



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

TITULO DE LA TESIS

**“FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO  
CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON  
HIPERTENSION ARTERIAL”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA**

DRA. WENDY BLANCO TREJO

**TUTOR**

DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD,

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**COLABORADORES**

DR. JOSÉ RAMÓN PANIAGUA SIERRA

M. MARILIN VICTORIA MARTÍNEZ OLIVARES

DR. LUIS ANTONIO MORENO RUÍZ

México, Ciudad de México. Marzo 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **COLABORADORES**

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez

**Representante de la Sede Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.**

Dra. Silvia Palomo Piñón

**Coordinador Médico del Programa para la Formación de Investigadores.  
División de Desarrollo de la Investigación.  
Coordinación de Investigación en Salud.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.**

Dr. José Ramón Paniagua Sierra

**Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.**

M. Marilin Victoria Martínez Olivares

**Maestra en Administración de Hospitales y Salud Pública.  
Instituto de Estudios Superiores en Administración Pública, A.C.**

Dr. Luis Antonio Moreno Ruíz

**UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.**

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a **Dios** por permitirme alcanzar este gran sueño.

A mi hijo **Axel Saavedra Blanco** por acompañarme y comprenderme.

A mis padres **Rosa Trejo Pérez** y **Moisés H. Blanco Flores** por su incansable apoyo en todo momento.

A la Dra. **Silvia Palomo Piñón** por llevarme de la mano con gran paciencia, disciplina y constante asesoría.

Al Dr. **José Ramón Paniagua Sierra** por su profesionalismo, orientación y dedicación.

Al Dr. **Luis Antonio Moreno Ruíz** por su tiempo y empeño para ayudarme a comprender más a fondo el campo de la Hipertensión Arterial.

A la Dra. **Ma. Del Carmen Martínez García** por su ánimo, orientación e instrucción en metodología de la investigación.

Al Dr. **Pablo Antonio Kuri Morales** Subsecretario de Salud y Promoción a la Salud por ser una fuente de inspiración por su destacado trabajo y compromiso social en la Medicina Preventiva y Promoción de la Salud en nuestro país.

Al cuerpo de gobierno de las UMF 1 y UMF 21 de la ciudad de México en especial a la Dra. **Dulce Ma. Rodríguez Vivas**, a la Dra. **Juana Marlen Ruíz Batalla**, a la Dra. **Paula Ávalos Maza**, a la Dra. **Leonor Campos Aragón**, al Dr. **José Jesús Arias Aguilar** y al Dr. **Óscar Acevedo Giles** por su valioso apoyo en facilitar la aplicación del trabajo de investigación así como a los Médicos Familiares de ambos turnos por su participación activa para el desarrollo del mismo.

*“Pensad que las cosas maravillosas que podréis aprender en vuestras escuelas son el trabajo de muchas generaciones, que en todos los países de la tierra las lograron con mucho afán y mucha fatiga. Las ponemos en vuestras manos como herencia, para que las respetéis, desarrolléis, y fielmente las entreguéis a vuestros hijos. Así es como nosotros, los mortales, nos hacemos inmortales, transmitiendo el trabajo hecho por todos”.*

*“Si pensáis en esto, encontraréis sentido a la vida y a vuestros esfuerzos, y podréis transmitir vuestras certeras convicciones a otros pueblos y otras épocas.”*

**Albert Einstein.** *Mi visión del mundo.*

## ÍNDICE

	Pág
Resumen.....	7
Marco de Referencia y Antecedentes.....	8
Planteamiento del Problema.....	19
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	19
Objetivos.....	20
Metodología.....	20
Tipo de estudio.....	20
Población.....	21
Criterios de inclusión .....	21
Criterios de exclusión.....	21
Criterios de eliminación.....	22
Definición de las variables y forma de medición.....	22
Procedimientos.....	28
Análisis e interpretación de los datos.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	39
Perspectivas.....	42
Anexos.....	44
Referencias bibliográficas.....	57

## ABREVIATURAS

<b>ACTH</b>	Hormona Adrenocorticotropina
<b>ARC</b>	Alteración del Ritmo Circadiano de la PA
<b>CRF</b>	Factor Liberador de Corticotropina
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>EVC</b>	Evento Vascular Cerebral
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>HTA-D</b>	Hipertensión Arterial Descontrolada
<b>IAM</b>	Infarto Agudo al Miocardio
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>MAPA</b>	Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAM</b>	Presión Arterial Media
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>RCN</b>	Ritmo Circadiano Normal de la PA
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>SM</b>	Síndrome Metabólico
<b>SNA</b>	Sistema Nervioso Autónomo
<b>SNS</b>	Sistema Nervioso Simpático
<b>TFG</b>	Tasa de Filtración Glomerular
<b>TRH</b>	Hormona Liberadora de Tirotropina

## **1.-TITULO**

**“FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL”**

## **2.- IDENTIFICACIÓN DEL TUTOR PRINCIPAL:**

Dra. Silvia Palomo Píñón <sup>1</sup>

Unidad de Adscripción:

<sup>1</sup> Coordinador Médico del Programa para la Formación de Investigadores. División de Desarrollo de la Investigación. Coordinación de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI. 4º Piso Edificio B Anexo a la Unidad de Congresos. Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP: 06725, México, Ciudad de México. Teléfono: (55) 5627-6900 Ext 21224. Correo electrónico: [silvia.palomo@imss.gob.mx](mailto:silvia.palomo@imss.gob.mx)

### 3.- RESUMEN

#### “FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL”

**Antecedentes:** La alteración en el ritmo circadiano de la presión arterial (PA) es un factor que favorece la presencia de complicaciones cardiovasculares en los enfermos con hipertensión arterial (HTA) esencial. Se estudian poco en la práctica clínica debido a la falta de equipos, los cuales son costosos. Es por ello que en el Primer Nivel de Atención Médica se requiere la identificación de parámetros clínicos que permitan intervenir oportunamente en el paciente para personalizar su atención y disminuir la prevalencia de complicaciones cardiovasculares.

**Objetivo:** Determinar los factores clínicos relacionados a la alteración del ritmo circadiano en pacientes con HTA esencial que cuentan con prescripción farmacológica.

**Material y Métodos:** Estudio transversal, analítico, en sujetos con HTA, tratados con 3 o más fármacos antihipertensivos de diferente clase, a quienes se les hizo una evaluación clínica integral y se les colocó un Monitor de 24 horas de la presión arterial. Los enfermos se dividieron en 2 grupos de acuerdo a la presencia o no de alteración del ritmo circadiano de la PA: en el Grupo 1 se incluyó a los que presentaron un ritmo alterado y en el Grupo 2 los que tuvieron un ritmo circadiano normal. Se analizó si el sexo femenino, la edad  $\geq 65$  años, la obesidad, diabetes tipo 2 (DT2), la enfermedad renal crónica (ERC), el síndrome metabólico (SM), y el descontrol hipertensivo se relacionan con la presencia de un patrón alterado (No Descendedor).

**Resultados:** 55 sujetos se incluyeron al estudio, el 54 % fueron mujeres, la edad tuvo una media de  $68.38 \pm 10.93$  años. Con el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial de 24 h (MAPA) el promedio de la presión arterial sistólica (PAS) fue de  $127.98 \pm 15.48$  mmHg y para la presión arterial diastólica (PAD)  $75.25 \pm 10.31$ . El patrón del ritmo circadiano más frecuente fue el No Descendedor tanto para la PAS como la PAD en un 41% y 36% respectivamente. Se encontró que los factores asociados a la alteración del ritmo circadiano de la PA fueron: el encontrar una cifra de PA no recomendada en el registro del consultorio con un OR 4.038(1.250-13.045),  $p=0.017$  y una TFG  $< 60$  ml/minuto/ $1.73m^2SC$  con un OR 4.200 (1.036-17.034)  $p= 0.034$ .

**Conclusión:** En los sujetos con HTA que reciben Atención Primaria la presencia de ERC y el descontrol de la PA en el consultorio figuran como posibles factores que sugieren una alteración en el ritmo circadiano de la presión arterial y requieren de complementación diagnóstica para otorgar un tratamiento individualizado que disminuya la posibilidad de complicaciones cardiovasculares.

#### Palabras clave

Ritmo circadiano de la presión arterial alterado, factores clínicos, hipertensión arterial.

## MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

### ***Ritmos circadianos***

Los ritmos circadianos son procesos biológicos que muestran oscilaciones endógenas alrededor de las 24 horas del día.<sup>1</sup> La palabra circadiano se deriva del latín *circa* y *dies* que significa alrededor o cerca de un día. El término circadiano se utiliza para denotar los procesos biológicos que ocurren diariamente o aproximadamente con un ritmo de 24 horas. Un proceso se considera circadiano si la oscilación está mantenida en ausencia de señales de tiempo (*zeitgeibers*) tales como los ciclos de luz/oscuridad.<sup>2</sup>

Estos ritmos circadianos se mantienen a través de la función del reloj circadiano que se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático, en la región ventral del hipotálamo. Este núcleo contiene 20,000 neuronas que generan los ritmos circadianos. Recibe la entrada de la luz a través de la retina vía tracto retinohipotalámico y sincroniza las oscilaciones del ciclo día/noche en los órganos periféricos. Es decir, transmite la información fótica en señales neurales y/o humorales lo que orquesta múltiples comportamientos y ritmos biológicos tales como el despertar, el hambre, la temperatura corporal y los ciclos de secreción hormonal.<sup>1,3</sup>

### ***Ritmo circadiano de la Presión arterial y frecuencia cardíaca***

La PA y la frecuencia cardíaca (FC) presentan un ritmo circadiano que está estrechamente asociado al ciclo de sueño-vigilia.<sup>4</sup> En personas con PA normal y con HTA no complicada la PA disminuye a sus más bajos niveles en el período nocturno durante el sueño, se eleva abruptamente con el despertar matutino y alcanza el pico o los valores pico durante las primeras horas de la actividad diurna. A este descenso normal de la PA durante el período del sueño del 10 - 20% en relación al promedio matutino se le denomina patrón *Descendedor*. Además, la PA presenta 2 picos durante el período diurno, el primero alrededor de las 9 am y el segundo alrededor de las 7 pm, con un pequeño nadir vespertino alrededor de las 3 pm. En adultos jóvenes sanos, la elevación matutina inmediata es alrededor de 20-25 mmHg. Sin embargo, en el adulto mayor quienes tienen menor compliance y elasticidad arterial, la elevación matutina de la PA puede ser tan alta como 40-60mmHg.<sup>5</sup>

El incremento de la presión arterial por la mañana coincide con el despertar y el inicio de la actividad, así como con el pico máximo de cortisol sanguíneo. En la fase diurna, se observan amplias oscilaciones tanto de PA como de FC, que pueden estar asociadas a las condiciones ambientales y a la actividad física, actividad mental o situaciones de estrés. También la PA y FC varían constantemente a lo largo del período de reposo, asociadas a los estadios del sueño. Durante los estadios más profundos 3 y 4 (No-REM) se observan los valores disminuidos, mientras que en los estadios 1 y 2, así como en el sueño REM se observa incremento en los valores de PA y FC, incrementos que no sobrepasan a los observados durante el día al realizar el análisis de toda la fase de reposo.<sup>4</sup>

### ***Mecanismos del patrón circadiano de la PA<sup>5</sup>***

La variación de la PA durante las 24 horas es el resultado de mecanismos exógenos y endógenos: 1) alteración exógena en el ciclo día-noche, de la actividad física y mental, estrés y otros eventos ambientales acoplados con el ciclo sueño-despertar y 2) ritmos circadianos endógenos neurohumorales y otras funciones biológicas.

Se ha encontrado que estos mecanismos están también influenciados por factores genéticos. Estudios han demostrado que la variabilidad circadiana de la PA, en particular los niveles nocturnos están bajo control genético. Por consiguiente, el descenso de la PA es una característica genética que puede ser mapeada por análisis de linaje. El control genético de la rigidez arterial es el mecanismo relacionado de esta heredabilidad.

El ciclo del sueño-despertar es un proceso coordinado que involucra cambios rítmicos a nivel sensorial, motor, autonómico, endócrino y cerebral. La variación cíclica en el sistema nervioso autónomo (SNA) juega un papel importante no sólo en el mecanismo del ciclo sueño-despertar, sino también en mediar la influencia del sueño y el despertar sobre la función cardiovascular y la PA.

La serotonina, arginina, vasopresina, péptido intestinal vasoactivo, somatotropina, insulina, y las hormonas esteroides y sus metabolitos están involucrados en la inducción de sueño, y el Factor Liberador de Corticotropina (CRF), Hormona Adrenocorticotropina (ACTH), Hormona Adrenocorticotropina (TRH), opiodes endógenos y prostaglandina E2 están involucrados en la activación y el despertar. El patrón cíclico de 24 horas de estos mediadores químicos se refleja en las oscilaciones fásicas de PA y la FC.

### ***Integración neuroendócrina del ritmo de la PA***

La función del SNA en los ritmos circadianos es bien conocida: el tono simpático domina durante la actividad diurna, mientras que el tono vagal predomina en el periodo nocturno. Durante la actividad diurna, los niveles plasmáticos de norepinefrina y epinefrina son más altos y muy bajos durante el sueño nocturno.<sup>5</sup>

Otros factores humorales como son el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), el Sistema Hipotálamo-pituitaria-adrenal, Sistema Hipotálamo-pituitaria-tiroides, el Sistema opioide y varios péptidos vasoactivos son bien conocidos en afectar el ritmo circadiano del sistema cardiovascular y de la PA.<sup>5</sup>

Las alteraciones del ritmo circadiano de la actividad del SNA y factores neurohumorales juegan un papel en la regulación central y /o periférica de la PA lo que resulta en una alteración del patrón de 24 horas de la PA. El desequilibrio de la actividad simpática vs parasimpática es el mayor determinante de esta alteración.<sup>5</sup>

### ***Ritmo circadiano del volumen sanguíneo***

El descenso nocturno de la PA es en parte resultado de la redistribución del volumen sanguíneo que ocurre en el período nocturno. El incremento nocturno del flujo sanguíneo periférico resulta en una disminución del volumen plasmático durante el periodo del sueño

y en consecuencia de la PA. La situación es inversa durante la mañana y el despertar; con una disminución en el flujo periférico y una elevada resistencia periférica.<sup>6</sup>

### ***Papel del sueño en la variación circadiana de la PA***

El sueño es el origen más importante y consistente de la variación circadiana de la PA. Las etapas más profundas del sueño, 3 y 4, coinciden con los menores niveles en la PA; mientras que en las etapas menos profundas, 1 y 2 del sueño REM, corresponde a los niveles de PA relativamente más altos, aunque son menores que durante el estado de despierto. Las fluctuaciones de la PA durante el sueño REM pueden ser tanta altas como 40mmHg. El sueño profundo (onda lenta o delta) predomina durante la primera mitad del descanso nocturno y coincide con el descenso nocturno de la PA. Durante la última mitad del sueño nocturno, relacionada al sueño REM y breves episodios relacionados al despertar, la elevación de la PA y la FC es más frecuente.<sup>5</sup>

### ***Significado clínico de los mecanismos circadianos de la PA***

La hora pico del sistema nervioso, endócrino, endotelial, péptido, hemodinámica renal y multitud de otros ritmos circadianos que participan en la regulación del patrón del 24 hrs de la PA ocurren principalmente durante la última mitad del sueño nocturno y a las horas iniciales del despertar diurno. El patrón de 24 horas de los eventos trombóticos, isquémicos, hemorrágicos y arrítmicos en la población general, están caracterizados por un exceso matutino prominente, lo que sugiere que el ritmo endógeno puede jugar un rol desencadenante o contribuyente.<sup>6</sup>

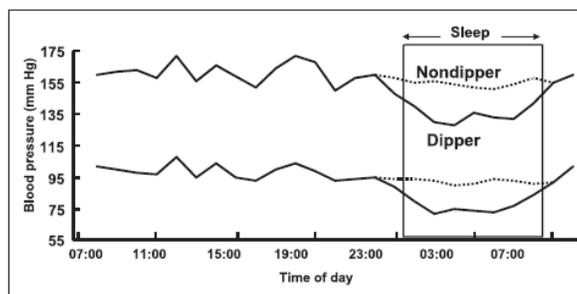
### ***Alteración del Ritmo Circadiano de la Presión Arterial***

Desde 1983 **Mancia y cols.**, describieron la variabilidad de la PA y la FC mediante registros continuos intraarteriales que mostraron una variabilidad entre 50 y 60 mmHg en el período de 24 horas.<sup>7</sup>

La variabilidad de la PA ha sido calculada sobre la base de la desviación estándar en el período de 24 horas de la PAS, PAD y presión arterial media (PAM), lo que ha permitido determinar que la variabilidad de la PAM es de alrededor del 10% del valor medio con grandes diferencias entre individuos y que la variabilidad de la PAS es mayor que la PAD. Se ha reportado además que la fluctuación es mayor en hipertensos que en normotensos.<sup>8</sup>

Existe una variabilidad de la PA en las 24 horas con una fuerte elevación antes de despertar, la mayor elevación de la PA se presenta alrededor del mediodía. Concomitantemente muchos eventos como la muerte cardiaca súbita, el infarto agudo al miocardio (IAM) y el evento vascular cerebral (EVC) muestran variaciones diurnas con una incidencia incrementada en la mañana. Estos eventos así como la albuminuria y la progresión del daño renal a etapas terminales, son relativamente comunes en pacientes en quienes la PA no disminuye durante la noche llamados *No Descendedores*. Su contraparte son los *Descendedores inversos* quienes presentan elevación de la PA durante la noche lo que conlleva a una mayor mortalidad cardiovascular (**Gráfica 1**).

**Gráfica 1** Perfil de 24 horas de la PA en sujetos con HTA con patrón Descendedor y No Descendedor.



**Fuente:** Larochelle P. Circadian variation in blood pressure: Dipper or Nondipper. The Journal of clinical hypertension 2002;4(4):S1-S8.

De manera que cuando se altera el ritmo circadiano de la PA hay 3 posibilidades: 1) Que el descenso sea < 10% en cuyo caso se denomina Perfil No Descendedor (No dipper); 2) Que el descenso sea mayor al 20% en cuyo caso se denomina Descendedor Extremo (Deep Dipper); 3) Que la presión arterial no descienda o que sea más elevada en el periodo nocturno, a lo que se denomina Ascendedor, descendedor inverso (Riser) (**Figura 1**). Dicha clasificación clásicamente se ha realizado mediante la fórmula:

$$100 \times (1 - \text{PAM noche} / \text{PAM día})$$

Se ha descrito otra manera de calcularlo, y es utilizando el **Cociente de la PA noche/día**:

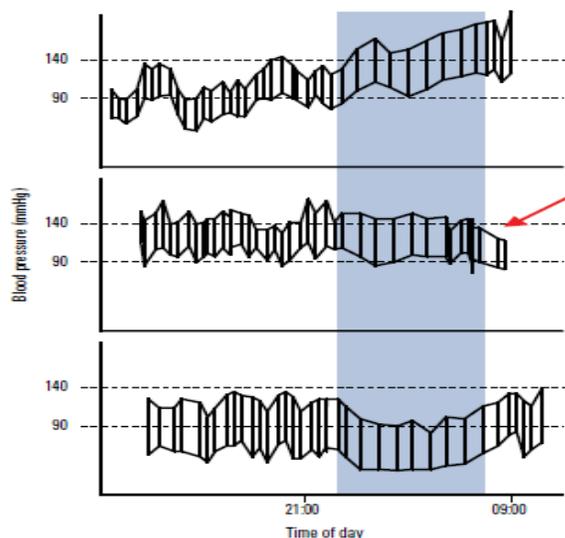
- >0.8 y <0.9 Descendedor
- >0.9 y <1 No descendedor
- ≥1 Descendedor inverso
- <0.8 Descendedor extremo

El *No Descendedor* clásicamente se ha asociado con mayor riesgo y peor pronóstico cardiovascular comparado con el descendedor<sup>9</sup>. Así lo demostró **Chen y cols.**, en este año en un estudio de 183 pacientes con HTA quien encontró que los No Descendedores tuvieron un incremento del índice de masa ventricular izquierda, mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica, mayor alteración de la función sistólica y diastólica y de rigidez arterial periférica. Además describió a este patrón como un factor de riesgo independiente para la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo.<sup>10</sup>

El patrón descendedor extremo se ha asociado a un mayor daño cerebrovascular<sup>11</sup> porque la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) es más baja durante el periodo nocturno. El ascendedor (riser) se ha descrito como un fuerte predictor de EVC fatal y

eventos cardiacos, especialmente en adultos mayores.<sup>12,13</sup> En promedio, por cada 5% de atenuación en el descenso de la PAS nocturna (PAS/PAD) confiere ≈20% de elevación en el riesgo de mortalidad cardiovascular.

**Figura 1** Ejemplos de patrones circadianos de la presión arterial ambulatoria.



En el cuadro inferior se presenta el registro de la PA durante el día <135/85mmHg y la presión de la noche de 10 -20% menor. En el cuadro de medio se muestra el patrón no descendedor donde la presión nocturna disminuye <10%. La flecha representa la caída de la PA durante la mañana, la cual está asociada a la sintomatología de los pacientes. En el cuadro superior se muestra el patrón descendedor reverso en un paciente con síntomas posturales severos, pero en quien la caída postural fue únicamente de 18mmHg.

**Fuente:** *Australian Family Physician* 2013;42(6):376-379.<sup>23</sup>

### **Factores clínicos relacionados a la alteración del ritmo circadiano de la PA**

El ritmo circadiano *No descendedor* se ha asociado con DT2, SM, apnea del sueño, daño de órganos cardíaco o extracardíaco, hipertensión resistente, así como a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.<sup>14</sup>

Se han descrito múltiples causas asociadas a la alteración del descenso nocturno de la PA, la **Tabla 1** resume las patologías más frecuentemente asociadas a la alteración del ritmo circadiano de la PA (No descendedor).

**Tabla 1.** Enfermedades frecuentemente asociadas a la HTA nocturna o a la ausencia de descenso de la PA nocturna

- . Un 25% presenta HTA esencial
- . Entre un 50-80% de los pacientes presenta HTA resistente
- . Presencia de ERC y fases avanzadas de la enfermedad renal
- . Hiperaldosteronismo primario
- . Feocromocitoma y paraganglioma
- . Síndrome de Cushing
- . Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
- . Neuropatía autonómica o fallo autonómico
- . Trasplante orgánico
- . Preeclampsia y eclampsia
- . Insuficiencia cardiaca congestiva

**Fuente:** Doménech M, Sobrino J. Hipertensión nocturna. *Hipertensión y Riesgo vascular* 2011; 28(4):143-148.

La HTA nocturna a diferencia de la normotensión nocturna, se ha sugerido como el mejor predictor de daño a órgano blanco subclínico y más importantemente, de eventos cardiovasculares: mortalidad total (+29%,  $p=0.04$ ) y para todos los eventos cardiovasculares (+38%,  $p=0.003$ ) comparada a la normotensión nocturna. El estudio pionero de **Li y cols.**, reportó que la proporción de hipertensión nocturna fue del 10.9% de los pacientes con hipertensión arterial. Ésta última se ha asociado a factores como: edad avanzada, sobrepeso, obesidad, glucosa elevada, colesterol total y triglicéridos elevados comparada con la normotensión.<sup>15</sup>

En 2009 **De la Sierra y cols.**, en una cohorte de 42 947 sujetos con HTA encontraron que la prevalencia del patrón *No Descendedor* fue de 53% en pacientes tratados y del 41% en no tratados; en la cohorte de pacientes en tratamiento se reportó una proporción de Descendedores de 39.9%, Descendedores Extremos en el 7.2%, No Descendedores en el 39.4% y Descendedores Inversos en 13.5%. En ambos grupos, encontraron que la edad avanzada, la obesidad, DT2, la enfermedad renal o cardiovascular estuvieron asociados a la disminución del descenso nocturno de la PA ( $p<0.001$ ). Así también encontraron que en el grupo de pacientes tratados el patrón *No Descendedor* estuvo asociado a mayor uso de fármacos antihipertensivos. Numerosos estudios han demostrado que la PA nocturna y el descenso nocturno están más fuertemente correlacionados con la Hipertrofia Ventricular Izquierda que el promedio de la PA durante el día o las 24 horas<sup>13,16, 17</sup>

En la **Tabla 2** se muestran los estudios que han descrito los factores clínicos asociados a la alteración del ritmo circadiano de la PA en pacientes con HTA, de éstos ninguno es mexicano. No hay por tanto, la posibilidad de determinar si los factores clínicos identificados en estas poblaciones se comportan de manera semejante en la población del país, en donde los factores de riesgo generales para enfermedad cardiovascular (ECV) son más prevalentes.

**Tabla 2** Estudios que determinan factores clínicos relacionados a la alteración del ritmo circadiano de la PA (patrón No Descendedor).

Autor y año	Población estudiada	Diseño	N	OR, IC 95%, p	Variable
Davidson y cols., 2006 <sup>18</sup> (Estados Unidos)	≥18 años de edad, con y sin HTA tratada	Cohorte retrospectivo	322	2.97(1.42-6.83), 0.004	DT2
				8.21(3.10-28.39)<0.001	ERC
Mediavilla y cols., 2007 <sup>11</sup> (España)	18-80 años, HTA con y sin tratamiento farmacológico	Cohorte prospectiva	702	2.44(1.39-4.27), 0.002	Obesidad
				3.26(1.30-8.13), 0.011	ERC
Routledge y cols., 2009 <sup>19</sup> (Canadá)	Mujeres con HTA esencial con y sin tratamiento farmacológico	Transversal	47	16(1.9-136.4), 0.011	Femenino
De la Sierra y cols., 2009 <sup>14</sup> (España)	>18 años ,HTA con y sin tratamiento farmacológico	Transversal	42 947	1.57(1.47-1.67)<0.001	Edad ≥60 años
				1.20(1.13-1.26)<0.001	Obesidad
Leal y cols., 2012. <sup>20</sup> (Venezuela)	>30 años de edad, con y sin HTA	Transversal	125	1.16(1.08-1.24)<0.001	Síndrome metabólico

ERC < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### **Sexo Femenino y menopausia**

Diversas líneas de investigación sostienen que los estrógenos son simpato-inhibitorios, éste efecto se ve modificado durante la menopausia donde existe una activación del SNS y del SRAA, disfunción endotelial, inhibición en la liberación de óxido nítrico, disminución de la síntesis de prostaciclina, incremento de la endotelina y del estrés oxidativo, además de factores de ECV: dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa y DT2.<sup>21,22</sup> Estas alteraciones se sinergizan para favorecer un patrón no descendedor por diversos mecanismos.

En un estudio transversal que incluyó a 47 mujeres con HTA **Routledge y cols.**, encontraron que el 66% fueron clasificadas como Descendedoras y 34% como No Descendedoras. Observaron que el estado posmenopáusico predice significativamente el patrón No Descendedor (OR=16; IC95% 1.9-136.4,  $p=0.011$ ).<sup>19</sup>

En un estudio longitudinal prospectivo con seguimiento a 7.5 años **Verdecchia y cols.**, encontró que las mujeres No Descendedoras tuvieron una morbilidad cardiovascular mayor comparada con las Descendedoras y los hombres ( $p=0.0002$ ).<sup>23</sup>

### **Edad ≥65 años**

Existe un incremento de la PA con el envejecimiento, así como una falta en el descenso nocturno, en esta población. Aunque con la edad la hiperactividad del SNS en el adulto mayor también presenta hipotensión ortostática, patrón no descendedor, mayor variabilidad de la PA, y reducida variabilidad de la FC, el decremento dependiente de la edad en el descenso nocturno puede estar relacionado con una alteración en la sensibilidad refleja de los baroreceptores en adultos mayores. Por lo tanto, la atenuación en el descenso nocturno de la PA en el adulto mayor puede explicarse parcialmente por cambios en los sistemas neuroendócrinos. A esto se suma el insomnio común en el adulto mayor que también afecta la variación de la PA.<sup>24</sup>

### **Obesidad**

Se ha descrito que la obesidad y una dieta alta en grasas están asociados estrechamente con la hipertensión y la pérdida del patrón de descenso de la PA, los mecanismos subyacentes aún no son claros. Sin embargo se ha sugerido que los mecanismos patogénicos implicados son el incremento del gasto cardiaco, del volumen sanguíneo y la activación nerviosa simpática central activada con el incremento de los niveles de catecolaminas plasmáticas, por lo que la hiperactividad del SNS es un mecanismo plausible. Aunado a esto, la dieta alta en grasa en estos sujetos produce hiperinsulinemia la cual ha sido asociada con la activación simpática.<sup>22</sup>

**Cuspidi y cols., 2008** en una muestra de 658 pacientes con HTA sin tratamiento, encontraron que los pacientes con obesidad tuvieron una reducción menor en la caída de la presión nocturna con respecto a los no obesos, así como 15% menos patrón Descendedor que los no obesos.<sup>25</sup> Por su parte, **De la Sierra y cols.,** en 2009, determinaron que el grupo con HTA en tratamiento el IMC (Índice de Masa Corporal)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  se relacionó al patrón No Descendedor OR 1.20(1.13-1.269),  $p < 0.0001$ .<sup>19</sup> Posteriormente en 2010 **Oliveira y cols.,** encontraron que el grupo No Descendedor cursó con un mayor IMC con un promedio de  $30.9 \pm 5.7$ , ( $p = 0.0377$ ), en comparación al grupo Descendedor IMC  $29.2 \pm 5.0$ .<sup>40</sup>

### **Diabetes Tipo 2**

En el paciente con DT2 los factores que alteran el ritmo circadiano de la PA son el descontrol glucémico, la hiperinsulinemia, la nefropatía y neuropatía diabética autonómica. **Mulec y cols.,** han sugerido que la neuropatía autonómica origina nefropatía diabética a través de cambios en la función glomerular nocturna y el aumento en la vulnerabilidad renal a los efectos hemodinámicos del incremento de la PA. La neuropatía autonómica podría atenuar el descenso nocturno de la PA a través de la reducción del tono vagal y el incremento del gasto cardiaco durante el sueño.

La hiperinsulinemia en los estados de resistencia a la insulina promueve la hipertensión mediante el incremento en la retención de sodio y al inducir la proliferación del músculo liso vascular. Las consecuentes alteraciones en la estructura y función arteriolar juegan un papel importante en el patrón no descendedor. De manera que la nefropatía diabética, la

hiperinsulinemia, la neuropatía autonómica y el control glicémico contribuyen al patrón no descendedor frecuentemente encontrado en los pacientes con diabetes.<sup>22</sup>

Se ha descrito que el patrón No Deseñador es significativamente mayor en los pacientes con diabetes que en los que no la padecen. Se ha establecido que entre los pacientes con HTA descontrolada más del 89% pueden potencialmente presentar hipertensión nocturna.<sup>26</sup>

En un estudio longitudinal **Eguchi y cols.** mostraron que la PAS elevada en el periodo nocturno predice un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular tanto en pacientes con y sin diabetes, mientras que el patrón No Deseñador (definidos como No Deseñadores y Deseñadores Inversos) no se asociaron a un incremento en el riesgo de ECV en ambos grupos.<sup>27</sup> De forma similar en un estudio prospectivo de 300 pacientes no tratados con DT2 no complicada mostró que los No Deseñadores estuvieron asociados con ECV incidente.<sup>28</sup> En un estudio longitudinal de 392 sujetos con DT2 demostraron que la PAS nocturna predijo eventos vasculares no fatales de manera más fuertemente que el descenso nocturno de la PAS.<sup>29</sup>

### **Síndrome metabólico**

Se ha descrito que en el SM existe una disfunción endotelial de tipo multifactorial manifestada con una respuesta vasoconstrictora predominante que aumenta la resistencia vascular periférica y la PA. Esto se deriva de las alteraciones en la síntesis de tromboxano A2, prostaciclina, óxido nítrico y productos finales de la glicación avanzada. La resistencia a la insulina está involucrada en el patrón anormal de descenso de la PA durante el sueño asociado con SM, esto puede deberse a que esta hormona eleva la PA a través de la activación del SNS, estimulación del SRAA e inducción de la proliferación de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos, lo cual puede causar alteraciones de la estructura y la función arterial. Además la hiperleptinemia presente en el SM se ha relacionado directamente con la PA evaluada a través del MAPA. Se han observado cifras más elevadas de leptina en sujetos con SM no Deseñadores. Esta hormona es capaz de influir en la producción de óxido nítrico y la natriuresis; esta acción, unida a la activación simpática crónica que produce especialmente a nivel renal, puede ocasionar retención de sodio, vasoconstricción y PA elevada. Finalmente también se ha vinculado a la disminución en los niveles de adiponectina, ya que ésta estimula la producción de óxido nítrico, inhibe al sistema nervioso central, cuya hiperactividad puede eventualmente causar hipertensión al elevar la FC y la resistencia vascular periférica, incluso se han descrito niveles más bajos de adiponectina en pacientes no Deseñadores.<sup>19</sup>

En un estudio transversal de 462 sujetos sin hipertensión ni DT2, se encontró que los No Deseñadores fueron más comunes entre los sujetos con SM ( $p \leq 0.01$ ) caracterizados por ser obesos ( $p = 0.014$ ), con mayores niveles de colesterol VLDL ( $p = 0.003$ ), colesterol total ( $p = 0.029$ ), triglicéridos ( $p = 0.026$ ) y prueba oral de tolerancia a la glucosa a las 2h ( $p = 0.027$ ) comparado a los Deseñadores. Asimismo, reportaron que los niveles altos de triglicéridos ( $p \leq 0.005$ ) y bajos niveles de colesterol HDL ( $p > 0.05$ ) estuvieron asociados al patrón No Deseñador y que el porcentaje de descenso nocturno de la PA disminuyó con el número de anomalías metabólicas ( $p = 0.012$ ).<sup>30</sup>

## **Enfermedad Renal Crónica**

La pérdida del descenso nocturno y la subsecuente elevación de la PA en los pacientes con ERC ha sido relacionada a los cambios en el volumen del líquido extracelular inducido por la disminución de la excreción renal del sodio, el agua, los cuales están relacionados a una elevación del estrés oxidativo y también a un incremento en la actividad del SNS. La activación del SRAA es también un factor crítico que lleva a pérdida del descenso. La capacidad para excretar sodio durante el día es un determinante para el descenso nocturno de la PA. El patrón No Descendedor es un fenómeno compensatorio que parece producir natriuresis presora en pacientes con sobrecarga de volumen. Los diuréticos tiazidas han demostrado tener un papel benéfico en la modulación del ritmo circadiano de la PA. Además, las dietas con suplementos de potasio, y así como la restricción de sodio restauran el descenso normal y mejoran el efecto del tratamiento farmacológico sobre la PA nocturna. De esta manera, la ERC ha sido asociada a la PA ambulatoria elevada y a la ausencia del descenso nocturno y también a la PA elevada en consultorio. En esta población, **Cha y cols.**, en 2017 reportaron una prevalencia del ritmo circadiano Descendedor inverso del 35% seguido de No descendedor en el 31.3%, Descendedor en 22.2% y Descendedor Extremo en 11.4%.<sup>31</sup>

## **Hipertensión nocturna y Daño a órgano blanco en Descendedores y No Descendedores**

En la práctica clínica la estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente con HTA se basa en el patrón circadiano de la PA (*Descendedor* o *No Descendedor*). El Descendedor frecuentemente considerado con menor daño a órgano blanco y un pronóstico cardiovascular más favorable; sin embargo esto es controversial debido a que numerosos estudios han fallado en demostrar las diferencias en los desenlaces intermedios (daño a órgano blanco cardiaco y vascular) y los desenlaces finales entre los Descendedores y No Descendedores. De esta manera existen enfermos que se mantienen con cifras elevadas de la PA en el periodo nocturno independientemente si son o no Descendedores. Es decir, una disminución en la PA nocturna puede no necesariamente resultar en una PA nocturna normal de acuerdo a los puntos de corte recomendados (<120/70mmHg).<sup>16</sup>

Por ejemplo, **Cuspidi y cols.**, 2012 en un estudio transversal de 343 sujetos con HTA no tratados, en donde el 58% fueron Descendedores, y el 42% No Descendedores, no encontró diferencias en las características clínicas, en el promedio de PA por MAPA de 48 horas, masa ventricular izquierda, valor íntima – media de la carótida y de la excreción urinaria de albúmina entre los grupos. Tampoco encontró relación entre los marcadores de daño a órgano blanco y el descenso de la PA en el periodo nocturno. Concluyó que en presencia de hipertensión nocturna, los Descendedores tienen daño a órgano blanco subclínico cardiaco y extracardiaco similar al de su contraparte No Descendedor.<sup>15</sup>

## **Utilidad del Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial**

Desde 1896 **Scipione Riva-Rocci** introdujo el esfigmomanómetro permitiendo por primera vez medir la PAS de manera no invasiva y que nueve años después **Nicolai Korotkoff** desarrolló la técnica auscultatoria pudiendo así medir PAS y PAD. Fue hasta

1960 cuando se introdujo el MAPA por **Sokolow y Perloff**. A partir de entonces se han desarrollado múltiples instrumentos cada vez más ligeros y confiables.<sup>32</sup>

Actualmente, en la práctica clínica, el Médico cuenta con 3 herramientas para registrar la presión arterial: la del consultorio, el uso del MAPA de 24h y la Medición Domiciliaria de la Presión Arterial (AMPA). Ha sido difícil obtener un registro confiable en el consultorio debido a que no se sigue el procedimiento establecido, no se cuenta con el equipo apropiado para cada paciente o el paciente no cumple los requerimientos para una adecuada medición. Es por ello que el uso de MAPA se ha extendido entre las Clínicas en HTA, ya que no solamente permite el monitoreo de 24 horas de la PA mientras el paciente efectúa sus actividades habituales, sino que diversos estudios han demostrado que la presión que se obtiene del registro ambulatorio tiene la siguiente importancia clínica: 1) Correlaciona mejor con el daño a órgano blanco que la presión del consultorio; 2) Predice mejor el riesgo cardiovascular; 3) Mide con más precisión la reducción en la PA debida al tratamiento 4) Favorece la eliminación del efecto por la “bata blanca”, 5) Permite identificar si el paciente conserva o no el ritmo circadiano de la PA.<sup>33</sup>

Con el MAPA, los criterios para diagnosticar hipertensión arterial son los siguientes **Tabla 3**<sup>34</sup>:

**Tabla 3** Se muestran los criterios diagnósticos de HTA por MAPA

Periodo	PAS (mmHg)	PAD(mmHg)
<b>24 horas</b>	125-130	≥80
<b>Día</b>	130-135	≥85
<b>Noche</b>	≥120	≥70

PAS Presión Arterial Sistólica, PAD Presión Arterial Diastólica

Una vez que el paciente tiene prescripción farmacológica, se consideran las siguientes metas de control por MAPA:<sup>35</sup>

- . **Promedio de las 24 horas:** <130/80 mmHg
- . **Promedio durante las horas de vigilia:** <135/85 mmHg para menores de 80 años
- . **Promedio nocturno:** <120/70 mmHg<sup>36</sup>

Sin embargo, la accesibilidad a este tipo de instrumentos es limitado en la actualidad, en la región de las Américas. Por su parte, en Reino Unido se realiza sólo 1 de cada 20 diagnósticos de HTA mediante el uso del MAPA debido a la limitada disponibilidad de los equipos.<sup>37</sup> Situación distinta a España donde desde 2004 la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial puso en marcha

el Registro Nacional de MAPA, con objetivo asistencial, de formación médica e investigación. Con ello se ha facilitado al personal sanitario tanto el diagnóstico como el tratamiento de los pacientes en la práctica clínica diaria produciendo 20,000 casos/año, que para el 2009 se reportaron 100,000 casos manejados con esta herramienta dicho registro es considerado la mayor base de datos de MAPA a nivel mundial.<sup>38</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La alteración en el ritmo circadiano de la PA es un factor que favorece la presencia de complicaciones cardiovasculares en los enfermos con HTA esencial. Se estudian poco en la práctica clínica debido a la falta de equipos, los cuales son costosos. Es por ello que en el Primer Nivel de Atención Médica se requiere la identificación de parámetros clínicos que permitan intervenir oportunamente en el paciente para personalizar su atención y disminuir la prevalencia de complicaciones cardiovasculares, especialmente en aquellos que requieren tres o más fármacos antihipertensivos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores clínicos relacionados a la alteración del ritmo circadiano de la presión arterial en adultos con hipertensión arterial que reciben tratamiento farmacológico?

## **JUSTIFICACIÓN**

Las alteraciones en el ritmo circadiano de la presión arterial del sujeto hipertenso causan un incremento en la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular y no se exploran de manera rutinaria en la consulta médica general ni especializada. Más de la mitad de los pacientes tratados tienen un patrón No Descendedor<sup>20</sup>; sin embargo, son pocas las descripciones en los enfermos que reciben 3 o más fármacos antihipertensivos como tratamiento.

Hay una gran variedad de factores que modifican el ritmo circadiano normal de la PA. En este estudio se explorarán únicamente los factores clínicos debido a que es necesario colaborar con el Médico del 1er Nivel de Atención en la identificación clínica de los enfermos que tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares relacionadas a la alteración del ritmo circadiano. El Instituto Mexicano del Seguro Social es la institución pública en salud que atiende a 70 millones de derechohabientes, de los cuales 3 millones son atendidos por el diagnóstico de HTA. En la actualidad, la Institución no dispone de herramientas para caracterizar el patrón del ritmo circadiano de la PA en esta población, lo cual limita la prevención de comorbilidades cardiovasculares. Por lo tanto, el médico requiere de herramientas clínicas que le permitan realizar acciones preventivas, sobre todo en enfermos que para su control requieren de tres o más fármacos antihipertensivos.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con hipertensión arterial que reciben tres fármacos antihipertensivos tendrán alteración del patrón circadiano de la presión arterial mayor al 60%

Los factores clínicos relacionados a la alteración del ritmo circadiano de la presión arterial en los sujetos hipertensos que reciben 3 o más fármacos antihipertensivos serán el no tener cifras recomendadas de presión arterial, sexo femenino, edad mayor a 65 años, la presencia de Diabetes Tipo 2, la enfermedad renal crónica, el índice de masa corporal por arriba de 30 y el síndrome metabólico.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Identificar los factores clínicos que se relacionan a la alteración del ritmo circadiano de la PA en adultos con HTA que reciben tratamiento farmacológico.

### Objetivos específicos

Determinar si el descontrol de la PA, la obesidad, la DT2, la ERC, el sexo femenino y el síndrome metabólico están relacionados con un patrón alterado del ritmo circadiano de la PA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Estudio transversal, analítico.

El presente estudio pertenece a la Taxonomía: **Enfoque por metas**

Los Ejes Básicos de la Arquitectura de la Investigación del presente estudio son:

- Por el propósito general: **Analítico**
- Por la dirección temporal: **Transversal**
- Por los componentes de los grupos: **Homodémico**<sup>39</sup>

### Tamaño de muestra para cálculo de proporciones

Se utilizó la fórmula correspondiente considerando una proporción esperada de patrón no descendedor en más del 60% descrito por De la Sierra y cols.<sup>13</sup>

$$d = Z_{\alpha} \sqrt{\frac{p_0 \times q_0}{n}}$$

Al despejar  $n$  se obtiene:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

### Se utilizaron los siguientes parámetros

$$p_0 \text{ (proporción esperada)} = 0.60$$

$$q_0 (1 - p_0) = 1 - 0.60 = 0.40$$

$$d \text{ ( precisión) } = 0.08$$

Margen de confiabilidad 95% ( $Z_{\alpha} = 1.64$  a una cola)

$$Z_{\alpha}^2 = 2.6896$$

### Sustituyendo obtenemos

$$n = (1.64)^2 \times 0.60 \times 0.40 / 0.0064$$

$$n = 2.6896 \times 0.60 \times 0.40 / 0.0064$$

$$n = 0.645504 / 0.0064 = 100 + 20\% \text{ (posibles pérdidas)}$$

$$n = 120$$

**Tamaño muestral** **n= 120 sujetos**

**Tipo de muestreo**= muestra no probabilística por conveniencia

### Población de estudio

Pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social, que reciben atención médica en la Unidad de Medicina Familiar No. 1 y 21 en la Ciudad de México por el diagnóstico de hipertensión arterial y que acuden de forma regular a recibir atención médica. El presente estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido de septiembre de 2016 a diciembre de 2017.

### -Criterios de Selección

#### ***Criterios de inclusión***

.Edad  $\geq$  18 años

.Cualquier sexo

.Prescripción de 3 o más fármacos antihipertensivos, de diferente clase terapéutica por más de 3 meses.

.Evidencia en el expediente clínico de que el enfermo acudió al menos 3 veces por año a recibir atención médica en el período de estudio.

#### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes con fibrilación auricular

- Pacientes con neoplasias malignas, ICC clase III-IV NYHA
- Pacientes en tratamiento con Diálisis
- Diagnóstico establecido de hipertensión arterial secundaria
- No aceptar participar en el proyecto

***Criterios de eliminación:***

- . Pérdida del seguimiento en la consulta por cualquier causa
- . Intolerancia al MAPA
- . Complicaciones médicas agudas, asociadas o no a la hipertensión arterial, que originaron cambios en la prescripción farmacológica durante el estudio.

**VARIABLES DE ESTUDIO**

**Dependiente:** alteración en el ritmo circadiano de la presión arterial

**Independientes:** sexo femenino, edad  $\geq 65$  años, obesidad, Diabetes tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, y descontrol hipertensivo.

**DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES.**

Variables Demográficas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta la fecha	Número de años cumplidos al momento del estudio	Continua	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Son las características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre y mujer	Es el sexo que refiere el paciente en la hoja de recolección de datos	Cualitativa Dicotómica	1) Femenino 2) Masculino

## Variables Bioquímicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Glucosa central en ayunas</b>	Concentración de glucosa central en ayunas en mg/dL	Valores séricos de Glucosa central de no más de 3 meses de realización	Continua	mg/dL
<b>Colesterol total</b>	Elemento esencial en todas las membranas celulares animales, forma la estructura básica de las hormonas esteroides y los ácidos biliares.	Valores séricos de Colesterol Total de no más de 3 meses de realización	Continua	mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	Son lípidos formados por una molécula de glicerol esterificado con tres ácidos grasos. Constituyen la principal forma de almacenamiento de energía en las células	Valores séricos de Triglicéridos de no más de 3 meses de realización	Continua	mg/dL
<b>Urea sérica</b>	Principal producto terminal del metabolismo de las proteínas	Valores séricos de urea reportados en el resultado de examen de laboratorio de no más de 3 meses de realización	Continua	mg/dL
<b>Creatinina sérica</b>	Es un producto de degradación de la creatina El examen de creatinina en suero mide la cantidad de creatinina en sangre	Valores séricos de creatinina reportados en el resultado de examen de laboratorio de no más de 3 meses de realización	Continua	mg/dL

## Variables Clínicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Historia Familiar de Enfermedad Cardiovascular</b>	Presencia en los familiares de primer grado de cualquiera de las siguientes condiciones médicas: HTA, angina de pecho, infarto al miocardio, dislipidemia, diabetes tipo 2, enfermedad renal, insuficiencia arterial periférica, enfermedad vascular cerebral.	Antecedentes que refiere el paciente en hoja de recolección de datos.	Nominal	Si No
<b>Historia Personal de Enfermedad Cardiovascular</b>	Presencia en el enfermo de cualquiera de las siguientes condiciones médicas: HTA, angina de pecho, infarto al miocardio, dislipidemia, diabetes tipo 2, enfermedad renal, insuficiencia arterial periférica, enfermedad vascular cerebral.	Antecedentes que refiere el paciente referido en hoja de recolección de datos.	Nominal	Si No
<b>Presión Arterial</b>	Es la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared de las arterias	Cifra de Presión arterial reportada en la nota del expediente electrónico. Categoría de la JNC8 Normal < 120/<80mmHg Prehipertensión 120-139/80-89 Hipertensión Etapa 1 140-159/90-99 Etapa 2 > o = 160/100	Continua	mmHg

## Variables Clínicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Tiempo de diagnóstico de HTA</b>	Tiempo total que tiene cursando con HTA	Número de días, meses o años que ha cursado con HTA	Cuantitativa	Años Meses
<b>Diagnóstico de DM 2</b>	Trastorno caracterizado por concentraciones elevadas de glucosa en sangre, debido a la deficiencia parcial en la producción o acción de la insulina. Las Guías de Diabetes Mellitus de la AACE (Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos) establecen 3 criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus: Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, disminución de peso inexplicable) más una concentración de glucosa plasmática casual $\geq 200$ mg/dL. Una concentración de glucosa plasmática en ayuno $\geq 126$ mg/dL. Cifras de glucosa postcarga a las 2 horas $\geq 200$ mg/dL durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75g. Con 1 de los 3 criterios es suficiente para su diagnóstico.	Referido en el expediente Electrónico y Hoja de Recolección de datos.	Cualitativa-dicotómica.	(sí/no).

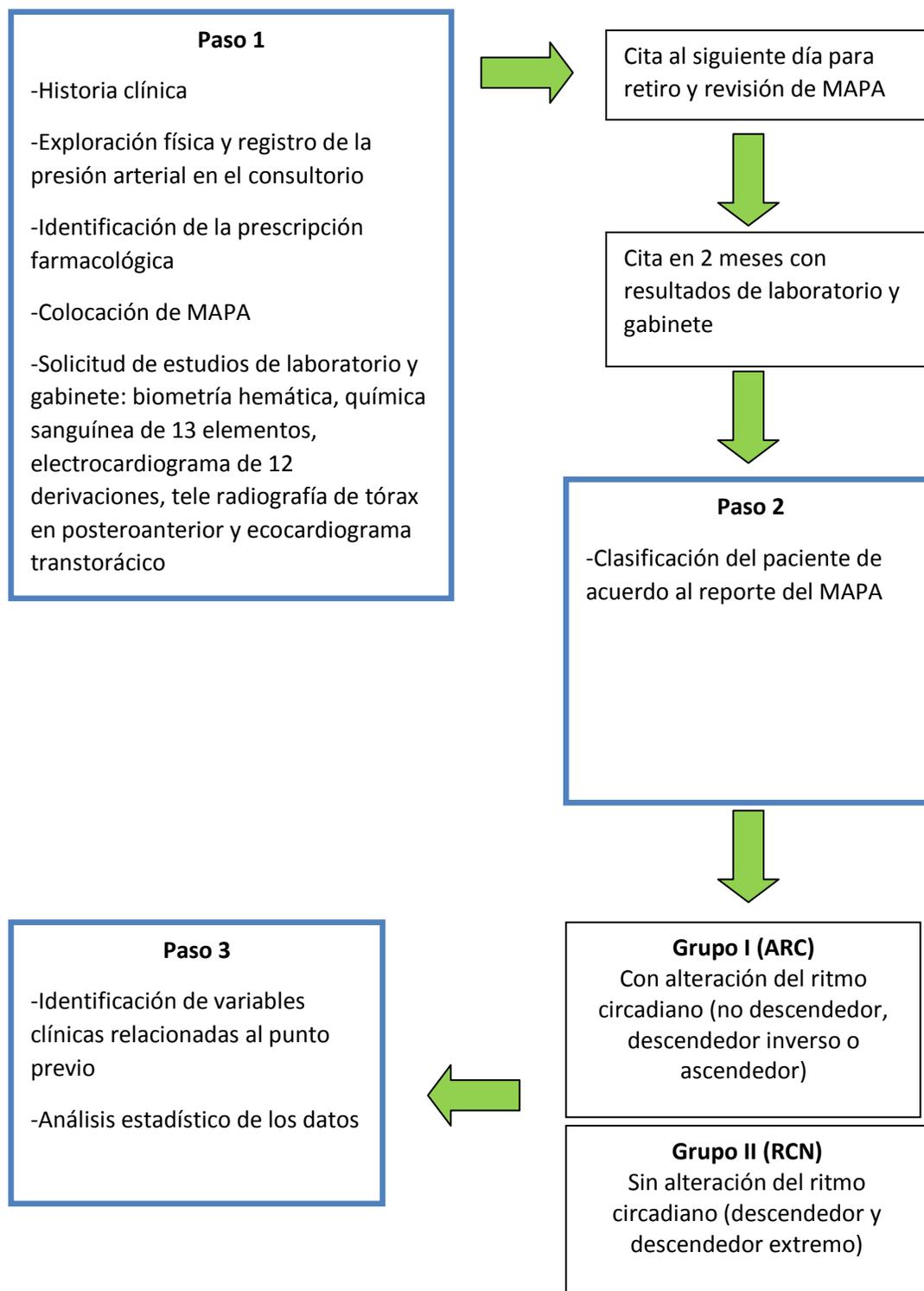
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Tiempo de diagnóstico de DM 2</b>	Tiempo total que tiene cursando con DM2	Número de días, meses o años que ha cursado con DM2	Cuantitativa	Años Meses
<b>Índice de Masa Corporal</b>	O índice de Quetelet: al peso corporal en kilogramos, dividido entre la estatura en metros elevada al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).	El investigador recabará los datos de peso y talla del expediente electrónico y efectuará el cálculo del IMC: clasificará de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la OMS: Peso normal= 18.5-24.9 Sobrepeso= 25-29.9 Obesidad grado I= 30-34.9 Obesidad grado II= 35-39.9 Obesidad grado III= $\geq 40$	Continua	$\text{kg}/\text{m}^2$
<b>Ejercicio físico</b>	Es una subcategoría de actividad física que es planeada, estructurada y repetitiva	Referido en hoja de recolección de datos	Ordinal	Minutos/ semana
<b>Tabaquismo</b>	Presencia de consumo de cigarrillos de tabaco	Referido en Hoja de Recolección de datos	Cualitativa dicotómica	(sí/no)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Enfermedad Renal Crónica</b> <sup>40</sup>	1) Daño renal por $\geq 3$ meses, definido por anomalías renales funcionales o estructurales, con o sin disminución de la velocidad de filtración glomerular, manifestada por alguno de los siguientes: Alteraciones patológicas; o Marcadores de daño renal, incluyendo alteraciones en orina o sangre o anomalías en estudios de imagen. 2) Velocidad de Filtración Glomerular $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por $\geq 3$ meses, con o sin daño renal (Cockcroft-Gault).	Sin ERC 120-130 Estadio I 119-90 Estadio II 89-60 Estadio III 59-30 Estadio IV 29-15 Estadio V $<15$	Cualitativa Categorica	Sin ERC Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V
<b>Tratamiento farmacológico antihipertensivo</b>	Nombre y dosis de los fármacos indicados para disminuir las cifras de presión arterial que el enfermo recibe por un tiempo $\geq 3$ meses.	Referido en el expediente Electrónico.	Cualitativa	Porcentaje
<b>Patrón de variación nocturna de la presión arterial por MAPA</b>	Variación de la PA en la medición nocturna por MAPA. Calculado por el: $\text{Índice diurno} = \frac{\text{PAM nocturna} - \text{PAM día}}{\text{PAM día}}$	Clasificación: <b>Alteración del ritmo circadiano de la PA (ARC)=</b>  No descendedor 0% a $<10\%$ y Descendedor inverso) $<0\%$ <b>Ritmo circadiano normal de la PA (RCN)=</b> Descendedor 10% - 20% y Descendedor extremo $>20\%$	Dicotómica	ARC RCN

## **PROCEDIMIENTOS:**

Una vez obtenida la autorización por el Comité Nacional de Investigación Científica y el Comité de Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social **(R-2013-785-081)** se solicitó a las Unidades de Medicina Familiar No. 1 y 21 el censo de los pacientes hipertensos que acuden a recibir atención médica por hipertensión arterial. De dicho censo se identificó a los enfermos que reunieron los criterios de inclusión y se procedió a convocar a los Médicos Familiares responsables de su atención para invitarlos a participar junto con sus enfermos en el proyecto de investigación. Dicho personal recibió capacitación sobre el procedimiento a realizar en el protocolo durante 3 meses. Posteriormente el departamento de Trabajo Social de cada Unidad Médica proporcionó los datos de localización de los enfermos y se procedió a localizarlos, citarlos e invitarlos a participar en el protocolo. El procedimiento de localización incluyó localización telefónica, abordaje en otras visitas ya programadas (consulta externa por otros motivos y asistencia a Grupos de Apoyo) y visita domiciliaria. Todos los enfermos que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado junto a 2 testigos. Posteriormente se inició el protocolo de estudio de acuerdo al siguiente esquema:

**Figura 2** Flujograma de diseño de Investigación



Los enfermos se dividieron en 2 grupos dependiendo del resultado del MAPA: Grupo 1 No Descendedor: aquí se incluyeron a los enfermos con un resultado de MAPA no descendedor y descendedor inverso (o ascendedor); Grupo 2 Descendedor: aquí se incluyeron a los descendedores y descendedor extremo. Para identificar a los enfermos con cifras no recomendadas de presión arterial se utilizó la clasificación publicada por las Guías NICE 2011.<sup>16</sup>

Antes de colocar el equipo para el Monitoreo Ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas, los enfermos fueron citados a consultas programadas, en donde además se les hizo un registro de la presión arterial en el consultorio, siguiendo el procedimiento descrito en la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica, (Apéndice Normativo B), que consiste en registrar la presión arterial con un baumanómetro certificado marca Omrom modelo HEM-433 INT en 3 ocasiones para anotar el promedio obtenido; para ello el enfermo recibió las indicaciones generales recomendadas en la NOM para que acudiera al consultorio en las condiciones adecuadas<sup>41</sup>. Para clasificar a los enfermos en controlados y no controlados, se utilizó la clasificación publicada por el JNC-7 en el año 2003.<sup>42</sup>

El equipo para el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial durante 24 horas fue de la marca JOTATEC radius 6.0, se dispuso de 2 tipos de brazaletes el cual fue seleccionado de acuerdo al diámetro del brazo no dominante del paciente. Los exámenes de laboratorio y gabinete fueron realizados dentro de la Unidad de Medicina Familiar correspondiente. La técnica para los estudios de laboratorio y gabinete fue la que cada Unidad tiene dentro de su contrato Institucional. Para la interpretación del MAPA se contó con el apoyo de 2 Cardiólogos del Instituto Mexicano del Seguro Social, quienes participaron de forma independiente. Los resultados de los estudios mencionados se le dieron a conocer al Médico Familiar responsable de la atención del paciente, quien los integró al expediente clínico. El enfermo continuó con su atención médica bajo su supervisión.

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

El presente proyecto de investigación está basado en los principios éticos que fundamentan a toda investigación realizada con seres humanos: 1) El respeto por las personas; 2) Beneficencia y 3) Justicia. El protocolo tiene validez científica, por lo que el riesgo considerado para los participantes es mínimo y los recursos que se requieren para llevarlo a cabo están justificados.

Se considera este estudio de acuerdo al reglamento de la ley de salud en materia de investigación para la salud vigente desde el 2007 en base al segundo título, artículo 17 como investigación con riesgo mínimo ya que se realizará revisión de expedientes clínicos, toma de muestra sanguínea, de orina, colocación de MAPA, así como los estudios necesarios acorde a la sospecha clínica. No se consideran problemas de temas sensibles para los pacientes y se cuidará el anonimato y la confidencialidad de todos los datos obtenidos en la investigación, y capítulo 1. Además de cumplir en lo estipulado por la ley general de salud en los artículos 98 en la cual estipula la supervisión del comité de ética para la realización de la investigación y se cumplen con las bases del artículo 100,

en materia de seguridad. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (Aprobado en octubre de 2013).(24) El investigador se apegará la pauta 12 de la confidencialidad de la declaración de Helsinki al tomar medidas para proteger la confidencialidad de dichos datos, omitiendo información que pudiese relevar la identidad de las personas, limitando el acceso a los datos, o por otros medios. En la pauta 8 la investigación en que participan seres humanos se relaciona con el respeto por la dignidad de cada participante así como el respeto por las comunidades y la protección de los derechos y bienestar de los participantes. Y se consideran los lineamientos de la OMS en las guías de consideraciones éticas para poblaciones CIOMS.

### **ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS:**

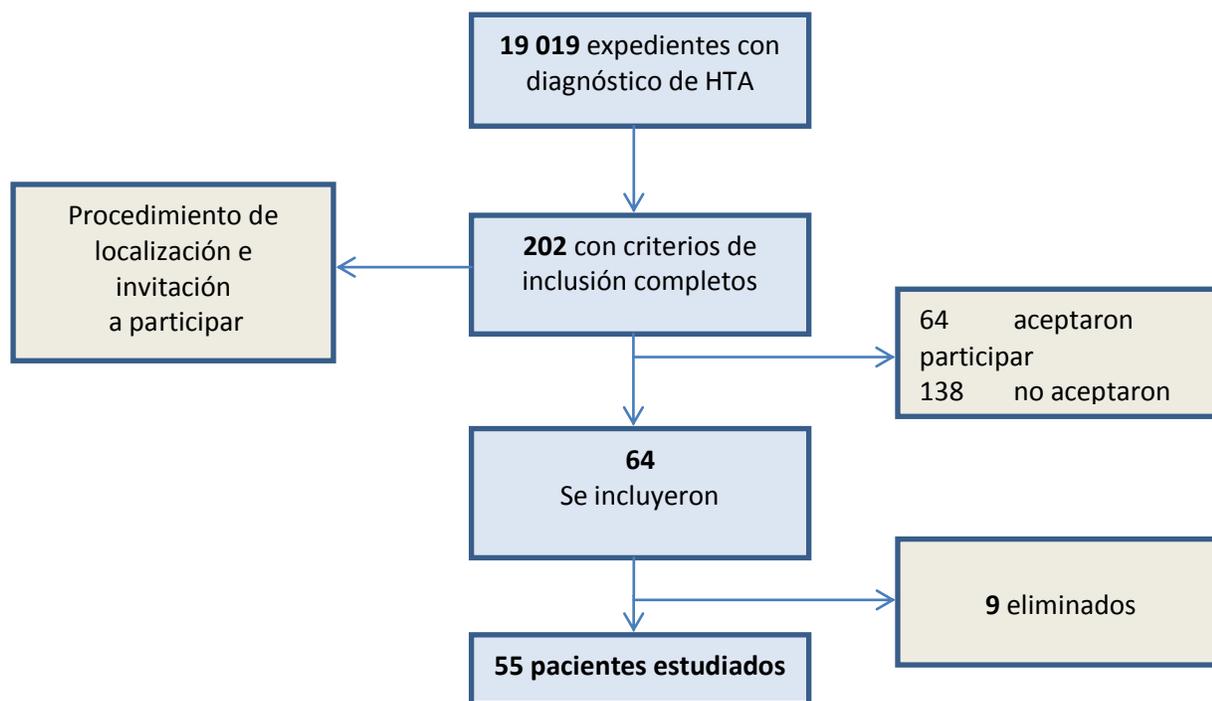
La información obtenida se analizó a través del uso del paquete estadístico SPSS v 20. Se inició el análisis con la descripción estadística de los mismos y determinando su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se realizó un análisis univariado con descripción de proporciones para variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas de acuerdo a su distribución. La comparación de las variables continuas entre los pacientes con y sin alteración del ritmo circadiano de la presión arterial se hizo con T de Student para muestras independientes o U - de Mann-Whitney dependiendo de su distribución; para las variables categóricas se utilizó la Prueba Exacta de Fisher. Se realizó análisis bivariado para la descripción de las variables clínicas y su relación con la presencia del patrón alterado de la PA expresado como OR (IC 95%), se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Descripción del estudio

Las Unidades de Medicina Familiar 1 y 21 proporcionaron un total de 19,019 expedientes electrónicos de enfermos con diagnóstico de HTA, de los cuales el 1.06% reunió todos los criterios de inclusión (n= 202); estos fueron los enfermos que se localizaron de la forma descrita; sin embargo, sólo el 31.7% aceptó participar (n= 64) y firmó la carta de consentimiento informado. El 14% fue eliminado a lo largo del estudio porque no completaron el protocolo de estudio (n= 9) por lo que se reclutaron finalmente 55 sujetos (Figura 3).

**Figura 3** Diagrama de flujo para la selección e inclusión de los enfermos.



De los 55 sujetos reclutados; predominó el sexo femenino (54%) y el promedio de edad fue de  $68.3 \pm 10.9$  años, con un IMC promedio de  $29.58 \pm 4.85$  kg/m<sup>2</sup> con una circunferencia de cintura de  $96.6 \pm 8.6$  cm (hombres  $100.96 \pm 9.35$  cm y mujeres  $93.23 \pm 6.35$  cm). El 31% realiza alguna actividad física regular.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, el promedio de tiempo de diagnóstico de la HTA es de  $15.31 \pm 9.3$  años. El 56% de la población tiene diagnóstico establecido de diabetes de  $13.6 \pm 9.4$  años. El 33 % refirieron tabaquismo positivo.

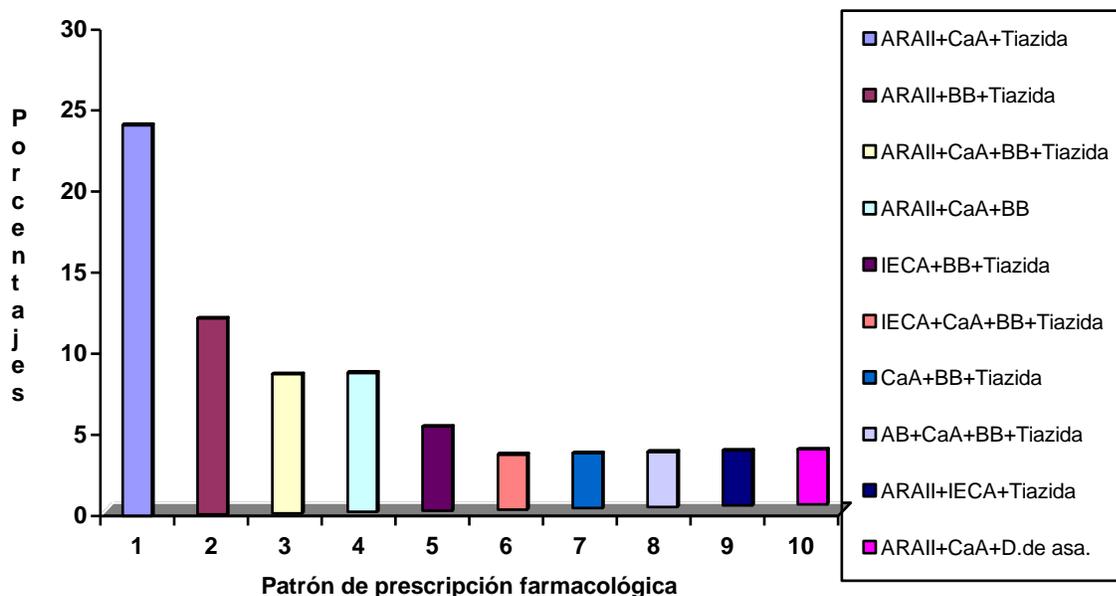
En la entrevista inicial en consultorio, el grupo de sujetos estudiados tuvieron una PAS de  $138.45 \pm 12.3$  mmHg, PAD de  $82.11 \pm 10.23$  mmHg, la FC promedio fue de  $72.12 \pm 8.48$  latidos/minuto. El 49 % de los sujetos presentaron descontrol hipertensivo de acuerdo a las cifras de consultorio, en el grupo de mayores de 65 años se presentó 43,3 % de descontrol (n=13) mientras que en los menores de 65 años fueron el 56 % (n = 14).

La comorbilidad más frecuente fue la DT2 (56%) y del 7 al 21% de la población ya presentaba complicaciones sistémicas posiblemente asociadas a la HTA: antecedente de infarto del miocardio (21%), EVC (18%), arritmias (12%), ERC (9%), insuficiencia arterial (9%) y retinopatía hipertensiva (7%).

Así mismo se encontró que la historia familiar en 1er grado de los enfermos estuvo caracterizada por enfermedades cardiovasculares tales como el infarto agudo del miocardio (36%), ERC (32 %), EVC (32%), arritmias (27%), retinopatía de cualquier origen (20%) e insuficiencia arterial (12%).

El total de los sujetos incluidos se encontraban recibiendo tres o más fármacos al momento del reclutamiento, se identificaron 24 combinaciones siendo las 10 más frecuentes la de ARA II + calcio antagonista + diurético tiazídico (24.1%), seguido de un ARA II + beta bloqueador + diurético tiazídico (12.1%) como se puede observar en la **Gráfica 2**.

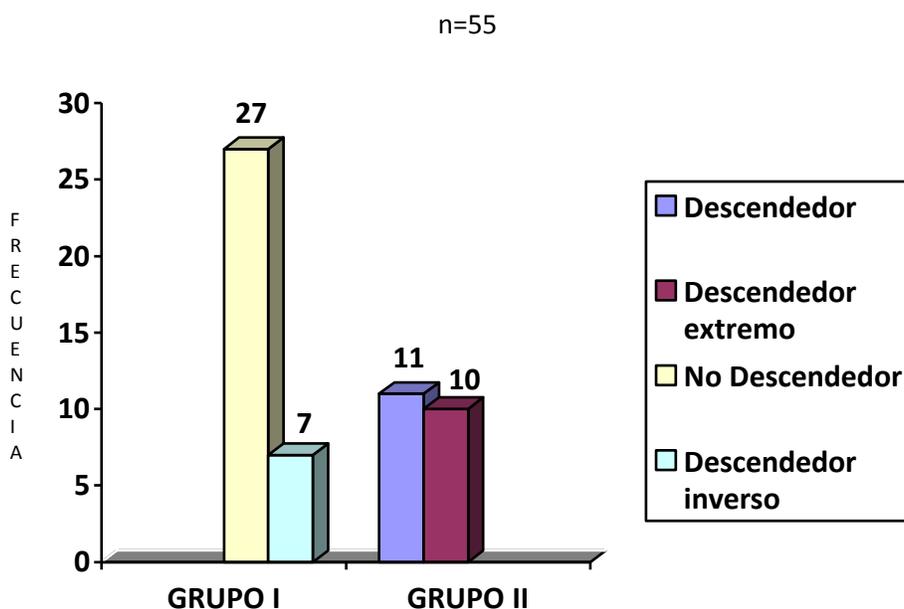
**Gráfica 2** Combinaciones de fármacos antihipertensivos más frecuentemente utilizadas (n = 55)



**Fuente:** Hoja de recolección de datos  
**ARA II:** Antagonistas de receptores de Angiotensina II  
**CaA:** Calcio antagonistas  
**TIAZIDA:** Diurético tiazídico  
**BB:** Beta bloqueador  
**D.de asa:** Diurético de asa

Una vez analizados los resultados del MAPA de los 55 sujetos reclutados, se clasificó como con alteración del ritmo circadiano (Grupo I, ARC) a 34 sujetos (62%) conformado por 27 No Descendedores y 7 Descendedores Inversos, mientras que conservaron un ritmo circadiano normal (Grupo II, RCN) 21 sujetos (38 %) conformado por 11 Descendedores y 10 Descendedores Extremos en el grupo II como se observa en la **Gráfica 3**.

**Gráfica 3** Grupo I (alteración del ritmo circadiano de la PA) y Grupo II (sin alteración del ritmo circadiano de la PA).



**Fuente:** Reporte de MAPA de 24 horas de Servicio de Cardiología CMNSXXI.

En el Grupo I se observó una frecuencia de sexo femenino de 61.8 % vs 42.9 % del Grupo II, con un IMC de  $30.09 \pm 4.7$  vs  $28.76 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup>, circunferencia abdominal  $96.76 \pm 9.1$  vs  $96.33 \pm 8,1$  cm respectivamente sin encontrar diferencias significativas.

No hubo diferencia en las cifras de PAS del Grupo I vs Grupo II ( $140.2 \pm 12.1$ mmHg vs  $131.84 \pm 17.9$ mmHg,  $p=ns$ ), PAD ( $81.1 \pm 10.3$ mmHg vs  $81.1 \pm 15.2$ mmHg,  $p=ns$ ). En relación al estatus de control de la PA, se encontró mayor descontrol en el Grupo I con 61.8 % vs 28.6 % del Grupo II con ( $p=0.017$ ). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de DT2, tabaquismo, insomnio o actividad física así como en el tiempo de diagnóstico de DT2 y HTA (**Tabla 4**).

**Tabla 4** Características clínicas de los pacientes con y sin alteración del ritmo circadiano de la PA.

Variable	Total	Grupo I (ARC) n=34	Grupo II (RCN) n=21	Valor de p
<b>Edad</b>	68.38±10.93	68.21±10.96	68.67±11.15	0.881
≥65 años	30(54)	18(52.9)	12(57.1)	0.491
<b>Sexo</b>				0.138
Femenino	30(54)	21(61.8)	9(42.9)	
Masculino	25(46)	13(38.2)	12(57.1)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.58±4.85	30.09±4.71	28.76±5.07	0.329
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	96.60±8.64	96.76±9.09	96.33±8.08	0.859
Femenino	93.28±6.36	93.25±5.53	93.37±8.55	0.964
Masculino	100.04±9.43	101.79±10.89	98.15±7.53	0.327
<b>PAS (mmHg) consultorio</b>	138.45± 12.29	140.20±12.10	131.84±17.94	0.095
<b>PAD( mmHg) consultorio</b>	82.11±84.00	81.15±10.32	81.16±15.24	0.998
<b>Descontrol de HTA* consultorio</b>	27(49)	21(61.8)	6(28.6)	<b>0.017</b>
<b>Frecuencia cardiaca (lpm) consultorio</b>	76.60±8.86	72.33±8.91	71.26±9.05	0.700
<b>Actividad física</b>	17(31)	10(29.4)	7(33.3)	0.551
<b>HTA (años) ≥10 años</b>	15.01 ± 9.469 38(69)	15.31±9.38 25(73.5)	14.52± 9.82 13(61.9)	0.768 0.365
<b>Tabaquismo</b>	18(33)	13(38.2)	5(23.8)	0.268
<b>Insomnio</b>	24(44)	14(41.2)	10(47.6)	0.640
<b>DT2</b>	31(56)	21(61.8)	10(47.6)	0.078
<b>Tiempo de diagnóstico (años)</b>	13.61±9.38	13.71±8.19	13.40±11.99	0.932

Fuente: Hoja de recolección de datos.

SIMF Sistema Electrónico de Medicina Familiar

±DE

El análisis bivariado de las presiones del MAPA en 24 horas demostró que el Grupo I tuvo una PAS de 120.4 ± 16.3 mmHg vs 125.71 ± 14.4 mmHg del Grupo II ( $p=ns$ ), PAD de 74.6 ± 10.3 mmHg vs 76.2 ± 10.2 mmHg ( $p=ns$ ), PAM de 91.4 ± 11.1 mmHg vs 90.9 ± 9.4

mmHg ( $p=ns$ ), presión de pulso de  $56.7 \pm 13.6$  mmHg vs  $52.4 \pm 10.8$  mmHg ( $p=ns$ ) y FC  $73.2 \pm 9.8$  lpm vs  $71.71 \pm 8.8$  lpm ( $p=ns$ ) respectivamente.

El análisis bivariado de las presiones del MAPA durante actividad diurna (horas de vigilia) demostró que el Grupo I tuvo una PAS de  $133.03 \pm 20.1$  mmHg vs  $135.1 \pm 24.5$  mmHg del Grupo II ( $p=ns$ ), PAD de  $77.5 \pm 15.4$  mmHg vs  $84.1 \pm 25.6$  mmHg ( $p=ns$ ), PAM de  $92.7 \pm 11.1$  mmHg vs  $94.2 \pm 9.5$  mmHg ( $p=ns$ ), presión de pulso de  $55.4 \pm 13.9$  mmHg vs  $51.0 \pm 7.9$  mmHg ( $p=ns$ ) y FC  $74.5 \pm 9.0$  lpm vs  $74.4 \pm 9.1$  lpm ( $p=ns$ ) respectivamente.

La evaluación de los parámetros de MAPA durante las horas de sueño, mostró que la PAS en el Grupo I fue de  $126.35 \pm 17.8$  mmHg vs  $113.14 \pm 14.7$  mmHg del Grupo II ( $p=0.006$ ), la PAD tuvo una media de  $72.88 \pm 1$  mmHg vs  $66.67 \pm 10.6$  mmHg ( $p=0.042$ ), la PAM en el de  $89.85 \pm 12.1$  mmHg vs  $80.90 \pm 9.5$  mmHg ( $p=0.006$ ), la presión de pulso fue de  $54.47 \pm 13.7$  mmHg vs  $46.428 \pm 9.3$  mmHg ( $p=0.021$ ) y la FC en el de  $68.88 \pm 9$  lpm vs  $61.19 \pm 9$  lpm ( $p=0.004$ ) respectivamente (**Tabla 5**).

**Tabla 5** Comparación de los parámetros del MAPA entre los pacientes con y sin alteración del ritmo circadiano de la PA.

Variable	Total	Grupo I (ARC) n=34	Grupo II (RCN) n=21	Valor de p
<b>PAS (mmHg)_24hrs</b>	128.04±15.56	129.47±16.30	125.71±14.37	<b>0.390</b>
<b>PAD (mmHg)_24hrs</b>	75.25±10.31	74.62±10.31	76.29±10.49	<b>0.565</b>
<b>PAM (mmHg)_24hrs</b>	91.27±10.42	91.47±11.144	90.95±9.38	<b>0.860</b>
<b>Presión de pulso (mmHg)_24hrs</b>	55.09±12.71	56.71±13.66	52.48±10.80	<b>0.234</b>
<b>FC (lpm)_24hrs</b>	55.09±12.71	73.26±9.85	71.71±8.83	<b>0.558</b>
<b>PAS (mmHg)_v</b>	133.82±21.71	133.03±20.09	135.10±24.55	<b>0.735</b>
<b>PAD (mmHg)_v</b>	80.05±19.98	77.56±15.44	84.10±25.62	<b>0.242</b>
<b>PAM (mmHg)_v</b>	94.33±12.87	92.70±11.12	94.24±9.49	<b>0.602</b>
<b>Presión de pulso (mmHg)_v</b>	53.72±12.14	55.411±13.97	51.00±7.94	<b>0.193</b>
<b>FC (lpm)_v</b>	74.55±9.03	74.59±9.06	74.48±9.17	<b>0.965</b>
<b>PAS (mmHg)_s</b>	121.31±17.82	126.35±17.85	113.14±14.75	<b>0.006</b>
<b>PAD (mmHg)_s</b>	70.51±11.07	72.88±10.80	66.67±10.64	<b>0.042</b>
<b>PAM (mmHg)_s</b>	86.58±11.91	89.85±12.08	80.90±9.54	<b>0.006</b>
<b>Presión de pulso (mmHg)_s</b>	51.40±12.74	54.47±13.68	46.428±9.34	<b>0.021</b>
<b>FC (lpm)_s</b>	65.95 ±9.88	68.88± 9.283	61.19±9.114	<b>0.004</b>

Fuente: Reporte de MAPA de 24 horas de Servicio de Cardiología CMNSXXI.

±DE

v horas de vigilia

s horas de sueño

### Prescripción farmacológica

Se observó que el grupo de bloqueadores del SRAA fue preescrito en el 94.1% (32) de los sujetos del Grupo I vs 90.5%(19) en el Grupo II, ( $p=ns$ ). Los calcio antagonistas en el 55.9% (19) del Grupo I vs 85.7%(18) en el Grupo II ( $p=0.021$ ), los diuréticos tiazídicos en el 82.4%(28) en el grupo I vs 66.7%(14) en el Grupo II ( $p=0.158$ ). Cabe mencionar que en

los pacientes con ERC los diuréticos tiazídicos sólo se encontraron prescritos en el Grupo I en el 78.6%(11). Los diuréticos de asa en el 8.8%(3) en el Grupo I vs 19.0%(4) en el Grupo II, ( $p=ns$ ), los beta bloqueadores en el 64.7%(22) en el Grupo I vs 38.1%(8) en el Grupo II, ( $p=ns$ ), alfa bloqueadores en el 11.8%(4) en el Grupo I vs 9.5%(2) en el Grupo II ( $p=ns$ ).

### VARIABLES CLÍNICAS ESTUDIADAS PARA DETERMINAR UNA POSIBLE RELACIÓN CON LA ALTERACIÓN DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PA

En el análisis bivariado se encontró que el sexo femenino predominó en el Grupo I con un 61.8%(21) vs 42.9%(9) en el Grupo II, OR 2.154 (0.712-6.516), ( $p=ns$ ), el 52.9%(18) de los sujetos tuvieron una edad  $\geq 65$  años en el Grupo I vs 57.1%(12) en el Grupo II, ( $p=ns$ ). La PA se encontró en descontrol en 61.8% (21) en el Grupo I vs 28.6(6) en el Grupo II, OR=4.038 (1.250-13.045), ( $p=0.017$ ), la comorbilidad de DT2 en fue de 61.8%(21) en el Grupo I vs 47.6%(10) en el Grupo II, OR=1.777(0.591– 5.343), ( $p=ns$ ), la ERC fue de 41.2%(14) en el Grupo I vs 14.3%(3) en el Grupo II, OR=4.200(1.036-17.034), ( $p=0.034$ ), la obesidad fue de 50.0%(17) en el Grupo I vs 47.6%(10) en el Grupo II, OR=1.100 (0.370-3.268), ( $p=ns$ ). Por último, el SM se encontró en el 85.3%(29) en el Grupo I vs 81.0%(17) en el Grupo II, OR1.365 (0.322-5.787), ( $p=ns$ ) **Tabla 6.**

**Tabla 6** Variables clínicas estudiadas para determinar una posible alteración del ritmo circadiano de la PA

Variable	Grupo I (ARC) n=34	Grupo II (RCN) n=21	OR (IC 95)	p
Femenino	21(61.8)	9(42.9)	2.154 (0.712-6.516)	0.138
$\geq 65$ años	18(52.9)	12(57.1)	0.844 (0.282-2.524)	0.491
PA en descontrol (consultorio)	21(61.8)	6(28.6)	4.038 (1.250-13.045)	0.017
DMT2	21(61.8)	10(47.6)	1.777 (0.591– 5.343)	0.227
ERC (TFG < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> SC)*	14(41.2)	3(14.3)	4.200 (1.036-17.034)	0.034
Obesidad IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> SC	17(50.0)	10(47.6)	1.100 (0.370-3.268)	0.542
Síndrome Metabólico **	29(85.3)	17(81.0)	1.365 (0.322-5.787)	0.473

Fuente: Hoja de recolección de datos.

\*ERC No TFG $\geq 60$ ml/min/1.73m<sup>2</sup>, Sí < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC.

\*\*Sí ante la presencia de al menos 3 de 5 factores (circunferencia de cintura  $\geq 102$ cm en hombres, o  $\geq 88$ cm en mujeres, triglicéridos  $\geq 150$ mg/dL, colesterol HDL  $\leq 40$ mg/dL en hombres o  $\leq 50$ mg/dL en mujeres, hipertensión, glucosa  $\geq 100$ mg/dL o DM de acuerdo a los criterios de la **ATP III**. No: ante la presencia de <3 de factores.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que más de la mitad de los sujetos reclutados se encontraron con cifras no recomendadas de presión arterial y tienen un patrón alterado del ritmo circadiano. Las variables clínicas que se asociaron a ello fueron el encontrar una cifra de PA no recomendada en el registro del consultorio y una TFG < 60 ml/minuto/1.73m<sup>2</sup>SC.

Estas variables clínicas se encontraron en una limitada población de sujetos hipertensos que reciben al menos 3 fármacos antihipertensivos de diferente clase y que tienen más de 10 años de diagnóstico. Son predominantemente del sexo femenino, mayores a 65 años, con obesidad grado I, y tienen comorbilidades asociadas a enfermedad vascular tales como la diabetes, la enfermedad renal oculta y el síndrome metabólico. Los antecedentes personales denotan el compromiso vascular sistémico que tienen por la HTA. Es importante resaltar en el presente estudio que son enfermos atendidos por especialistas en Medicina de Familia y su prescripción farmacológica está acorde a las recomendaciones internacionales para la población hipertensa con las comorbilidades mencionadas <sup>43</sup>.

### **El porcentaje de descontrol de la PA con el registro del consultorio vs el MAPA**

Los resultados del registro de la PA en el consultorio mostraron que con una técnica rigurosamente apegada al procedimiento estándar, el porcentaje de descontrol fue mayor que el reportado por ENSANUT MC en el 2016 y muy parecido al informado por el NHANES 2003-2010 en Estados Unidos de Norteamérica. <sup>43</sup> Este resultado, aunque muy cercano al 50%, concuerda con la conocida regla de las “mitades”, en donde se presupone que alrededor de la mitad de los hipertensos tratados no se encuentran con cifras recomendadas. Para la población que se estudió, el dato preocupa, ya que son un limitado grupo de enfermos que recibe 3 o más fármacos aunque no a dosis tope. En los estudios que se mencionaron como referencia, los enfermos no cumplían con el rigor de este requisito, lo que vuelve a indicar que el control de las situaciones clínicas que coexisten con la HTA también requieren de atención médica del 1er Nivel y aunque existen múltiples estrategias para lograrlo, la realidad es que en la mayoría de los casos, el éxito ha sido temporal.

En este estudio no se exploró la adherencia al tratamiento farmacológico, otro aspecto fundamental cuando se evalúa el control, pero se puede considerar que es pobre, ya que la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo que caracterizan a esta población de estudio se han descrito como factores asociados a ello. En este grupo de enfermos en donde predominó el sexo femenino por arriba de los 60 años, hay que considerar también el efecto que la deprivación en la función ovárica tiene sobre la cifra de PA.

Cuando la cifra de presión arterial se evalúa utilizando el MAPA tomando como parámetro de evaluación a la presión arterial diurna (recomendación de las Guías) los resultados cambian: sólo un tercio de los enfermos (36%) tiene cifras no recomendadas. Pero si se toma como parámetro de referencia el resultado obtenido durante las horas del sueño, la

cifra se incrementa aún por encima del resultado obtenido con el registro del consultorio (67%). La literatura general ha considerado que es la presión arterial nocturna la que se encuentra directamente relacionada con la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en el sujeto hipertenso, independientemente si se conserva el patrón del ritmo circadiano o no. Estos datos son significativos cuando se toma en cuenta que no existe este tipo de equipo para la práctica clínica en casi ningún centro hospitalario en México. La falta de esta tecnología representa una limitación seria en el seguimiento clínico del paciente, en la prevención de comorbilidades asociadas al tipo de patrón circadiano, la atención individualizada y la estimación del pronóstico. Por otro lado, el dato denota que el registro que se realiza en el consultorio sigue siendo limitado para diagnosticar el descontrol hipertensivo del enfermo lo que a su vez restringe las intervenciones oportunas para disminuir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

### **El patrón del ritmo circadiano de la PA**

La mayor parte de los pacientes tuvieron alterado el ritmo circadiano de la presión arterial con un patrón no descendedor. Este patrón no es diferente al descrito en otras poblaciones como la aquí estudiada, ya que está asociado al adulto mayor, a la diabetes y a la hipertensión arterial secundaria incluyendo a la resistente, en porcentajes semejantes al obtenidos en este estudio<sup>43,44</sup>. El análisis de los datos evidenció que la falta de una cifra recomendada de presión arterial en el consultorio, la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 ml/minuto/1.73m<sup>2</sup>SC fueron los factores relacionados a la alteración del ritmo circadiano de la PA.

### **¿Por qué razón una cifra elevada de presión arterial altera el ritmo circadiano?**

Los resultados de este y otros estudios indican que por sí sola la cifra elevada no altera el ritmo circadiano normal. Tienen que coexistir otros factores tales como la edad avanzada, el sexo femenino, la deprivación hormonal, la obesidad, la presencia de diabetes y un tiempo mayor a 10 años con el diagnóstico de hipertensión<sup>19</sup>, situaciones prevalentes en la población estudiada. Por otro lado es importante considerar que el descontrol encontrado en el consultorio puede deberse al “efecto por la bata blanca”. El hecho de que en este estudio no se haya encontrado la misma asociación directa con la alteración de las presiones reportadas en el MAPA indica que la cifra del consultorio sugiere una alteración del ritmo circadiano, pero no es posible asegurarlo debido a este efecto por la bata blanca que puede encontrarse en más del 30 % de los casos.<sup>45</sup>

Finalmente es necesario resaltar que si bien la diabetes tipo 2 se ha reportado como un factor asociado a la alteración del ritmo circadiano, en este estudio sólo pudo observarse una tendencia a presentar mayor frecuencia de diabetes en el grupo con alteración del ritmo circadiano de la PA, aunque no se alcanzó la significancia estadística por el número de sujetos reclutados.

Otra de las variables asociadas con la alteración del ritmo circadiano en esta población fue el que los enfermos tuvieran una la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 ml/minuto/1.73m<sup>2</sup>SC, lo cual fue un hallazgo, ya que los expedientes clínicos no

consideraron el diagnóstico de enfermedad renal. Es posible que la afectación de la función renal en este grupo sea el resultado de las comorbilidades asociadas a la hipertensión, sobre todo la diabetes. Aunque no se calculó el riesgo para desarrollar un evento cardiovascular, la ERC por sí sola, que es un ejemplo de inflamación activa y crónica, la edad, el envejecimiento vascular, la activación del sistema nervioso simpático, los altos niveles de catecolaminas así como la reducida biodisponibilidad de óxido nítrico, plantean un riesgo incrementado de muerte cardiovascular, infarto, falla cardíaca, evento cardiovascular cerebral entre otros.

Aunque no se midió la función ovárica de las mujeres en este estudio, por la edad que tiene la población es esperado que se encuentre declinada. Esta condición fisiológica incrementa hasta en 15 veces la probabilidad de tener el ritmo circadiano alterado comparado con las mujeres que no tienen esta condición. El mecanismo a través del cual se explica el riesgo aumentado descansa en que la falta de estrógenos ocasiona una activación del sistema nervioso simpático, del SRAA, disfunción endotelial, inhibición en la liberación de óxido nítrico, disminución de la síntesis de prostaciclina e incremento de la endotelina A y del estrés oxidativo. A esto se le suma el hecho de que la mujer en esta etapa cursa con una alta prevalencia de conocidos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, tales como la dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa y la diabetes debido a la falta del efecto protector de los estrógenos. Esto tiene alto significado clínico ya que la población femenina, con un ritmo circadiano alterado de la PA, por arriba de los 50 años, plantea una mayor probabilidad de presentar complicaciones cardiovasculares que también requieren de intervenciones preventivas que pueden iniciarse en el 1er Nivel de Atención.

## **CONCLUSIÓN**

En los sujetos con HTA que reciben Atención Primaria, la presencia de ERC y el descontrol de la PA en el consultorio figuran como posibles factores que sugieren una alteración en el ritmo circadiano de la presión arterial. La diabetes tipo 2 sigue representando una comorbilidad que tiene una contribución importante en la alteración del ritmo circadiano de la presión arterial si bien solo pudo demostrarse una tendencia en este estudio.

## **LIMITACIONES**

El relativamente pequeño tamaño de la muestra y el muestreo no aleatorio nos limita la generalización de nuestros hallazgos así como la elaboración de un modelo de regresión logística. Además, no se utilizó la actigrafía para corroborar los períodos de actividad y de sueño de los pacientes durante el MAPA. Sin embargo, los pacientes llevaron a cabo el llenado del formato correspondiente donde anotaron la hora antes de dormir y las actividades que se encontraban realizando en el momento de la medición. Debido a la naturaleza del diseño del estudio no se examinó el efecto de cada uno de los fármacos antihipertensivos prescritos en los pacientes. Consideramos que nuestra principal limitación fue la división en No Descendedor y Descendedor en base a un solo MAPA de

24 horas, ya que no se verificó la reproducibilidad de las mediciones con una segunda colocación. Los resultados obtenidos pueden ser generalizables sólo a pacientes con hipertensión que toman al menos 3 fármacos antihipertensivos.

## **FORTALEZAS**

Los períodos de vigilia y sueño fueron determinados de manera personalizada de acuerdo al registro de actividades que los pacientes llenaron individualmente el día de la colocación del equipo para MAPA. A los pacientes que requirieron ajuste en el manejo farmacológico se elaboraron las sugerencias necesarias dirigidas a su Médico Familiar responsable mediante la expedición de formato institucional correspondiente.

## **PERSPECTIVAS**

Es evidente que la atención de esta población de pacientes con hipertensión arterial no es sencilla y requiere de un equipo multidisciplinario para proporcionar una atención integral y personalizada. Por lo que surge la necesidad de elaborar Programas de Salud dirigidos a esta población que se traduzcan en acciones en el primer nivel de atención que incluyan la capacitación de los Médicos Familiares en la correcta toma de la presión arterial, así también como proveer del equipo estandarizado y certificado para una adecuada medición procurando una atención personalizada e integral.

Partiendo del hecho de que los pacientes con hipertensión arterial descontrolada a pesar de triple terapia requieren de una prescripción que tome en cuenta las variaciones en el patrón circadiano de la PA se deriva la necesidad de actualizar la atención y manejo de estos pacientes. Debido a que en pleno siglo XXI realizamos la toma de la PA utilizando una metodología desarrollada desde el siglo XIX. Para ello, se requieren instrumentos adecuados en la toma de la PA cuyo “estándar de oro” es el MAPA que nos brinda información valiosa que no se obtiene con los métodos convencionales, entre ellos da la oportunidad de seguir el régimen del tratamiento farmacológico dirigido al perfil circadiano de la PA, valorando el efecto terapéutico de las intervenciones no farmacológicas, seguir en el tiempo el éxito en el control de la PA de estos pacientes.

Los hallazgos descritos previamente proveen información de utilidad para desarrollar futuros estudios que fortalezcan la necesidad de implementar estrategias de medición de la PA ambulatoria: idealmente el MAPA para procurar un control óptimo en los pacientes que persisten en descontrol a pesar de la triple terapia. Nuestros resultados deben direccionarnos hacia un tratamiento que tenga como objetivo alcanzar las metas en las cifras nocturnas y poder normalizar el patrón circadiano de la PA.

Finalmente, es prioritario valorar el costo - beneficio de la implementación del MAPA en la atención de esta población especial de pacientes con hipertensión arterial. Ya que por su capacidad de predecir complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares se sugiere extender esta herramienta de monitoreo de la PA a la Atención Primaria. Sin embargo, debido a los costos que implica dicha implementación la propuesta más factible hasta el momento es el AMPA cuyas determinaciones se correlacionan mejor con el daño a

órgano blanco y con el riesgo de presentar ECV asociados a la HTA que con las determinaciones en consultorio. La AHA ha establecido las recomendaciones para el AMPA como complemento de las determinaciones en consultorio.

Y con los hallazgos derivados de esta investigación probablemente quienes se pueden beneficiar más serían los pacientes con TFG disminuida y aquellos con cifras de PA elevadas.

## **ANEXOS**

IMPRIMIR DICTAMEN



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
 Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

26 de noviembre del 2013

Ref. 09-B5-61-2800/2013008301

Dr. Palomo Piñón Silvia  
 Unidad de Educación Investigación y Políticas de Salud  
 Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Prevalencia de Hipertensión Arterial Resistente a tratamiento en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

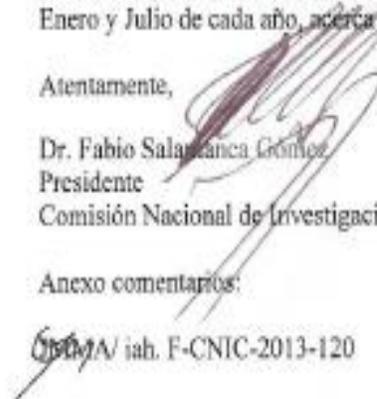
Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2013-785-081.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Enero y Julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,

Dr. Fabio Salazar García  
 Presidente  
 Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

 / iah. F-CNIC-2013-120

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Av. Juan Riquelme "B" de la Unidad de Congressos #8, Cuatrecorros 330 Col. Doctores México DF 06720 56276903 ext. 21210 [causa@imss.gob.mx](mailto:causa@imss.gob.mx)



Ciudad de México, a 24 de octubre de 2016.

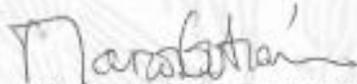
Oficio No. 09 B5 61 2800/201600/ 2844

**Dra. Silvia Palomo Piñón**  
Investigador Responsable  
División de Desarrollo de la Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud  
Presente

En relación con el proyecto titulado: **"Prevalencia de hipertensión arterial resistente a tratamiento en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social"**, con número de registro 2013-785-081, me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA-09-CEI-009-20160601 se da por enterado de la inclusión de Wendy Blanco Trejo como alumna del proyecto de investigación.

Atentamente

  
**Dr. Fabio Salamanca Gómez**  
Representante Legal  
Coordinación de Investigación en Salud  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
No. Registro COFEPRIS CI: 13 CI 09 015 213  
No. Registro COFEPRIS CB: 13 CB 09 015 214

  
**Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera**  
Presidente  
Comité de Ética en Investigación  
Coordinación de Investigación en Salud  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

ISSN/REB/kygm  
P/CNC-2013-120

IMSS  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

C.M.N. Siglo XXI, Ave. Cuauhtémoc No. 330 4to. piso del Bloque B Anexo a la Unidad de Congressos  
Cid. Doctores, C.P. 06726, México D.F. Teléfono del Consultador: 5627-6100 Ext.21218

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**FOLIO:**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN  
(ADULTOS)**

**-Nombre del estudio:** ***“FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL”***

**-Patrocinador externo:** Ninguno

**-Lugar y fecha:** México, DF 8 de julio 2013

**-Número de registro:** R-2013-785-081

**-Justificación y objetivo del estudio:** Le invitamos a participar en un proyecto de investigación que se llevará a cabo en la Unidad de Medicina Familiar número 1 de la Ciudad de México. Este estudio tiene como propósito colaborar con su Médico de la Unidad de Medicina Familiar a que su presión arterial tenga un mejor control. Se invitará a participar a 63 personas más, que al igual que usted tienen la presión arterial elevada a pesar del tratamiento que toman.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Lea por favor la información que le proporcionamos en ésta carta y pregunte al Médico que le invitó a participar todas las dudas que tenga antes de decidir.

**-Procedimientos:** Si usted decide participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

1. Se le colocará en el brazo un brazalete que sirve para saber cómo está su presión arterial fuera del consultorio. el brazalete estará registrando su presión arterial durante 24 horas. Al siguiente día usted

acudirá de nuevo a la Unidad de Medicina Familiar para que se le retire el brazalete. Si los resultados del registro indican que su presión arterial está bien fuera del consultorio, se le informará a usted y a su Médico, y ya no se realizará ningún otro procedimiento. Si los resultados del registro indican que su presión arterial está elevada fuera del consultorio, se le citará para hacerle una revisión clínica y revisar nuevamente su expediente. En el Expediente se evaluarán los estudios de sangre, orina, radiografías y estudios del corazón que se le hayan realizado durante el último año. En caso de no estar al día, se le harán de nuevo. Responderá algunas preguntas sobre su tratamiento actual y algunos de sus hábitos, como fumar o hacer ejercicio. De acuerdo a los resultados de ésta primera consulta, el Médico podrá darle recomendaciones a su Médico de la Unidad de Medicina Familiar para mejorar la cifra de presión arterial. Su Médico hará los cambios correspondientes.

2. Usted acudirá en 2 ocasiones más (una vez cada 2 meses), para que se revise su presión arterial y sus estudios. Cada vez que usted vaya a la consulta, el Médico le hará las recomendaciones pertinentes a su Médico de la Unidad de Medicina Familiar en caso necesario. Si después de tres consultas su presión arterial continúa alta, usted será enviado al siguiente Nivel de Atención Médica para que se le hagan estudios más especializados.

3. El brazalete que registra su presión arterial, le será colocado una segunda ocasión, para registrar las cifras de presión arterial que usted tiene fuera del consultorio. Este ayudará para estar seguro de que usted está bien, o que requiere de estudios más especializados.

**-Posibles riesgos y molestias:** Es posible que los estudios que se requieren para ayudar a mejorar la cifra de presión arterial ya se los hayan hecho antes. De no ser así, es importante que sepa que no se le ocasionarán riesgos ni molestias graves porque no invaden su cuerpo. El brazalete que mide la presión arterial es adecuado para el tamaño de su brazo, y le toma la presión arterial dos veces por hora de 8:00 a 22:00 horas. Durante el sueño, le tomará la presión sólo una vez por hora, por lo que no le impedirá dormir. Es posible que usted llegue a sentir comezón en el brazo por traerlo puesto durante 24 horas. De ser así, no se lo quite por favor, sino llame al Médico que se lo puso para que le diga cómo resolverlo.

**-Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, ni tampoco hará ningún gasto. Sin embargo, los resultados del estudio permitirán realizar las acciones que sean necesarias para poder mejorar la cifra de presión arterial que usted actualmente tiene y con ello disminuir las posibilidades de que usted tenga complicaciones en su cuerpo por tener la presión

permanentemente elevada. Así mismo, usted podrá ser atendido en el siguiente Nivel de Atención Médica de manera oportuna en el caso de que la presión siga elevada.

**-Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Usted y su Médico conocerá todos los resultados de sus estudios y su Médico siempre estará informado de su estado de salud para que se tomen las decisiones correctas.

**-Participación o retiro:** Usted puede decidir retirarse del estudio en el momento en que usted lo desee. Su decisión no afectará la atención médica que recibe en el IMSS en el momento y lugar que usted la requiera. Su participación en el estudio es completamente voluntaria.

**-Privacidad y confidencialidad:** Todos sus datos, tanto personales como los relacionados a su enfermedad serán guardados de manera confidencial, de tal forma que únicamente el equipo Médico, usted y sus familiares, sabrán que usted está participando en este estudio. Tampoco se utilizarán sus datos personales en conferencias, artículos o ningún otro medio de difusión conocido. Para garantizar lo previo, a usted se le asignará un número en lugar de su nombre y con ése número se manejarán sus datos.

**-En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

**Investigador Responsable:** Dra. Wendy Blanco Trejo, Médico Cirujano. Especialista en Medicina Familiar. UMF1. Calle Orizaba, No. 15 Col. Roma Norte C.P. 6700, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Tel 53 33 85 26.

Correo Electrónico: [wscottmx@yahoo.com.mx](mailto:wscottmx@yahoo.com.mx).

**Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación:**

Si usted tiene dudas sobre sus derechos al participar en este estudio de investigación, puede comunicarse a la Comisión de Ética en Investigación en el IMSS Teléfono: 5627-6099 extensión 21230

Horario de atención: lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas

Dirección: Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación. Edificio B Anexo a la Unidad de Congresos, 4to piso, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP: 06725, México, Ciudad de México. Correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

---

**Nombre y firma del sujeto**

---

**Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento**

**Testigo 1**

**Testigo 2**

---

**Nombre, dirección, relación y firma**

---

**Nombre, dirección, relación y firma**

**Lugar y Fecha :**

---

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FOLIO:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN  
(ADULTOS)

**-Nombre del estudio:** *“FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL”*

**-Patrocinador externo:** Ninguno

**-Lugar y fecha:** México, DF 8 de julio 2013

**-Número de registro:** R-2013-785-081

**-Justificación y objetivo del estudio:** Le invitamos a participar en un proyecto de investigación que se llevará a cabo en la Unidades de Medicina Familiar número 21 de la Ciudad de México. Este estudio tiene como propósito colaborar con su Médico de la Unidad de Medicina Familiar a que su presión arterial tenga un mejor control. Se invitará a participar a 63 personas más, que al igual que usted tienen la presión arterial elevada a pesar del tratamiento que toman.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Lea por favor la información que le proporcionamos en ésta carta y pregunte al Médico que le invitó a participar todas las dudas que tenga antes de decidir.

**-Procedimientos:** Si usted decide participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

1. Se le colocará en el brazo un brazalete que sirve para saber cómo está su presión arterial fuera del consultorio. el brazalete estará registrando su presión arterial durante 24 horas. Al siguiente día usted

acudirá de nuevo a la Unidad de Medicina Familiar para que se le retire el brazalete. Si los resultados del registro indican que su presión arterial está bien fuera del consultorio, se le informará a usted y a su Médico, y ya no se realizará ningún otro procedimiento. Si los resultados del registro indican que su presión arterial está elevada fuera del consultorio, se le citará para hacerle una revisión clínica y revisar nuevamente su expediente. En el Expediente se evaluarán los estudios de sangre, orina, radiografías y estudios del corazón que se le hayan realizado durante el último año. En caso de no estar al día, se le harán de nuevo. Responderá algunas preguntas sobre su tratamiento actual y algunos de sus hábitos, como fumar o hacer ejercicio. De acuerdo a los resultados de ésta primera consulta, el Médico podrá darle recomendaciones a su Médico de la Unidad de Medicina Familiar para mejorar la cifra de presión arterial. Su Médico hará los cambios correspondientes.

2. Usted acudirá en 2 ocasiones más (una vez cada 2 meses), para que se revise su presión arterial y sus estudios. Cada vez que usted vaya a la consulta, el Médico le hará las recomendaciones pertinentes a su Médico de la Unidad de Medicina Familiar en caso necesario. Si después de tres consultas su presión arterial continúa alta, usted será enviado al siguiente Nivel de Atención Médica para que se le hagan estudios más especializados.

3. El brazalete que registra su presión arterial, le será colocado una segunda ocasión, para registrar las cifras de presión arterial que usted tiene fuera del consultorio. Este ayudará para estar seguro de que usted está bien, o que requiere de estudios más especializados.

**-Posibles riesgos y molestias:** Es posible que los estudios que se requieren para ayudar a mejorar la cifra de presión arterial ya se los hayan hecho antes. De no ser así, es importante que sepa que no se le ocasionarán riesgos ni molestias graves porque no invaden su cuerpo. El brazalete que mide la presión arterial es adecuado para el tamaño de su brazo, y le toma la presión arterial dos veces por hora de 8:00 a 22:00 horas. Durante el sueño, le tomará la presión sólo una vez por hora, por lo que no le impedirá dormir. Es posible que usted llegue a sentir comezón en el brazo por traerlo puesto durante 24 horas. De ser así, no se lo quite por favor, sino llame al Médico que se lo puso para que le diga cómo resolverlo.

**-Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, ni tampoco hará ningún gasto. Sin embargo, los resultados del estudio permitirán realizar las acciones que sean necesarias para poder mejorar la cifra de presión arterial que usted actualmente tiene y con ello disminuir las posibilidades de que usted tenga complicaciones en su cuerpo por tener la presión permanentemente elevada. Así mismo, usted podrá ser atendido en el siguiente Nivel de Atención Médica

de manera oportuna en el caso de que la presión siga elevada.

**-Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Usted y su médico conocerá todos los resultados de sus estudios y su Médico siempre estará informado de su estado de salud para que se tomen las decisiones correctas.

**-Participación o retiro:** Usted puede decidir retirarse del estudio en el momento en que usted lo desee. Su decisión no afectará la atención médica que recibe en el IMSS en el momento y lugar que usted la requiera. Su participación en el estudio es completamente voluntaria.

**-Privacidad y confidencialidad:** Todos sus datos, tanto personales como los relacionados a su enfermedad serán guardados de manera confidencial, de tal forma que únicamente el equipo Médico, usted y sus familiares, sabrán que usted está participando en este estudio. Tampoco se utilizarán sus datos personales en conferencias, artículos o ningún otro medio de difusión conocido. Para garantizar lo previo, a usted se le asignará un número en lugar de su nombre y con ése número se manejarán sus datos.

**-En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

**Investigador Responsable:** Dra. Wendy Blanco Trejo, Médico Cirujano. Especialista en Medicina Familiar. UMF 21. Av. Francisco del paso y Troncoso No. 281. Col Jardín Balbuena. Delegación Venustiano Carranza. CP 15900, Ciudad de México. Tel. 55-52-56-43 .Correo Electrónico:[wscottmx@yahoo.com.mx](mailto:wscottmx@yahoo.com.mx).

**Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación:**

Si usted tiene dudas sobre sus derechos al participar en este estudio de investigación, puede comunicarse a la Comisión de Ética en Investigación en el IMSS Teléfono: 5627-6099 extensión 21230

Horario de atención: lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas

Dirección: Coordinación de Investigación en Salud, División de Desarrollo de la Investigación. Edificio B Anexo a la Unidad de Congresos, 4to piso, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP: 06725, México, Ciudad de México. Correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

---

**Nombre y firma del sujeto**

---

**Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento**

**Testigo 1**

**Testigo 2**

---

**Nombre, dirección, relación y firma**

---

**Nombre, dirección, relación y firma**

**Lugar y Fecha :**

---

**“FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS A LA ALTERACION DEL RITMO CIRCADIANO DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON HIPERTENSION ARTERIAL”**

Hoja 1

Fecha: \_\_\_\_\_

Elaboró (Nombre del Médico): \_\_\_\_\_

<b>INSTRUCCIONES</b>						<b>No llenar</b>
<b>Llene la Hoja de Recolección de Datos de acuerdo a las siguientes instrucciones:</b>						
1. Llene con letra de molde, use tinta azul sin abreviaturas						
2. No deje espacios sin llenar						
3. Si desconoce la información solicitada anote: “no existe”						
1	FOLIO _____					_ _ _ _
2	<b>Nombre:</b> _____ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>Apellido Paterno</span> <span>Apellido Materno</span> <span>Nombre (s)</span> </div>					
3	NSS: _____		4	Teléfono Casa _____		_ _ _ _   _ _ _ _
5	Correo electrónico _____		6	Teléfono Celular _____		_ _ _ _   _ _ _ _
7	UMF _____	8	Número Consultorio: _____	de 9	Turno: 1. Matutino 2. Vespertino	_ _ _ _ /  _ _ _ _ /  _
10	<b>Médico tratante:</b> <hr/> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>Apellido Paterno</span> <span>Apellido Materno</span> <span>Nombre (s)</span> </div>					
11	Edad: _____ años cumplidos	12	Género: 1= Masculino 2= Femenino			_ _ _ _ / _
<b>HISTORIA CLÍNICA</b>						
	Historia familiar de:					
13	Enfermedad Cerebrovascular 1= Si 2= No	14	Retinopatía	1= Si 2= No		_ _ / _
15	Parálisis facial 1= Si 2= No	16	Arritmias	1= Si 2= No		_ _ / _
17	Infarto 1= Si 2= No	18	Insuficiencia arterial	1= Si 2= No		_ _ / _

19	Enfermedad renal 1= Si 2= No			_								
Historia personal de:												
20	Enfermedad Cerebrovascular 1= Si 2= No		21	Retinopatía 1= Si 2= No		_ / _						
22	Parálisis facial 1= Si 2= No		23	Arritmias 1= Si 2= No		_ / _						
24	Infarto 1= Si 2= No		25	Insuficiencia arterial 1= Si 2= No		_ / _						
26	Enfermedad renal 1= Si 2= No			_								
27	HAS Tiempo de evolución Años _____ Meses _____			_ _ _ / _ _ _								
28	Diabetes 1= Si 2= No		29	Tiempo de evolución Años _____ Meses _____		_ _ / _ _ _ _						
30	¿Amputación? 1= Si 2= No		31	Extremidad _____		32	Tiempo _____ años		_ _ / _ _ _ _			
33	TABAQUISMO Actual 1= Si 2= No Años _____		34	Diario 1= Si 2= No Años _____		35	No diario 1= Si 2= No Años _____		36	Previo 1= Si 2= No Años _____		_ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _ / _ _ _ _
37	Cigarrillos por día _____			38	No fumador 1= Si 2= No		_ _ _ _					
39	¿Ronca? 1= Si 2= No		40	Tiempo _____ años		_ _ _ / _ _ _ _						
41	¿Tiene Insomnio? 1= Si 2= No		42	Tiempo _____ años		_ _ _ / _ _ _ _						
43	¿Tiene sudoración nocturna? 1= Si 2= No		44	Tiempo _____ años		_ _ _ / _ _ _ _						
45	¿Practica deporte? 1= Si 2= No		46	Tipo _____ Horas/semana _____		_ _ _ _ / _ _ _ _						
47	¿Toma antihistamínicos? 1= Si 2= No		48	Nombre de la sal _____		49	Tiempo _____ meses		_ _ _ _ / _ _ _ _ _			
50	¿Toma estrógenos? 1= Si 2= No		51	Nombre de la sal _____		52	Tiempo _____ meses		_ _ _ _ / _ _ _ _ _			
53	¿Toma AINES? 1= Si 2= No		54	Nombre de la sal _____		55	Tiempo _____ meses		_ _ _ _ / _ _ _ _ _			
56	¿Toma drogas? 1= Si 2= No		57	Nombre de la sal _____		58	Tiempo _____ meses		_ _ _ _ / _ _ _ _ _			

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Yang G, Wang H, Zhang E. Therapeutic implications of circadian rhythms. *Frontiers in Pharmacology* 2015. 54-60 pages.doi: 10.3389/978-2-88919-665-4
- <sup>2</sup> Stow L, Gumz M . The circadian clock in the Kidney . *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 598-604.
- <sup>3</sup> Ramkisoensing A , Meijer J .Synchronization of biological clock neurons by light and peripheral feedback systems promotes circadian rhythms and health. *Front. Neurol.* 6:128. doi: 10.3389/fneur.2015.00128
- <sup>4</sup> Ángeles M, Rojas A, Escobar C. De la frecuencia cardiaca al infarto. Cronobiología del sistema cardiovascular. *Rev Fac Med UNAM* 2009;52(3):117-121.
- <sup>5</sup> Smolensky M, Hermida R, Castriotta R, Portaluppi F. Role of sleep-wake on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep Medicine* 2007;8:668-680.
- <sup>6</sup> Smolensky M, Hermida R, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Medicine Reviews* 2017;33:4-16.
- <sup>7</sup> Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res.* 1983; 53:96-104. doi: 10.1161/01.RES.53.1.96
- <sup>8</sup> Hernández D, Díaz J, Aguiar J, Betancourt I, Estévez N, Flores A. Importancia de variabilidad de la presión arterial. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* 2016;22:55-61.
- <sup>9</sup> Doménech M ,Sobrino J. Hipertensión nocturna. *Hipertensión y Riesgo vascular* 2011;28 (4):143-148.
- <sup>10</sup> Chen Y, Liu J, Zhen Z, Zu Y, Lin Q, Liu M, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med* 2018;66:319-324.
- <sup>11</sup> Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship Between Extreme Dippers and Orthostatic Hypertension in Elderly Hypertensive Patients . *Hypertension* 1998;31[part 1]:77-82.
- <sup>12</sup> Mediavilla J, Fernández C, Arroyo A, Jiménez J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *Anales de Medicina Interna* 2007;24(2):61-66.

- 
- <sup>13</sup> Kario K, Shimada K. Risers and Extreme-Dippers of Nocturnal Blood Pressure in Hypertension: Antihypertensive Strategy for Nocturnal Blood Pressure. *Clinical and Experimental Hypertension* 2004; 26(2):177-189.
- <sup>14</sup> De la Sierra A, Redon J, Banegas J, Segura J, Parati G, Gorostidi M, et al. Prevalence and Factors Associated with Circadian Blood Pressure Patterns in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2009;53:466-472.
- <sup>15</sup> Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Is night-time hypertension worse than daytime hypertension? A study on cardiac damage in a general population: the PAMELA study. *Journal of Hypertension* 2017;35(3):506-512.
- <sup>16</sup> Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Negri F, Grassi G et al. Night-time Blood Pressure and New-Onset Left Ventricular Hypertrophy Findings From the Pamela Population. *Hypertension* 2013;62:78-84.
- <sup>17</sup> Cuspidi C, Sala C, Valerio C, Negri F, Mancia G. Nocturnal Hypertension and Organ Damage in Dippers and Nondippers. *American Journal of Hypertension* 2012;25(8):869-875.
- <sup>18</sup> Davidson M, Hix J, Vidt D, Brotman D. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166: 846-853.
- <sup>19</sup> Routledge F, McFetridge J, Dean C. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol* 2009; 6 (25): e157-163.
- <sup>20</sup> Leal U, Espinoza M, Ruiz N, Padilla D, Ochoa J, Nicita G. Evaluación del patrón de presión arterial durante el ciclo vigilia/ sueño en individuos con síndrome metabólico. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:34-40.
- <sup>21</sup> Joyner M, Barnes J, Hart E, Wallin G, Charkoudian N. Neural control of the circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans. *Compr Physiol* 2015;5:193-215.
- <sup>22</sup> Romero J. Hipertensión arterial en diferentes edades de la mujer. *An Fac Med.* 2010;71(4):257-64
- <sup>23</sup> Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6): 793-801.doi: 10.1161/01.HYP.24.6.793
- <sup>24</sup> Kanbay M, Turgut F, Erkmen M, Akcay A, Covic A. Causes and mechanisms of nondipping hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 2008; 30:585-597.

- 
- <sup>25</sup> Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Negri F, Sala C, Maisaidi M, et al. Body Mass Index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring* 2008;13:318-24.
- <sup>26</sup> Hermida R, Smolensky M, Ayala D, Portaluppi F, Crespo J, Fabbian F, et al. Recomendaciones 2013 para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial para el diagnóstico de hipertensión en adultos, valoración de riesgo cardiovascular y obtención de objetivos terapéuticos. Recomendaciones conjuntas de la international Society for Chronobiology, American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics, Sociedad Española de Cronobiología Aplicada, Cronoterapia y Riesgo Vascular, Sociedad Española de Arteriosclerosis y Romanian Society of Internal Medicine. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25(2):74-82.
- <sup>27</sup> Eguchi K, Pickering T, Hoshide S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz J et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008; 21:443–450.
- <sup>28</sup> Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Pickering T, Schwartz J, Shimada K et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2009; 22:46–51.
- <sup>29</sup> Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M et al. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res* 2004; 27:647–656.
- <sup>30</sup> Ukkola O, Vasunta R y Kesäniemi A. Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects. *Hypertension Research* 2009; 32:1022–1027.
- <sup>31</sup> Cha R, Lee H, Lee J, Kang E, Rim Y, Su Y, et al. Changes of blood pressure patterns and target organ damage in patients with chronic kidney disease: results of the APRODITE-2 study. *Journal of Hypertension* 2017;35:593-601.
- <sup>32</sup> Vissani S. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial, ¿es el patrón oro?. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2017; 46 (Supl.1 HTA): 10-12.
- <sup>33</sup> Rosas M, Pastelín G, Martínez J, Herrera J, Attie F. Hipertensión Arterial en México Guías y Recomendaciones para su Detección y Tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74: 134-157.
- <sup>34</sup> Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Catapano A, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–2381.

- 
- <sup>35</sup> NICE Guidelines Hypertension in adults: Diagnosis and Management 2011. [www.nice.org.uk/guidance/cg127](http://www.nice.org.uk/guidance/cg127) 19-06-15, 01:36h.
- <sup>36</sup> Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: Systematic Review. *BMJ* 2011;342-362.
- <sup>37</sup> Piper M, Evans C, Burda B, Margolis K, O'Connor E, Smith N et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S Preventive Services Task Force. *Kaiser Permanente Research Affiliates EPC*.2014;121: 1-296.
- <sup>38</sup> Segura J, Gorostidi M. Evidencias generadas por el Proyecto CARDIORISC. *Hipertens riesgo vasc* 2010;27(supl 1):4-8.
- <sup>39</sup> Feinstein Alvan R. *Clinical Epidemiology. The Architecture of Clinical Research*.1985 W.B. Saunders Company. 812 pages.
- <sup>40</sup> Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (supl 1):S1-S266.
- <sup>41</sup> Diario Oficial de la Federación 31 de mayo del 2010. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial, para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
- <sup>42</sup> Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
- <sup>43</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Awareness and Treatment of Uncontrolled Hypertension among adults United States, 2003-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012; 61:1-7.
- <sup>44</sup> Oliveira R, Yugar J, Carvalho A, Cipullo J, Moreno H, Vilela J. La ausencia de Descenso Nocturno de la Presión Arterial se Asocia a Accidente Cerebrovascular e Infarto de Miocardio. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:75-81.
- <sup>45</sup> De la Sierra A, Segura J, Banegas J, Gorostidi M, De la Cruz J, Armario P, et al. Clinical Features of 8295 patients With Resistant Hypertension Classified on the basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.