

Cronoterapia y presión arterial: ¿Deberíamos usarla para tratar la hipertensión arterial?

Dr. Pedro Rumi

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Santa Clara de Asís, Salta. Ex Jefe del Servicio de Cardiología.

Dr. Diego F. Márquez

Médico Nefrólogo - Presidente SAHA Distrito NOA

Unidad de HTA Hospital San Bernardo - Instituto de NefroUrología y Nutrición. Salta – Argentina.

A favor: Dr. Pedro Rumi

¿Qué nos enseña la fisiología? Los parámetros cardiovasculares (CV) están regulados por una combinación de mediadores extrínsecos relacionadas con el medio ambiente y el comportamiento e intrínsecos del cuerpo. Los mecanismos intrínsecos de cronometraje, el reloj circadiano, son moléculas autónomas y mecanismos compuestos por múltiples bucles de retroalimentación transcripcional/traduccionales con una duración de ciclo de ≈ 24 horas. Se consideraba restringido a las neuronas especializadas en el núcleo supraquiasmático, reloj central, pero ahora sabemos que los relojes circadianos están en todas las células. A primeras horas de la mañana y cumpliendo un ritmo circadiano aumentan: la presión arterial y la frecuencia cardíaca; la actividad simpática y los niveles de catecolaminas plasmáticas; la actividad del sistema renina angiotensina; la adhesividad plaquetaria simultáneamente con disminución de niveles de PAI-1 y aumento del nivel de TPA, induciendo un estado procoagulante; y por otra parte disminuyen: la elasticidad vascular, con simultáneo aumento de la resistencia periférica; la vasodilatación mediada por el flujo, sin alteración en la dilatación no mediada por flujo.

¿Qué nos enseña la epidemiología? Desde hace más de 3 décadas sabemos que los eventos CV tienen un ritmo circadiano con aumento en las 3 primeras horas después del despertar. En los últimos años aprendimos que después de un IAM hay mayor extensión de la lesión miocárdica correlacionado con la hora del día en que se produjo la isquemia y mayor lesión en sustancia blanca con un ritmo circadiano alterado.

¿Qué nos enseña la Farmacología? La cronofarmacología estudia las influencias del ritmo biológico en la farmacocinética y la farmacodinámica. La cronoterapia pretende la sincronización de las drogas con los ritmos biológicos para optimizar los beneficios terapéuticos y minimizar los efectos adversos. La farmacocinética, se ve afectada por el comportamiento cíclico de consumo de alimentos, y por factores como el pH gástrico, la motilidad del

tracto gastrointestinal, los mecanismos de transporte pasivos y activos de la membrana celular y la perfusión tisular que influyen en la distribución, la perfusión sanguínea hepática y renal, la filtración glomerular y tubulares que influyen en el metabolismo y la eliminación.

¿Qué nos enseñan los estudios de tratamiento de la HTA? Si bien a la fecha las guías no categorizan el uso de cronoterapia y su uso es controvertido, hay estudios que han mostrado resultados alentadores. El estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) que aleatorizó 2.156 pacientes a recibir todos los fármacos en la mañana o ≥ 1 droga en la noche, con un seguimiento a 5.6 años, demostró una reducción significativa de la presión arterial sistólica nocturna ($-5,2$ mmHg) y una disminución de eventos mayores CV del 67%. Posteriormente se publicó el estudio Hygia Chronotherapy, en donde 19.084 pacientes aleatorizados a recibir la medicación en la mañana o ≥ 1 drogas vespertinas, redujo significativamente la presión arterial sistólica nocturna ($-3,3$ mmHg) y un 45% los eventos CV.

Por último, se publicó recientemente una revisión sistemática donde muestra que las diferencias en el tiempo de ingestión de medicamentos tienen diferencias en la reducción ambulatoria de la presión arterial, la seguridad y las lesiones de órgano blanco. La mayoría de los ensayos informan beneficios clínicos y estadísticamente significativos de reducción de eventos CV cuando ≥ 1 fármacos se administran por la noche en lugar de la mañana.

Seguramente nuevos estudios diseñados específicamente podrán aportar evidencia concluyente sobre la cronoterapia y las guías puedan recomendarla con buen nivel de evidencia.

En contra: Dr. Diego F. Márquez

El debate acerca del momento del día en que los antihipertensivos deben ser administrados y el beneficio CV asociado permanece vigente. Los estudios realizados en España, MAPEC e Hygia



Chronotherapy con resultados realmente favorables pusieron en la mesa esta discusión. En ambos estudios los pacientes se aleatorizaron para tomar por la noche ≥ 1 antihipertensivos vs administración matinal de todos los fármacos con un seguimiento promedio superior a los 5 años. En el MAPEC la presión arterial sistólica nocturna se redujo -5,2 mmHg y tuvo una disminución del 67% para eventos CV fatales y no fatales. El estudio Hygia Chronotherapy redujo la presión arterial sistólica nocturna -3,3 mmHg y alcanzó el 45% de reducción del punto final CV.

Ante estos resultados surge la pregunta ¿constituyen una evidencia suficiente para la práctica diaria? Estos hallazgos no han podido ser reproducidos en otras poblaciones. En un estudio crossover de participantes del estudio AASK (African American Study of Kidney Disease), 147 pacientes afroamericanos se aleatorizaron a 3 ramas de tratamiento: a) todos los fármacos en la mañana, b) todos los fármacos en la noche, c) toda la medicación en la mañana más una dosis de diltiazem (60-120 mg), hidralazina (25 mg) o ramipril (5 mg) al acostarse. No hubo diferencia para presión arterial sistólica nocturna entre la toma nocturna y matutina ni tampoco con la toma diurna y el agregado nocturno de los 3 fármacos descriptos. Tampoco encontró diferencias el estudio HARMONY (Hellenic Anglo Research into Morning or Night Antihypertensive Drug Delivery) que incluyó 103 pacientes para evaluar la toma matinal (6-11 am) o en la noche (6-11 pm) durante 12 semanas.

Como vemos, la mayoría de los estudios midió descenso de presión arterial sistólica nocturna, por lo que carecemos de datos sobre eventos CV. Dos estudios en curso aclararán esta discusión. El estudio TIME (Treatment In Morning versus Evening) enrolará 10.269 hipertensos para recibir la medicación por la mañana o por la tarde y evaluar eventos CV. Si bien no realizará MAPA, con este estudio de cronoterapia tendremos información sobre eventos CV en el mundo real. En Canadá se desarrolla el estudio BedMed (the Effect of Antihypertensive Medication Timing on Morbidity and Mortality RCT: NCT02990663) en el cual 8.750 hipertensos serán aleatorizados para recibir los antihipertensivos en la mañana o por la noche. Evaluará puntos finales CV duros y además en una cohorte de 302 participantes evaluará si existen diferencias asociadas a cronoterapia para alteraciones visuales, fractura de cadera y alteraciones cognitivas.

Hasta no tener los resultados de los estudios TIME y BedMed no disponemos de evidencia robusta para recomendar la cronoterapia. Mientras tanto y a modo de cuestionamiento personal: la HTA nocturna podrá corregirse simplemente modificando el horario de toma de los antihipertensivos o quizás sea éste un fenómeno más complejo de interacción entre la regulación del ritmo circadiano hipotalámico con los órganos blanco afectados por la HTA, en donde mecanismos diferentes al mero descenso de presión arterial estén implicados. Esperemos en un futuro cercano disponer de respuestas a varios de estos interrogantes.

Lecturas recomendadas

Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27(8):1629-51.

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020;41(48):4565-76.

Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky MH, et al. Ingestion-time differences in the pharmacodynamics of hypertension medications: Systematic review of human chronopharmacology trials. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;170:200-13.

Lee EK, Poon P, Yu CP, et al. Controlled-release oral melatonin supplementation for hypertension and nocturnal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2022. doi: 10.1111/jch.14482.

Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2018;72(4):870-3.

Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS, et al. Methods of a large prospective, randomised, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open* 2016;6(2):e010313.

