F	45	X			150-159/90-99
Px 2	F	47	X			120-129/80-85
Px 3	F	45		X		130-140/85-90
Px 4	M	47			X	140-149/90
Px 5	M	46	X			110-130/80-90
Px 6	F	52	X			150-159/90-99
Px 7	F	54		X		130-140/90-99
Px 8	F	52			X	130-135/80-85
Px 9	F	55	X			110-120/80
Px 10	F	53	X			120-130/80-90
Px 11	F	52		X		140-150/90-99
Px 12	M	52	X			150-159/90-99
Px 14	M	54	X			120-130/70-80

Paciente	Sexo	Edad	7:00 am	12:00 md	7:00 pm	Intervalos de Cifras Tensionales
			10:00 pm	7:00 am	12:00 md	
Px 15	F	58		X		120-130/85-90
Px 16	F	57	X			120-140/80-90
Px 17	F	58			X	140-145/90
Px 18	F	56	X			130-140/80-90
Px 19	F	56		X		140-149/90
Px 20	F	56	X			110-130/70-90
Px 21	F	59		X		120-130/70-80
Px 22	F	60		X		120-130/80-85
Px 23	M	59			X	120/80
Px 24	M	60	X			130-140/90
Px 25	F	62	X			140-150/90-99
Px 26	F	64			X	110-130/80-85
Px 27	F	65	X			110-120/80
Px 28	F	65	X			120-130/80
Px 29	F	63	X			120-130/80
Px 30	F	62		X		130-140/85-90
Px 31	F	62	X			130-140/90
Px 32	M	65		X		110-130/80-85

PX: Paciente

F: Femenino

M: Masculino

Elaborado por: investigadoras María Celene Sánchez y Raquel Borda

Revisado por: Dr. Bismar Morales, Medico General.

Anexo 3**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua****Departamento de Química****Química Farmacéutica****Instrumento para recolección de información de los pacientes****Información para cálculo de Índice de Masa Corporal****Tabla 3. Ficha de Recolección de Información.**

Paciente	Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC
Px 1	50	155	20.81 N
Px 2	55	148	25.11 S
Px 3	70	170	24.22 N
Px 4	70	165	25.71 S
Px 5	55	145	26.16 S
Px 6	80	160	31.25 O
Px 7	90	170	31.14 O
Px 8	58	165	21.3 N
Px 9	80	180	24.69 N
Px 10	60	145	28.54 S
Px 11	78	175	25.47 S
Px 12	50	140	25.51 S
Px 13	80	168	28.34 S
Px 14	75	158	30.04 O
Px 15	80	176	25.83 S
Px 16	65	150	28.89 S
Px 17	90	182	27.17 S
Px 18	68	154	28.67 S
Px 19	67	158	26.84 S
Px 20	60	152	25.97 S
Px 21	75	166	27.22 S
Px 22	85	162	32.39 O
Px 23	65	146	30.49 O
Px 24	65	170	22.49 N
Px 25	70	155	29.14 S
Px 26	73	157	29.62 S
Px 27	70	168	24.8 N
Px 28	63	152	27.27 S
Px 29	66	158	26.44 S
Px 30	70	162	26.67 S
Px 31	88	175	28.17 S
Px 32	76	164	28.26S

IMC= Índice de Masa Corporal

N= normopeso

S= sobrepeso

O= obesidad

Fórmula para cálculo de IMC

$IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$

Elaborado por: investigadoras María Celene Sánchez y Raquel Borda

Revisado por: Dr. Bismar Morales, Medico General

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua

Departamento de Química

Química Farmacéutica



Cuestionario a Pacientes

Estimado paciente, Se realiza el siguiente cuestionario con fines investigativos acerca de “Eficacia de Losartán en hipertensos de 45 a 65 años, según ciclo circadiano”, para profundizar en el conocimiento del tratamiento antihipertensivo. Este estudio será de beneficio para usted ya que según los resultados que se obtengan su tratamiento será ajustado de acuerdo a sus características biológicas y habituales para así lograr un mejor rendimiento del antihipertensivo que utiliza.

Datos personales:

- Nombre:
- Edad:
- Sexo:
- Residencia:

Historial clínico:

- Familiares que padezcan hipertensión arterial. ¿Qué parentesco tienen?
- Otras patologías que padezca.
- ¿Hace cuánto se le diagnostico la Hipertensión Arterial?
- ¿Qué medicamentos ha utilizado para tratar esta enfermedad? ¿Cuánto tiempo?
- ¿Utiliza actualmente Losartán?
- ¿A qué hora del día le fue recomendada su administración?
- ¿A qué hora del día se lo administra usted?

Estilo de vida.

- ¿Realiza usted ejercicio físico? ¿Con qué frecuencia?
- ¿Qué tipo de ejercicios realiza?
- ¿Qué recomendaciones le fueron dadas por su médico a cerca de alimentación y estilo de vida que debe llevar?
- ¿Sigue usted estas recomendaciones?
- ¿Consume alimentos con cantidades elevadas de sal?
- ¿Tiene usted hábito de fumar? ¿Con que frecuencia?
- ¿Consume bebidas que contengan cafeína? ¿Con que frecuencia?

Nombre y firma del entrevistador. _____

Muchas gracias!

**Elaborado por: investigadoras María Celene Sánchez y Raquel
Borda Validado por: Dr. Bismar Morales, Medico General.**

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua

Departamento de Química

Química Farmacéutica



Consentimiento Informado Dirigido a Pacientes

Usted está invitado a participar en una investigación titulada **“Eficacia del Losartán en hipertensos, edades 45 - 65 años, según ciclo circadiano”** Como Manejo de la Hipertensión Arterial, desde los servicios de atención primaria en el área del Puesto Médico Salomón Moreno Distrito V Managua.

El motivo de la Investigación es encontrar el mejor horario en que usted debe utilizar su antihipertensivo de acuerdo a las características propias de su organismo para que éste logre actuar con eficacia y reducir su presión arterial a niveles normales sobre todo en los momentos más críticos a lo largo del día.

Explicación del Estudio

El estudio tiene una duración de 3 Meses y consta de dos fases: medición inicial y final de la presión arterial.

Fase 1: Medición inicial

Previo a la medición inicial en las tres primeras semanas de agosto aplicaremos un cuestionario con la finalidad de identificar a los pacientes hipertensos incluidos en el programa de crónicos del Puesto Médico Salomón Moreno.

La segunda parte de la entrevista se relaciona con el diagnóstico de hipertensión arterial entre estadio I y II, apoyándonos del médico asistencial y del expediente clínico de los pacientes ingresados a crónicos, en este punto el personal preparado tomará el peso y la presión arterial por la mañana (7:00 am) en la cuarta semana se le explicara al paciente que debe de tomarse la presión en su casa en horarios de la noches (7:00 pm) y luego traer el dato en la quinta semana donde la toma esta vez se realizara por la tarde (12:00 md).

De acuerdo a la elevación de la presión arterial (según su ciclo circadiano) con ayuda del médico se prescribirá los horarios de administración del Losartán.

Fase 2: Medición final

Esta fase se realizará al final de los meses de la investigación y consta de las mismas mediciones de la fase 1.

Riesgos

El estudio no tiene ningún riesgo para el paciente.

Beneficios

Los participantes tendrán información suficiente sobre el estado de salud y su hipertensión arterial y recibirán recomendaciones para una alimentación saludable, formas para intensificar la actividad física, recomendaciones para el no consumo de tóxicos como el tabaco y alcohol. Si se encuentran alteraciones se procederá a recomendar profesionales y formas de mejorar tales situaciones.

Confidencialidad

Toda la información será utilizada por los investigadores del equipo. Solo aquellos que trabajan en este proyecto tendrán acceso a esta información. Una vez que los datos han sido registrados e ingresados a un computador se identificarán por un código. Si alguno de los resultados en este estudio es publicado, no se incluirán los nombres de los participantes.

Derechos de información

Usted no está obligado a formar parte de este estudio, su participación debe ser voluntaria. Usted no perderá nada si decide no participar. Además puede retirarse del estudio en cualquier momento que desee, si así lo decide, deberá notificarlo al autor o colaboradores en la realización de esta investigación.

Al firmar esta hoja usted acepta participar en el estudio.

Yo (nombre del participante) _____ con número de cédula: _____ estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Firma del participante: _____

Fecha: _____

Elaborado por: Dr. Bismar Morales, Medico General

Tabla 4. Caracterización de los pacientes hipertensos según edad y sexo.

Edad en años	No.	%	SEXO			
			M	% N=32	F	% N=32
45-50	5	15.6	2	6.25	3	9.37
51-55	9	28.12	3	9.37	6	18.75
56-60	10	31.25	2	6.25	8	25
61-65	8	25	1	3.12	7	21.87
TOTALES	32	100	8	24.99	24	74.99

Fuente: Expediente Clínico y Cuestionario

Anexo 7

Tabla 5. Caracterización de la muestra según el índice de masa corporal

IMC	No. Pacientes	M	F	% N=32
<18 Bajo Peso	0	0	0	0
18-24.9 normopeso	6	2	4	18.75
25-29.9 Sobrepeso	21	4	17	65.62
>30 Obesidad	5	2	3	15.62
TOTAL	32	8	24	100

Fuente: Tabla 3 (anexo 3)

Anexo 8

Tabla 6. Cifras tensionales previas a la intervención

Horario	PAS	PAD	No.	% N=32
7:00 am	150-159	90-99	18	56.25
12:00 md	130-140	80-85	9	28.12
7:00 pm	40-149	90-95	5	15.62
TOTAL			32	100

Fuente: ficha de recolección de datos tabla 1 (anexo 1)

Tabla 7. Determinación del Horario Adecuado de Administración de Losartán Según Ciclo Circadiano.

Horario de Elevación de Presión Arterial	Mayor de	No. Pacientes Con cifras Tensionales Elevadas	Horario Adecuado de Administración de Losartán
7:00 am		18	10:00 PM
12:00 md		9	7:00 AM
7:00 pm		5	12:00 MD

Fuente: tabla 6 (anexo 8)

Tabla 8. Comparación de Regulación de Presión Arterial Antes y Después del Estudio en pacientes que se logra potenciar la eficacia de Losartán.

Horario	Antes		No. Px con cifras elevadas	Después		No. Pacientes con Cifras Reguladas
	PAS	PAD		PAS	PAD	
7:00 am	150-159	90-99	18	140-150	80-95	15
12:00 md	130-140	80-85	9	120-140	80-90	7
7:00 pm	140-149	90-95	5	120-140	80-90	3
Total			32			25

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla 9. Diferencia entre Pacientes Regulados y No regulados

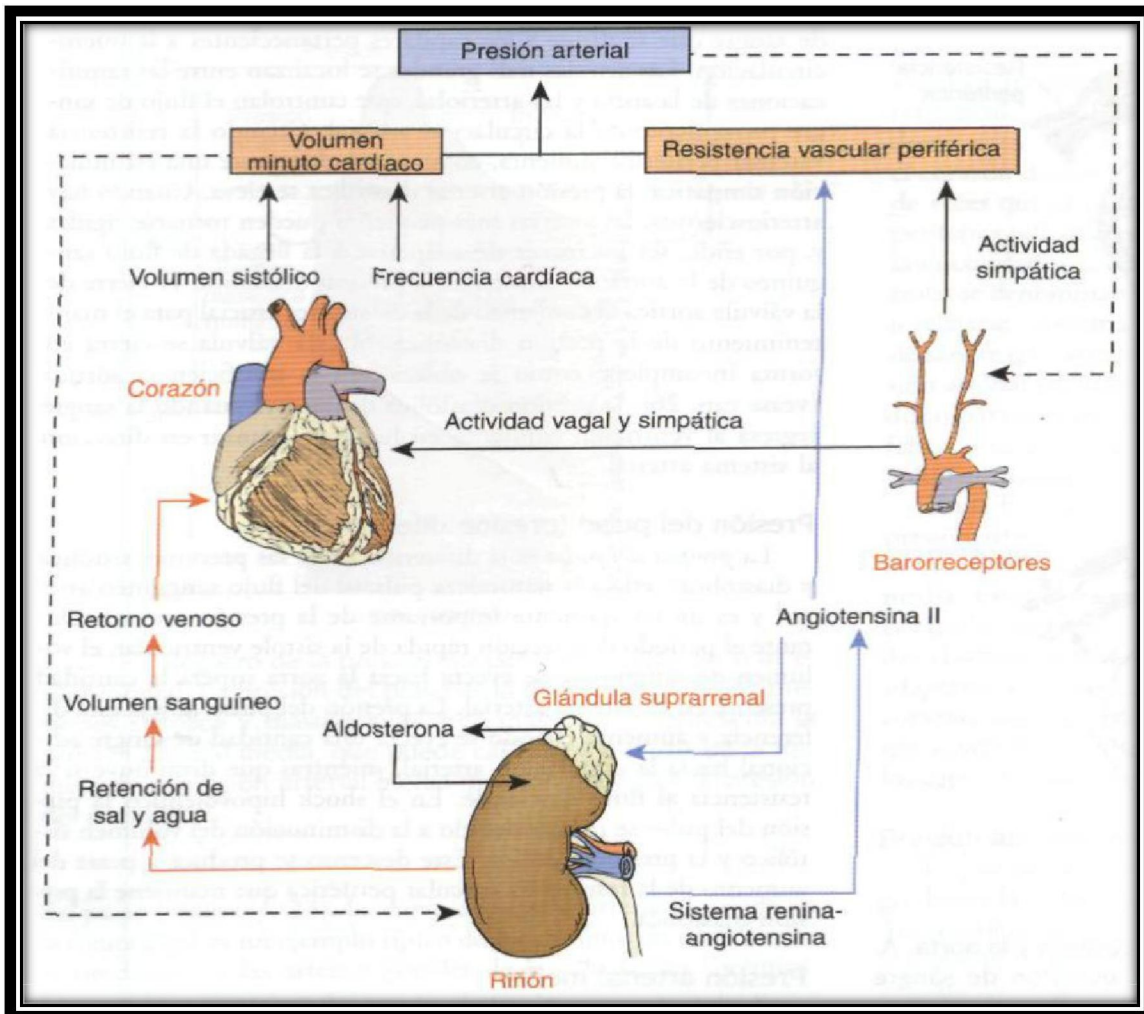
Horario tomas de presión	Px con cifras elevadas al inicio del estudio	% Px con cifras elevadas al inicio del estudio	Px con cifras reguladas después de la intervención	% Px con cifras reguladas después de la intervención	Px no regulados después de la intervención	% Px no regulados después de la intervención
7 am	18	56.25	15	46.87	3	9.38
12 md	9	28.12	7	21.87	2	6.25
7 pm	5	15.62	3	9.38	2	6.24
Total	32	100	25	78.12	7	21.88

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Tabla 10. Regulación de la presión arterial en pacientes hipertensos al administrar Losartán según ciclo circadiano.

Regulación de la presión arterial	% de casos
Regulados	78.12
No Regulados	21.88
Total	100

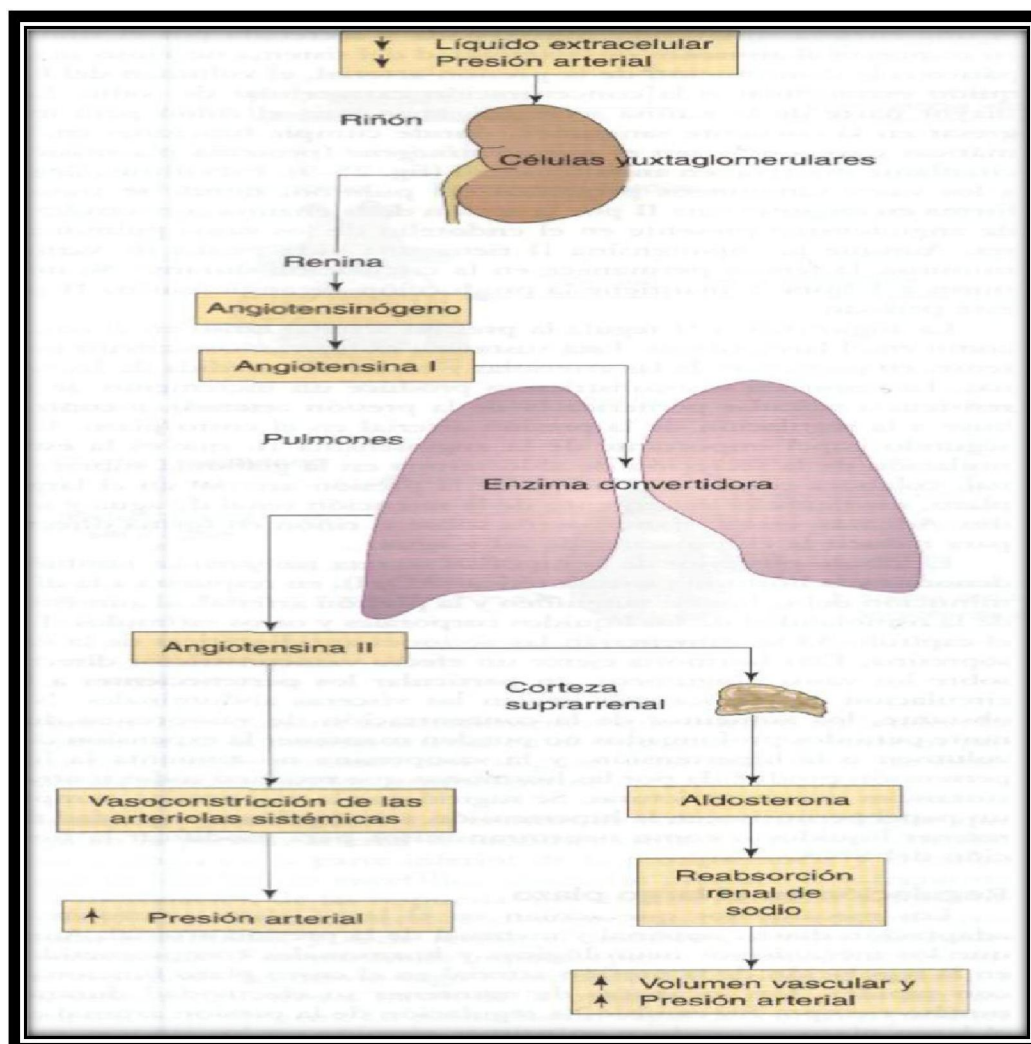
Figura 1. Mecanismo de Regulación de la Presión Arterial a Corto y Largo Plazo.



Fuente: (William F. Ganong, 2008)

Las líneas llenas representan los mecanismos de control de la presión arterial presentes en el riñón y los barorreceptores, que actúan debido a cambios en el volumen minuto cardíaco y la resistencia vascular periférica. Las líneas de punto representan el estímulo para que los barorreceptores y los riñones regulen la presión arterial

Figura 2. Mecanismo Hormonal Renina – Angiotensina – Aldosterona



Fuente: (William F. Ganong, 2008)

Control de la presión arterial por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La renina convierte la proteína plasmática angiotensinógeno en angiotensina I por medio de una acción enzimática; la enzima convertidora de angiotensina presente en el pulmón convierte a la angiotensina I en angiotensina II y esta última produce vasoconstricción y aumenta la retención de sal y agua por medio de un efecto directo sobre el riñón y del incremento de la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal.

Tabla 11. Clasificación de la presión arterial VII reporte JNC (Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial)

Clasificación de la Presión Arterial	Presión Arterial Sistólica mmHg	Presión Arterial Diastólica mmHg
Normal	120	80
Pre Hipertensión	120-139	80-89
Hipertensión estadio 1	140-159	90-99
Hipertensión estadio 2	≥ 160	≥ 100

Fuente: VII Reporte Joint National Comitee (JNC)

Método Para Tomar la Presión Arterial.

Es necesario señalar que la presión arterial debe tomarse por personal entrenado. Una sola toma no es fiable, por lo que debería tomarse varias veces en la misma sesión e incluso por varios observadores bien entrenados.

El material de observación también debe ser el adecuado: *(Informe Hipertensión pf74)*.

- 1) Deben realizarse dos o más mediciones. Si la diferencia entre ellas es mayor de 5 mm Hg, deben volverse a realizar más mediciones.
- 2) Ajustar adecuadamente el manguito en el brazo.
- 3) En personas mayores es conveniente tomar la presión en ambos brazos (debido a potenciales obstrucciones arteriales).
- 4) Usar el tamaño de manguito adecuado. Debe cubrir dos tercios del brazo. Es necesario utilizar manguitos especiales para niños y personas obesas.
- 5) Entre dos mediciones esperar unos 60" para asegurar la recirculación del brazo.
- 6) El sujeto debe estar confortablemente sentado, con el brazo ligeramente flexionado, antebrazo en supino, con el brazo al mismo nivel que el corazón, y el antebrazo apoyado en una superficie lisa.
- 7) La presión arterial puede influenciarse por la ansiedad, tensión emocional, digestión, distensión vesical, variaciones climáticas, ejercicio y dolor. Antes de

cualquier toma, el paciente debe estar en reposo, al menos cinco minutos y no puede tomar alcohol, cafeína ni fumar en los 30 minutos previos.

- 8) El manguito debe colocarse desinflado en su margen inferior, 3 cm. por encima del pliegue ante cubital y la zona de inflado sobre la arteria braquial.
- 9) El estetoscopio se aplicará suavemente en el espacio ante cubital, nunca debajo del manguito.
- 10) Con el estetoscopio situado, se inflará el manguito unos 20- 30 mm Hg Sobre el punto en el que el sonido del pulso desaparezca
- 11) El manguito se irá desinflando a razón de 2 mm Hg por segundo. Más lentamente puede provocar dolor y también alterar la presión sanguínea.
- 12) Cuando el sonido del pulso se haga audible lo hará en varias fases. En la fase I empezará a oírse el pulso cada vez más intensamente. Esto representa la presión con la que el corazón se contrae o la presión con la que la sangre sale del ventrículo izquierdo.

Para obtener la presión diastólica se deben observar los siguientes pasos:

Mantener la presión del estetoscopio sobre el pliegue ante cubital, y la velocidad de desinflado del manguito hasta que la columna de mercurio deje de vibrar o el sonido pulsado sea inaudible. En ese momento se puede mantener la presión obtenida sin que se altere la recirculación sanguínea ni se produzcan fenómenos de isquemia o malestar en el brazo presionado. En caso de toma repetida, se puede mantener el manguito presionado a este nivel para que el re inflado sea más rápido y homogéneo.

Figura 3. Esquema de los Ritmos Circadiano

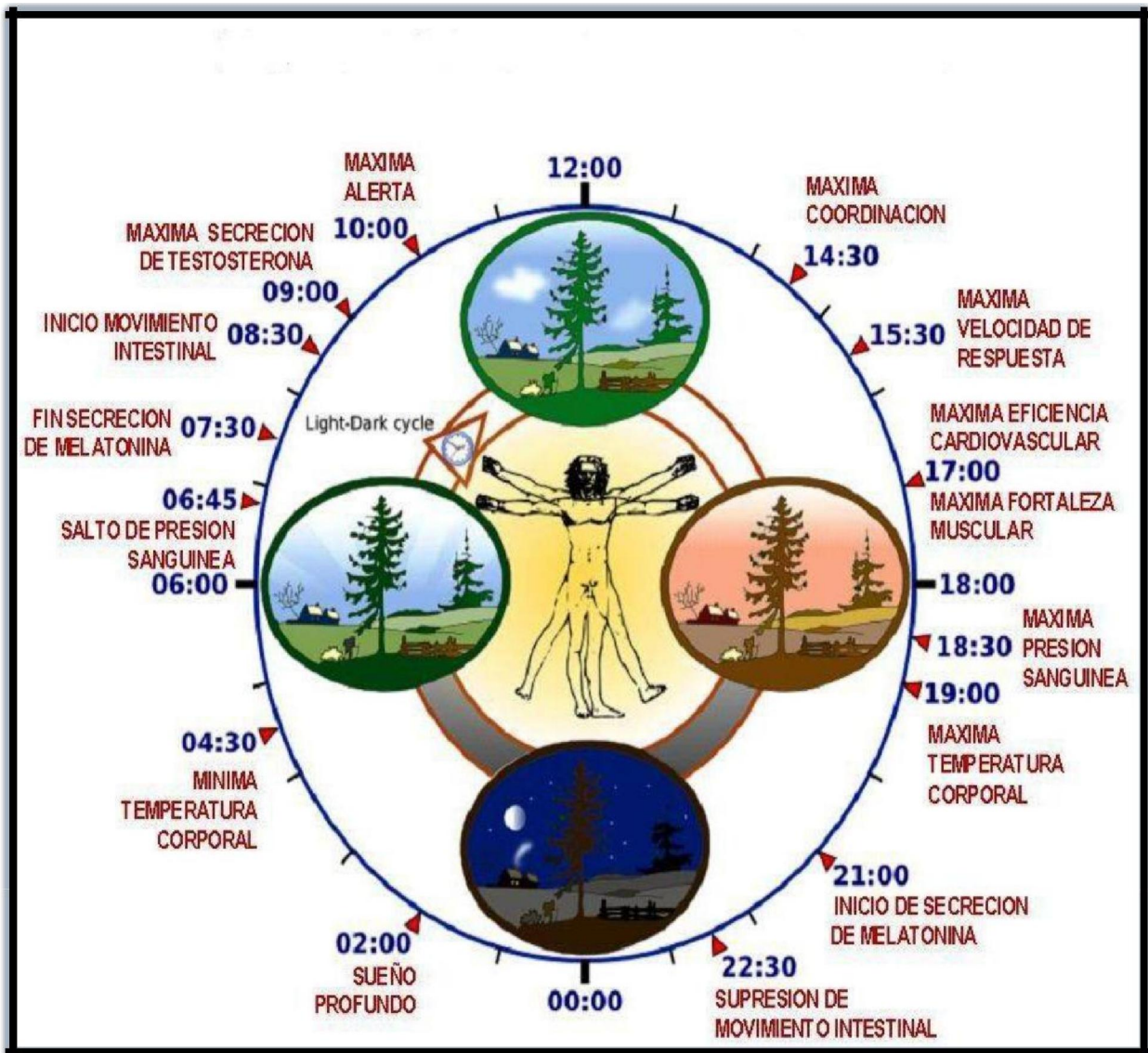
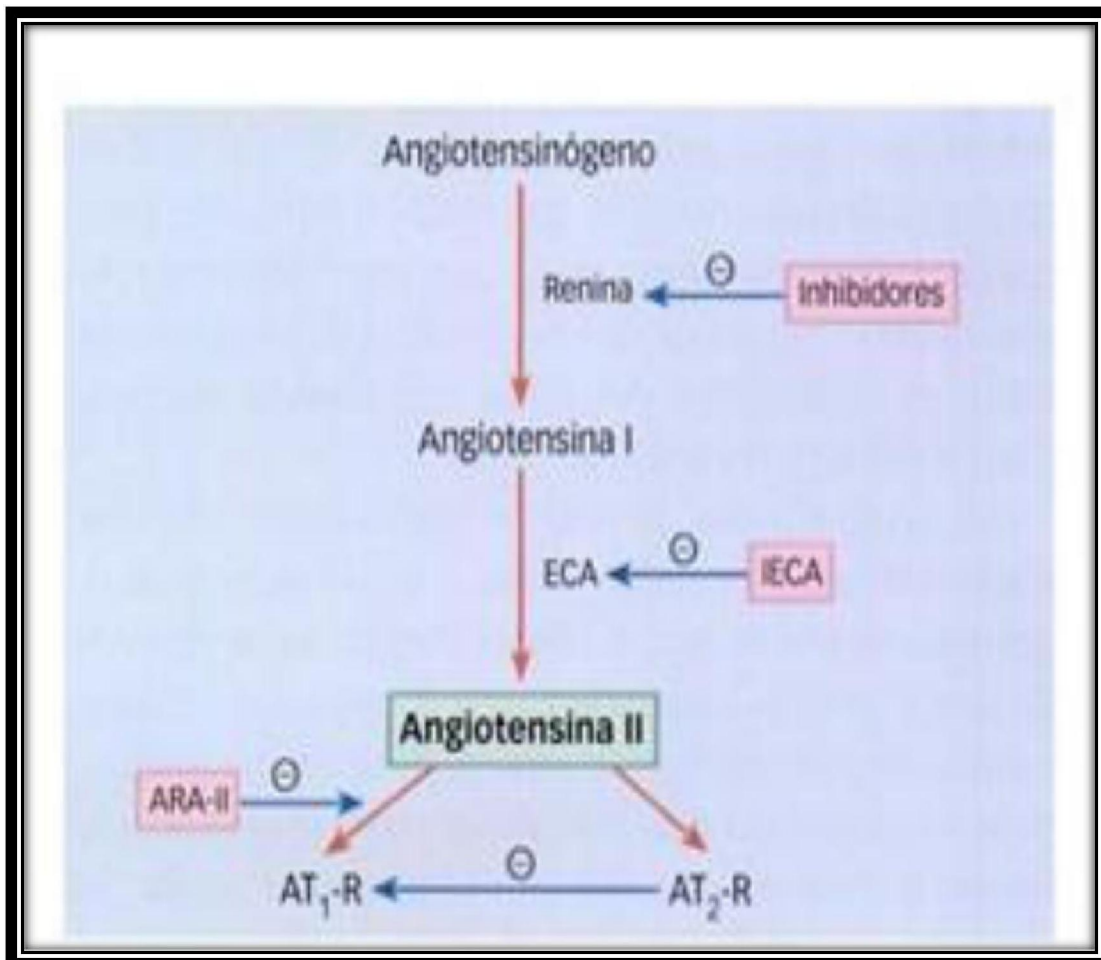


Tabla 12. Clasificación de los Fármacos Antihipertensivos.

Diuréticos.	Diuréticos tiazídicos	Clortalidona Hidroclorotiazida Indapamida Xipamida
	Diuréticos de asa	Furosemida, Torasemida
	Diuréticos ahorradores de potasio	Amiloride Triamterene Espironolactona
Bloqueadores	Bloqueadores beta.	Atenolol Propanolol
	Bloqueadores alfa.	Doxazocina Prazocin Terazocin.
Bloqueadores de los canales de calcio	Dihidropiridimínicos	Nifedipina Amlodipina
	No dihidropirimidínicos	Verapamilo
Vasodilatadores		Hidralazina
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).		Enalapril Lisinopril Captopril
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II		Irbesartán Losartán Valsartán

Fuente: (Curso de Farmacología Clínica Aplicada, 2008)

Figura 4. Mecanismo de Acción de Losartán



Fuente: (Velázquez, 2011)

Anexo 20

Tabla 13. Cronograma de Actividades (Por Semanas)

Actividad	Fecha														Lugar	Participantes		
	Julio		Agosto				Septiembre				Octubre							
	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Reuniones con el tutor para revisión del protocolo	X	X															Centro Comercial Managua	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.
Obtención de información, revisión de expedientes y selección de la muestra			X	X	X												Puesto de Salud Salomón Moreno	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.
Toma de presión por la mañana a muestra seleccionada						X											Puesto de Salud Salomón Moreno	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.
Toma de presión por la tarde a muestra seleccionada							X										Puesto de Salud Salomón Moreno	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.
Toma de presión domiciliar por la noche a muestra seleccionada						X											Domicilio de los pacientes.	Persona asignada para tomar presión y pacientes
Identificación de px con aumento de PA según horario circadiano								X									Centro Comercial Managua	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.
Administración del tx según ciclo circadiano									X	X	X	X	X	X			Domicilio de los pacientes.	Pacientes en estudio
Mediciones de presión finales y análisis de resultados													X	X			Puesto de Salud Salomón Moreno	María Celene Sánchez, Raquel Borda, Tutor.

GLOSARIO

Angiotensina II: Hormona peptídica que causa vasoconstricción y un posterior aumento de la presión arterial.

ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Arterias: El término "arteria" proviene del griego *ἀρτηρία*, «tubo, conducción (que enlaza)». Una arteria es cada uno de los vasos que llevan la oxigenada (exceptuando las arterias pulmonares) desde el corazón hacia las demás partes del cuerpo.

Arteriolas: Una arteriola es un vaso sanguíneo de diámetro menor de 40 o 100 micras según la bibliografía consultada, dependiendo su diámetro del grado de contracción arteriolar, que resulta de ramificaciones de las arterias y conduce la sangre hacia los capilares.

Aorta: La aorta es la principal arteria del cuerpo humano, que en individuos adultos tiene 2,5 cm de diámetro. La aorta da origen a todas las arterias del sistema circulatorio excepto las arterias pulmonares, que nacen en el ventrículo derecho del corazón.

Arterioesclerosis: La arteriosclerosis (del gr. *ἀρτηρία* 'tubo' y *σκλήρωσις* 'endurecimiento patológico') es un término general utilizado en medicina humana y veterinaria, que se refiere a un endurecimiento de arterias de mediano y gran calibre. La arteriosclerosis por lo general causa estrechamiento (estenosis) de las arterias que puede progresar hasta la oclusión del vaso impidiendo el flujo de la sangre por la arteria así afectada.

Afección cardiovascular: este término es usado para referirse a todo tipo de enfermedades relacionadas con el corazón o los vasos sanguíneos, (arterias y venas).

Adrenalina: La adrenalina, también conocida como epinefrina por su Denominación Común Internacional (DCI), es una hormona y un neurotransmisor. Incrementa la frecuencia cardíaca, contrae los vasos sanguíneos, dilata los conductos de aire, y participa en la reacción de lucha o huida del sistema nervioso simpático. Químicamente, la adrenalina es una catecolamina, una monoamina producida sólo por las glándulas suprarrenales a partir de los aminoácidos fenilalanina y tirosina.

Agentes progestacionales: Los agentes progestacionales son una forma de hormona progesterona femenina sintética.

Actividad fibrinolítica sanguínea: consiste en la degradación de las redes de fibrina formadas en el proceso de coagulación sanguínea, evitando la formación de trombos.

Biodisponibilidad: "Significa la cantidad y velocidad a la cual el principio activo es absorbido desde un producto farmacéutico y que queda disponible en el sitio de acción".

Barrera hematoencefálica: La barrera hematoencefálica (BHE) es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del sistema nervioso central (SNC).

Bulbo raquídeo: es el más bajo de los tres segmentos del tronco del encéfalo, situándose entre el puente troncoencefálico o protuberancia anular, por arriba, y la médula espinal, por debajo.

Citocromo p450: (abreviado CYP en inglés, o CIP en español, o simplemente P450) es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en bacterias, archaea y eucariotas.

Ciclo Circadiano: Ritmos biológicos con oscilaciones de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo.

Cronobiología: es una disciplina de la fisiología que estudia los ritmos biológicos, incidiendo tanto en su origen como en sus características y sus implicaciones. Posee especial interés en endocrinología, neurociencia y ciencia del sueño.

Cronofarmacología: La Cronofarmacología es la rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos

Coartación aortica: Es un estrechamiento de la arteria aorta que causa una obstrucción de su flujo. Es el resultado de anomalías en el desarrollo de la aorta antes del nacimiento.

Diástole: La palabra «Diástole» proviene del griego «diastellein» (expansión en el espacio), por lo cual se refiere al llenado ventricular y por lo que clásicamente se considera está conformada por tres fases: llenado rápido, diastasis y contracción auricular.

Diuresis: Proceso de secreción y eliminación de la orina del riñón.

Eficacia: del latín *efficacia*, la eficacia es la capacidad de alcanzar el efecto que espera o se desea tras la realización de una acción. No debe confundirse este concepto con el de eficiencia (del latín *efficientia*), que se refiere al uso racional de los medios para alcanzar un objetivo predeterminado (es decir, cumplir un objetivo con el mínimo de recursos disponibles y tiempo).

Eyectar: tr. Hacer que alguien o algo salga hacia fuera con fuerza

Exógeno: El término exógeno o exógeno es utilizado por distintas disciplinas para hacer referencia a algo que es originado en el exterior de una cosa.

Endógeno: El término endógeno o endógena es utilizado por distintas disciplinas para hacer referencia a algo que es originado dentro de una cosa.

Efecto bata blanca: El efecto de bata blanca (EBB) es aquel en que la presión arterial en la consulta, es más alta que el promedio de presiones registradas fuera del medio hospitalario.

Fármaco: fármaco es toda sustancia química que al interactuar con un organismo vivo da lugar a una respuesta, sea esta beneficiosa o toxica.

Farmacocinética: La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo. Trata de dilucidar qué sucede con un fármaco desde el momento en el que es administrado hasta su total eliminación del cuerpo.

Farmacodinamia: la farmacodinámica o farmacodinamia, es el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y de sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del fármaco y el efecto de éste sobre un organismo.

Feocromocitoma: El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático.

Farmacología clínica: es la especialidad médica que se ocupa de la evaluación de los efectos de los medicamentos en la especie humana, es decir, en la población general, en subgrupos específicos y en pacientes individuales.

Glándula suprarrenal: Las glándulas suprarrenales son dos estructuras retroperitoneales, la derecha de forma piramidal y la izquierda de forma semilunar, ambas están situadas encima de los riñones.

Glucocorticoides: Son hormonas de la familia de los Corticosteroides que participan en la regulación del metabolismo de carbohidratos favoreciendo la gluconeogénesis y la gluconeogénesis hepática con actividad inmunosupresora.

Gasto cardíaco: Se denomina gasto cardíaco o débito cardíaco al volumen de sangre bombeado por el corazón en un minuto.

Hipotensión: Presión excesivamente baja de la sangre sobre la pared de las arterias.

Hipertensión: Presión excesivamente alta de la sangre sobre la pared de las arterias.

Hipófisis: Glándula de secreción interna del organismo que está en la base del cráneo y se encarga de controlar la actividad de otras glándulas y de regular determinadas funciones del cuerpo, como el desarrollo o la actividad sexual.

Hormona antidiurética: La hormona antidiurética (HAD o por sus siglas en inglés ADH), también conocida como arginina vasopresina (AVP), o argipresina, es una hormona hipotalámica almacenada en neurohipofisis presente en la mayoría de mamíferos, incluyendo a los humanos.

Hipertrofiar: Causar o producir hipertrofia de un órgano o de una parte de él.

Hiperaldosteronismo: El hiperaldosteronismo es un trastorno en el cual la glándula suprarrenal segrega demasiada hormona aldosterona en la sangre.

Medicamento: Toda sustancia química que es útil en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades o de síntomas o signos patológicos o que es capaz de modificar los ritmos biológicos el medicamento sería un fármaco con fines médicos.

Metabolito: Un metabolito es cualquier molécula utilizada, capaz o producida durante el metabolismo.

Microcirculación: La microcirculación es el transporte de nutrientes hacia los tejidos y eliminación de los restos celulares y sustancias de desecho celular.

Nefropatía: La nefropatía se refiere al daño, enfermedad o patología del riñón. Otro término más antiguo para ella es nefrosis.

Natriuresis: excreción de una cantidad de sodio en orina superior a la normal, como la derivada de la administración de fármacos diuréticos natriuréticos o de distintos procesos metabólicos o endocrinos

Osmolalidad: Concentración de las partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmoles o en miliosmoles por kilogramo de disolvente.

Presión sistólica: La presión sistólica es la presión máxima que se alcanza en la sístole. Esta depende fundamentalmente del débito sistólico, la volemia y la distensibilidad de la aorta y las grandes arterias.

Presión diastólica: La presión diastólica es la mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica.

Procesos neurológicos: es aquel en que el sistema nervioso central recibe información que proviene del cuerpo (sonidos, luz, objetos, texturas, etc.), la organiza, la integra con otros estimulantes y produce una respuesta apropiada a cada sensación, permitiendo así la recuperación efectiva de una variedad de ocupaciones

Procesos hormonales: La señal del s. Nervioso son los neurotransmisores, en este caso la señal son las hormonas. Las hormonas pasan por lo general por la sangre; hay algunos que atraviesan por difusión entre órganos y tejidos y no tienen contacto con la sangre, pero son la minoría.

Protuberancia: Elevación o bulto redondeado que sobresale de una superficie.

Profármaco: Un profármaco es una sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva o poco activa. Posteriormente, el profármaco es metabolizado *in vivo* hasta un metabolito activo. Una de las razones por las que se usan profármacos es la optimización de los mecanismos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME).

Profilaxis: Conjunto de medidas que se toman para proteger o preservar de las enfermedades

Ritmos biológicos: son la recurrencia de fenómenos dentro de un sistema biológico con intervalos regulares.

Resistencia vascular periférica: Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso.

Renina-angiotensina-aldosterona: es un sistema hormonal que ayuda a regular a largo plazo la presión sanguínea y el volumen extracelular corporal.

Sedentarismo: el estilo de vida cotidiano que incluye poco ejercicio, lo que suele aumentar el riesgo de problemas de salud, especialmente aumento de peso (obesidad) y padecimientos cardiovasculares.

Síndrome isquémico coronario: hace referencia al grupo de síntomas atribuidos a la obstrucción de las arterias coronarias.