

Importancia y significación del ritmo circadiano de la presión arterial

José Andrés Octavio.

Cátedra de Patología General y Fisiopatología
Escuela de Medicina Luis Razetti e Instituto
de Medicina Experimental, Facultad de Medicina
Universidad Central de Venezuela,
Caracas - Venezuela

Resumen

El advenimiento en las últimas dos décadas, del uso de registradores automáticos de presión arterial (PA), ha permitido conocer el ritmo circadiano de la misma y los factores que los determinan. Fundamentalmente, dicho ritmo está influido por el ciclo sueño-vigilia, y por la actividad. El conocimiento de la variación diaria de este parámetro, ha llevado inevitablemente a la revisión del valor de las tomas de la PA en forma aislada o casual, como parámetro que permite distinguir los sujetos normales y los hipertensos, y más importante aún, a la revisión de la capacidad de predicción de estas tomas de PA, en lo que se refiere a la aparición de daño de los órganos blanco de la enfermedad hipertensiva.

La evidencia de la literatura sugiere, por un lado, que individuos catalogados como hipertensos con los métodos tradicionales pueden en realidad padecer lo que se denomina «hipertensión de bata blanca» (cifras anormales de PA que aparecen sólo cuando son determinadas por el médico), cuya significación está por

establecerse. Por otro lado la literatura señala que las cifras de 24 horas son mejores predictoras de daño vascular.

Los registros de 24 horas de PA ofrecen además la ventaja de ser más reproducibles que las tomas aisladas o casuales, y permiten por otra parte estudiar los valores de PA durante el sueño y durante las fases iniciales del día o la vigilia, períodos estos donde las determinaciones parecen tener importancia fisiopatológica.

No existen sin embargo, parámetros aceptados universalmente como normales para los valores de PA de 24 horas, ni tampoco se han realizado estudios de seguimiento de individuos con estos valores, sin tomar en cuenta su PA casual, ya que esto podría acarrear omisión en el tratamiento de sujetos hipertensos. Estos hechos unidos a factores ligados a los costos operativos, restringe hasta el momento el uso de estos sistemas a estudios experimentales o a indicaciones clínicas muy precisas. Sin embargo, éstas se han ido ampliando con la experiencia cada vez mayor acumulada en este campo.

Palabras Claves:

Presión arterial, ritmo circadiano

Es bien conocido que la presión arterial sufre variaciones en todos los individuos durante el día (Bevan y col., 1969, Mancía y col., 1983a). Cambios durante las 24 horas no solo ocurren en esta variable, sino también en otros parámetros; (Moore-Ede y col., 1983) físicos, como la temperatura, o bioquímicos, como es el caso de algunas hormonas. El ritmo de dichas variables en las 24 horas, es lo que se conoce como ritmo circadiano (del latín; aproximadamente un día).

Estas variaciones están determinadas por múltiples factores, algunos de los cuales son internos (el llamado reloj biológico), y parecen estar controlados por centros hipotalámicos (Moore-Ede y col., 1983). Otros factores son externos, posiblemente relacionados con el ciclo noche-día, ya que dichos ritmos pueden modificarse en personas cuyas actividades son nocturnas. Pueden también ser afectados por el ciclo actividad-reposo (Moore-Ede y col., 1983), sin embargo, los ritmos circadianos persisten en personas que se encuentran en reposo permanente. Por último, situaciones emocionales o influencias ambientales que ocurren a lo largo del día influyen también en el perfil del ritmo circadiano en un individuo (Mancía y col. 1993).

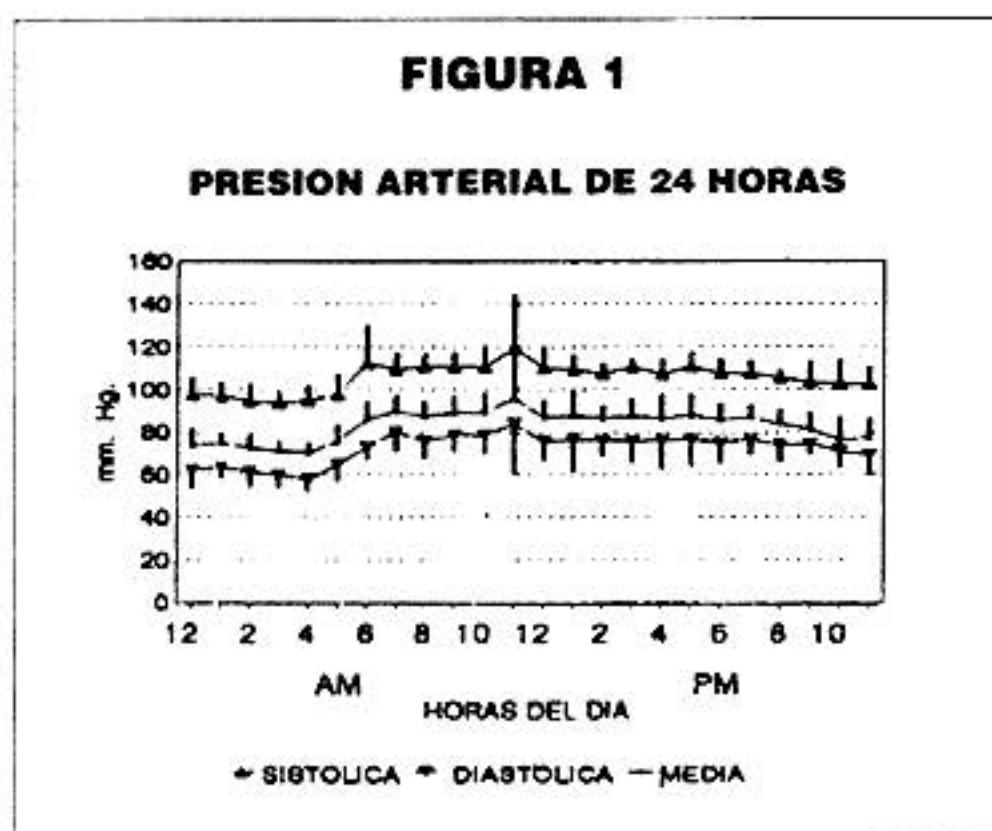
La posibilidad de medir la presión arterial a lo largo de las 24 horas en sujetos humanos surge en los años sesenta, cuando se empezaron a realizar mediciones directas de dicha variable utilizando cánulas insertadas en arterias periféricas, conectadas a registradores portátiles (Bevan y col. 1969).

Con este método se establecieron los patrones normales de variación de la presión arterial a lo largo de las 24 horas, así como la presencia de numerosos componentes oscilatorios en dichos registros (Parati y col. 1993) (componentes irregulares, componentes de baja, media y alta frecuencia etc.), cuya significación está por establecerse.

En años más recientes, el estudio del ritmo circadiano de la presión arterial se ha visto enriquecido y popularizado por la aparición de registradores «no invasivos» o incruentos, que permite mediciones a grupos mayores de individuos, sin el riesgo de molestias o complicaciones (Sokolow y cols., 1966).

Estos últimos sistemas tienen la desventaja de que las determinaciones se realizan cada 10, 15 o 30 minutos y no en forma continua, y lógicamente no permiten hacer análisis de variabilidad instantánea. Tienen la virtud ya mencionada; la ausencia de problemas o molestias colaterales en el sujeto en estudio.

En forma característica, el ritmo circadiano de la presión arterial, obtenido con un registrador no invasivo tiene un perfil que es bastante constante y reproducible, tanto en individuos sanos, como en sujetos que sufren de hipertensión arterial. En la figura, que corresponde a los promedios horarios de 10 sujetos normales, se observan (Figura 1), como fenómenos fundamentales,



La gráfica muestra los registros promediados de 10 individuos sanos durante las 24 horas del día. Las líneas verticales hacia arriba y abajo representan las desviaciones estándar de cada hora de registro. Obsérvese el ascenso matutino y el descenso nocturno de las presiones.

un ascenso matutino y un descenso nocturno. El primero de ellos, comienza al inicio, o inmediatamente antes de la vigilia, y se mantiene con algunas oscilaciones durante este período. Este ascenso está posiblemente en relación con el cambio de nivel del sueño y en menor medida con la actividad. El descenso nocturno, coincide con el reposo y el sueño.

Desde el punto de vista clínico la existencia de este patrón en las 24 horas tiene una serie de implicaciones de significación. La más importante de ellas, se relaciona con el hecho de que a pesar de ser la presión arterial cambiante a lo largo del día, tanto el diagnóstico de la hipertensión arterial, o enfermedad hipertensiva, como el manejo de la misma, han sido establecidos sobre la base de tomas aisladas de presión arterial realizadas generalmente por personal médico (Kannel y col., 1974). Surge de acuerdo con esto la interrogante de si dichas tomas de presión arterial reflejan en realidad el comportamiento de esta variable a lo largo del día.

Numerosos estudios han mostrado (Mancia y col., 1988, Caldera y col., 1993) que existe una diferencia significativa entre los valores de presión arterial obtenidos en tomas aisladas y las presiones que se obtienen en registros continuos de 24 horas. Estas diferencias son ciertas, tanto para la presión promedio de las 24 horas, como para las presiones promedio diurnas o nocturnas.

Del estudio de esta información, ha aparecido el concepto de «Hipertensión de bata blanca», (Mancia y col., 1983b Julius y col., 1990) que se refiere a la existencia de valores anormalmente altos de presión arterial obtenidos por el médico, que no reflejan las cifras que a lo largo del día están presentes en ese individuo, y que pueden ser normales.

Este fenómeno se ha relacionado con el estrés causado en el individuo por la presencia del médico. (Julius y col., 1990) el cual no ocurre cuando la presión es medida por personal no médico o cuando dicha

medición se realiza en el hogar.

Las diferencias señaladas plantean la interrogante de cuál determinación (presión casual vs presión de 24 horas) refleja con mayor precisión el estado del sujeto, y más interesante aún, cuales parámetros son capaces de predecir mejor la aparición de las complicaciones relacionadas con la hipertensión arterial (cardiopatía, retinopatía, daño renal, encefalopatía etc.), y en consecuencia, cuales deben ser las guías o las pautas para el tratamiento de la hipertensión arterial (Perloff y col., 1983, Whitte y col., 1989).

Para tener una respuesta cierta a este punto, tendrían que desarrollarse estudios prospectivos, sobre la evolución a largo plazo de individuos con cifras tensionales elevadas obtenidas en registros de 24 horas. Existen algunos estudios que apuntan en este sentido (Perloff y col., 1983). Sin embargo, la realización de este tipo de estudio a gran escala no parece factible desde el punto de vista ético, ya que implicaría el seguimiento, sin intervención terapéutica, de personas con cifras elevadas de presión arterial, obtenida por los métodos tradicionales. Es sabido que estas cifras elevadas, son predictoras a mediano o largo plazo, de daño vascular (Kannel, 1974).

Por estos motivos el grueso de la información de que se dispone proviene de cortes instantáneos que correlacionan, los valores de presión arterial con la existencia de daño a "órganos blanco" provocado por la hipertensión (Mancia y col., 1988, White y col., 1989). En este sentido se han utilizado diferentes parámetros derivados de los registros de 24 horas, a saber:

1-El promedio de las presiones de las 24 horas, tanto sistólica como diastólica (Devereux y col., 1984)

2-El promedio de las presiones diurnas o nocturnas (Mancia y col., 1993).

3- La variabilidad en 24 horas de la presión, lógicamente esta información sólo

puede ser obtenida a cabalidad mediante registros continuos, y por lo tanto, invasivos (Parati y col., 1993).

4- La llamada «carga de presión arterial», que se refiere al porcentaje de registros que superan los valores considerados normales (White y col., 1989).

5- La presencia de la llamada «hipertensión de bata blanca», que como ya se señaló consiste en la aparición de cifras elevadas de presión arterial, solamente cuando ésta es determinada por el personal médico (Julius y col., 1990).

La mayoría de estos parámetros han demostrado una correlación significativa, con la presencia de daños en los llamados «órganos blanco» de la hipertensión arterial (corazón, arterias, retina, cerebro etc.), y esta correlación es generalmente mayor que la que se obtiene con los registros casuales o aislados de la presión arterial (Parati y col., 1987, Mancia y col., 1988).

Estos hallazgos, han provocado una utilización cada vez mayor de los registros de 24 horas, para el manejo de la hipertensión arterial. Sin embargo, la ausencia de estudios prospectivos con este método, en contraste con los numerosos estudios de seguimiento, en los cuales se ha utilizado los registros casuales de presión arterial, hace que estos últimos continúen siendo el patrón de referencia para el diagnóstico y manejo de la enfermedad hipertensiva (Kannel, 1974. Joint Committee in Hypertension, 1984).

En el momento actual se considera que los registros de 24 horas de presión arterial, tienen gran aplicación como método de investigación, y utilidad desde el punto de vista puramente asistencial en algunas situaciones concretas, entre las cuales destacan (Mancia y col., 1993).

1-La presencia de repetidas tomas elevadas de presión arterial por parte del médico, que no muestren correspondencia con otras tomas realizadas al individuo.

2-La necesidad del control estricto de presión arterial en situaciones de alto riesgo, ej. pacientes con disección aórtica, con insuficiencia cardíaca por cardiopatía hipertensiva o hipertensión durante el embarazo.

3-Evaluación de la eficacia de medicamentos antihipertensivos en pacientes de difícil control.

4-En pacientes en quienes se sospeche crisis hipertensivas aisladas y de breve duración.

5- En individuos en quienes se encuentra una alteración cardíaca (ej. hipertrofia), sin causa evidente.

Existen otros aspectos, ya no en el área estrictamente asistencial que confieren gran interés a la utilización de registros presorios de 24 horas. En primer lugar, es ampliamente conocido que el ensayo de drogas antihipertensivas, debe hacerse utilizando un grupo «placebo», con el cual comparar el efecto que se obtiene con la administración de la droga a probar. Este hecho complica la realización de dichos estudios, e introduce un elemento que puede ser cuestionable desde el punto de vista ético, ya que se administra al sujeto experimental una sustancia, sin que se le pueda informar, o incluso, sin que el investigador conozca, si se trata de la droga activa (droga en prueba), o inactiva (placebo). Los registros de 24 horas, no parecen, de acuerdo a lo descrito en la literatura (Mutti y col., 1991), modificarse por la administración de «placebo», y por lo tanto los ensayos clínicos que se realizan utilizando esta metodología no requieren, la utilización de dichos placebos, y son por lo tanto, mas sencillos de realizar y no plantean los problemas éticos señalados.

Por otra parte, como se muestra en la gráfica de la figura 1, existe un elemento fundamental que se pone en evidencia en dichos registros que consiste en el ascenso matutino de la presión arterial, que se inicia en las primeras horas del día y alcanza su

máximo alrededor del mediodía. Este fenómeno, constante en los registros de presión de 24 horas, ha sido atribuido al aumento de catecolaminas que ocurre en esta fase (Parati y col., 1993). Coincide este período también, con un aumento en la agregabilidad plaquetaria y en la resistencia periférica (Panza y col., 1991), responsable ésta última del aumento de presión arterial descrito. Además de la importancia que puede tener este período desde el punto de vista fisiológico y del control circulatorio, él posee gran interés por haberse demostrado desde hace varios años, que es en esta fase del día cuando ocurren con mayor frecuencia accidentes cardiovasculares y muerte por estos mismos accidentes (Muller y col., 1989, 1991). (Accidentes vasculares cerebrales, infarto del miocardio, angina de pecho o muerte súbita).

Aunque en el momento actual no está establecido si la manipulación de los cambios matutinos puede provocar un cambio en la incidencia de estos eventos patológicos, es posible que en el futuro se establezca la importancia del conocimiento y del manejo de las alteraciones de la presión arterial que ocurren en estas horas, para lo cual resultarían de fundamental importancia los registros continuos o intermitentes de presión arterial a lo largo del día.

REFERENCIAS

Bevan, A.T., Honour AJ, Stott F (1969). Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin. Sci.* 36:328-344

Caldera, A., Octavio, J.A., Pérez González JF (1993). Significación de los registros aislados de presión arterial obtenidos en el consultorio. XXIV Congreso Venezolano de Cardiología. Puerto La Cruz.

Devereux, R.B., Pickering TG. (1988). Relationship between ambulatory and exercise blood pressure and cardiac structure. *Am. J. Cardiol.* 116:1124-1133

Join National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the 1984 report of the Join National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1984;144:1045-1057

Julius, E., Mejia, A., Jones, K., Krause, L., Shork N, VandeVen, C., Johnson, E., Petrin, J., Sekkarie, M.A., Kjeldsen, S.E., Schmoeder, R., Gupta, R., Ferraro, J., Nazzaro, P., Weissfelt J., (1990) «White coat» versus «sustained» borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension*, 16:617-623.

Kannel, WB., (1974) Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog. Cardiovasc Dis.* 17:5-23

Mancia, G., Di Rienzo, M., Parati G. (1993) Ambulatory Blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*, 21:510-524

Mancia, G., Parati, G., Pomidossi, G., Grassi, G., Casadei, R., Zanchetti, A., (1987). Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension*, 9:209-215.

Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Parati, G., Pomidossi, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Di Rienzo, M., Pedotti, A., Zanchetti A. (1983). Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.* 53:96-104.

Mancia, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Parati, G., Pomidossi G, Ferrari, A., Gregorini, L., Zanchetti, A., (1983). Effects of blood pressure measurements by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*, 2:695-698

Mancia, G., Parati, G., Albini, F., Villani, A., (1988). Circadian blood pressure variations and their impact on disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 12 (Suppl. 7):S11-S17.

Moore-Ede, M.C., Czeisler, C.A., Richardson, G.S., (1983). Circadian timekeeping in health and disease. *N. Engl. J. Med.* 309: 469-476

Muller, J.E., Toffler, G.H., Stone, P.H., (1989). Circadian variations and trigger of onset of acute cardiovascular events. *Circulation*, 79:733-43.

Muller, J.E. y Toffler, G.H., (1991). Circadian variations and cardiovascular disease *N. Engl J. Med.* 325:1038-1039.

Mutti, E., Trazzi, S., Omboni, S., Parati, G., (1991). Effect of placebo on 24 hours non-invasive ambulatory blood pressure. *J Hypertens.* 9:361-364.

Panza, J.A., Epstein, S.E., Quyyumi, A.A., (1991). Circadian variations in vascular tone and his relations to alfa-sympathetic vasoconstrictor activity. *N. Engl. J. Med.* 325:986-90.

Parati, G., Di Rienzo, M., Mancia, G., (1993). Ambulatory blood pressure monitoring in the elderly: evaluation of antihypertensive treatment and analysis of blood pressure variability. *Current Science*, 1:474-482

Parati, G., Omboni, S., Di Rienzo, M., Freattola, A., Albini, F., Mancia, G., (1992). Twenty-four hour blood pressure variability: Clinical implications. *Kydney International*, 41; (Suppl. 37). S24-S28

Parati, G., Pomidossi, G., Albini, F., Malaspina, D., Mancia, G., (1987). Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J. Hypertens.* 5:93-98.

Perloff, D., Sokolow, M., Cowan, R., (1983). The pronostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA*, 249:2792-2798.

Sokolow, M., Werdegarr, S.H., Hinman A.T., (1966). Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications. *Circulation*, 34:279-298.

Tarazzi, S., Mutti, E., Frattila, A., Imholz, B., Parati, G., Mancia, G., (1991). Reproducibility of non-invasive and intra-arterial blood pressure monitoring: Implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 9:115-119.

Thibonnier, M., (1992). Ambulatory blood pressure monitoring. When is it warranted. *Postgraduate Med.* 91:266-274

White, W.B., Dey, H.M., Schulman, P., (1989). Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am. Heart J.* 118:782-795

White, W.B., Schulman, P., McCabe, U.J., Dey, H.M., Average daily blood pressure, not office blood pressure determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; 261:873-877.