

SESIÓN CLÍNICA

CRONOTERAPIA

El tiempo como aliado

Servicio de Farmacia – Complejo Asistencial Universitario de León

Juan Carlos Sáez

Sesión Clínica

01/04/2024

 @JCSzHr





ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1. *Cronobiología*
2. *Cronopatología*
3. *Cronofarmacología*

2. CRONOFARMACOLOGÍA

1. *SISTEMA NERVIOSO*
2. *SISTEMA CARDIOVASCULAR*
3. *SISTEMA ENDOCRINO*
4. *ANTIRREUMÁTICOS*
5. *SISTEMA RESPIRATORIO*
6. *SISTEMA DIGESTIVO*
7. *OFTÁLMICOS*

3. BIBLIOGRAFÍA

CRONOBIOLOGÍA

RITMOS BIOLÓGICOS

ULTRADIANOS ($<20h$)

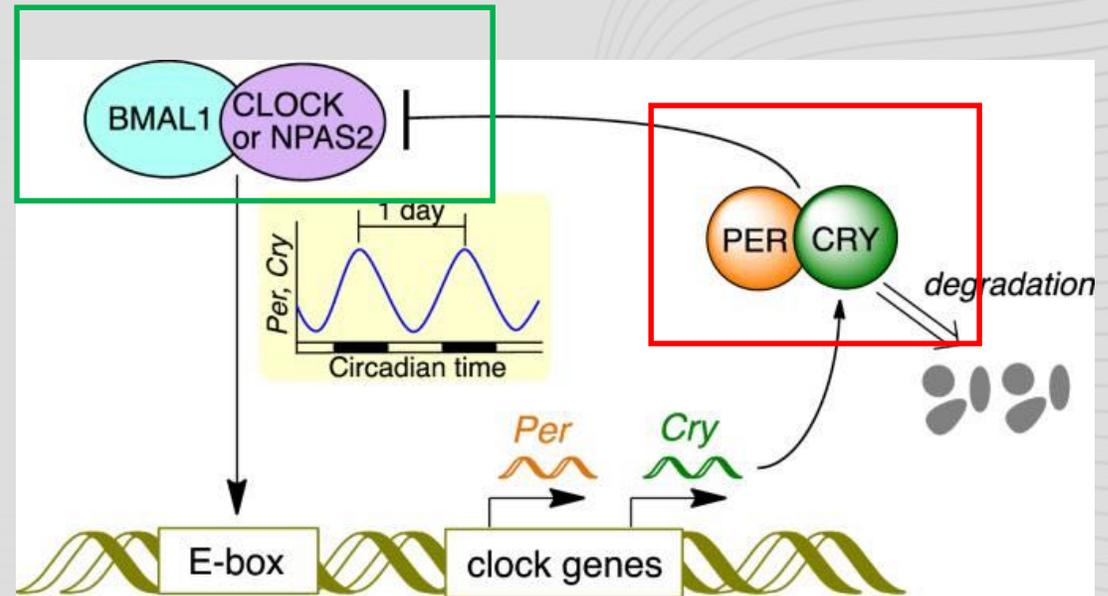
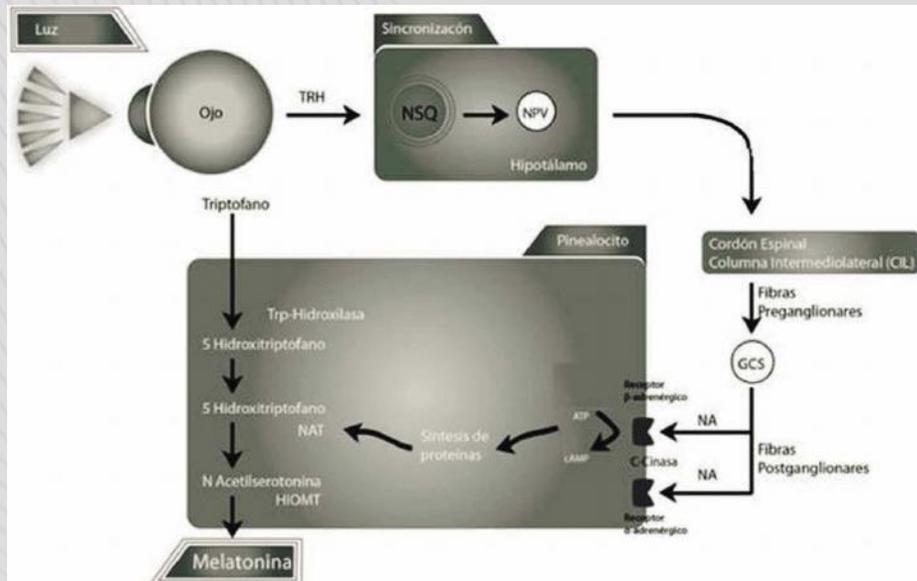
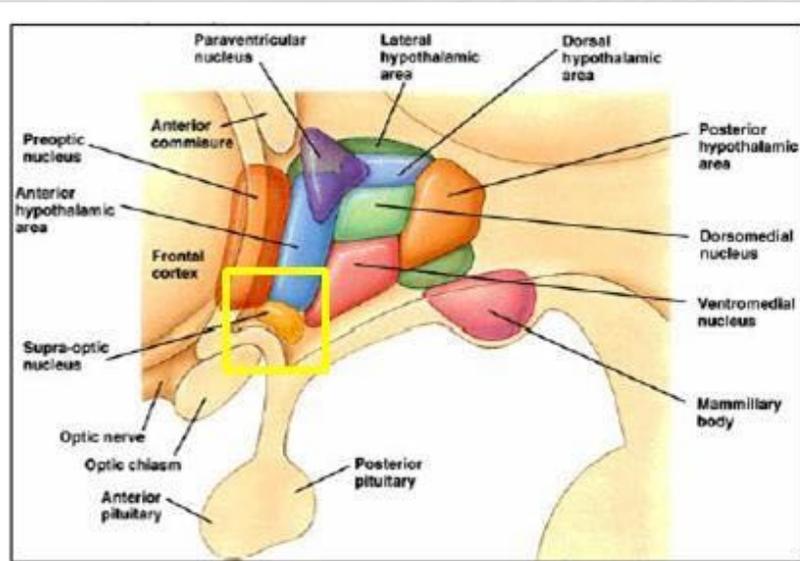
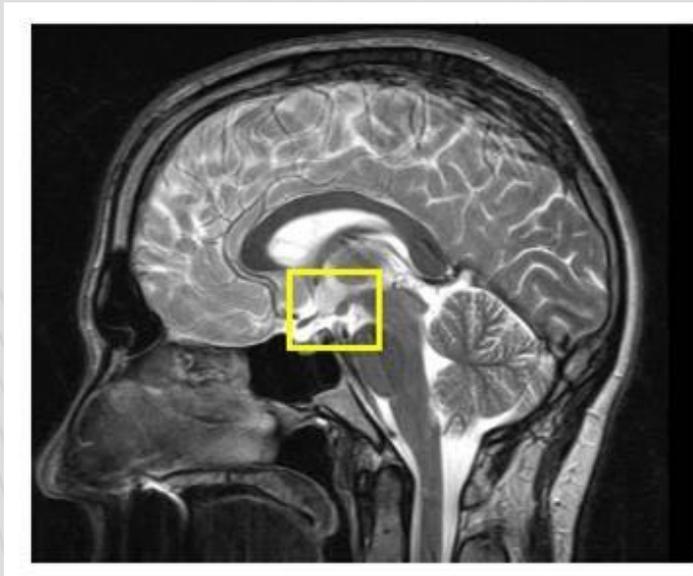
- $0,1''$ → electroencefalograma
- $1''$ → electrocardiograma
- $6''$ → respiración
- $60'$ → secreción pulsátil de hormonas
- $90'$ → fases del sueño

CIRCADIANOS ($24h$)

- Ciclo sueño-vigilia
- Actividad locomotora
- Temperatura corporal

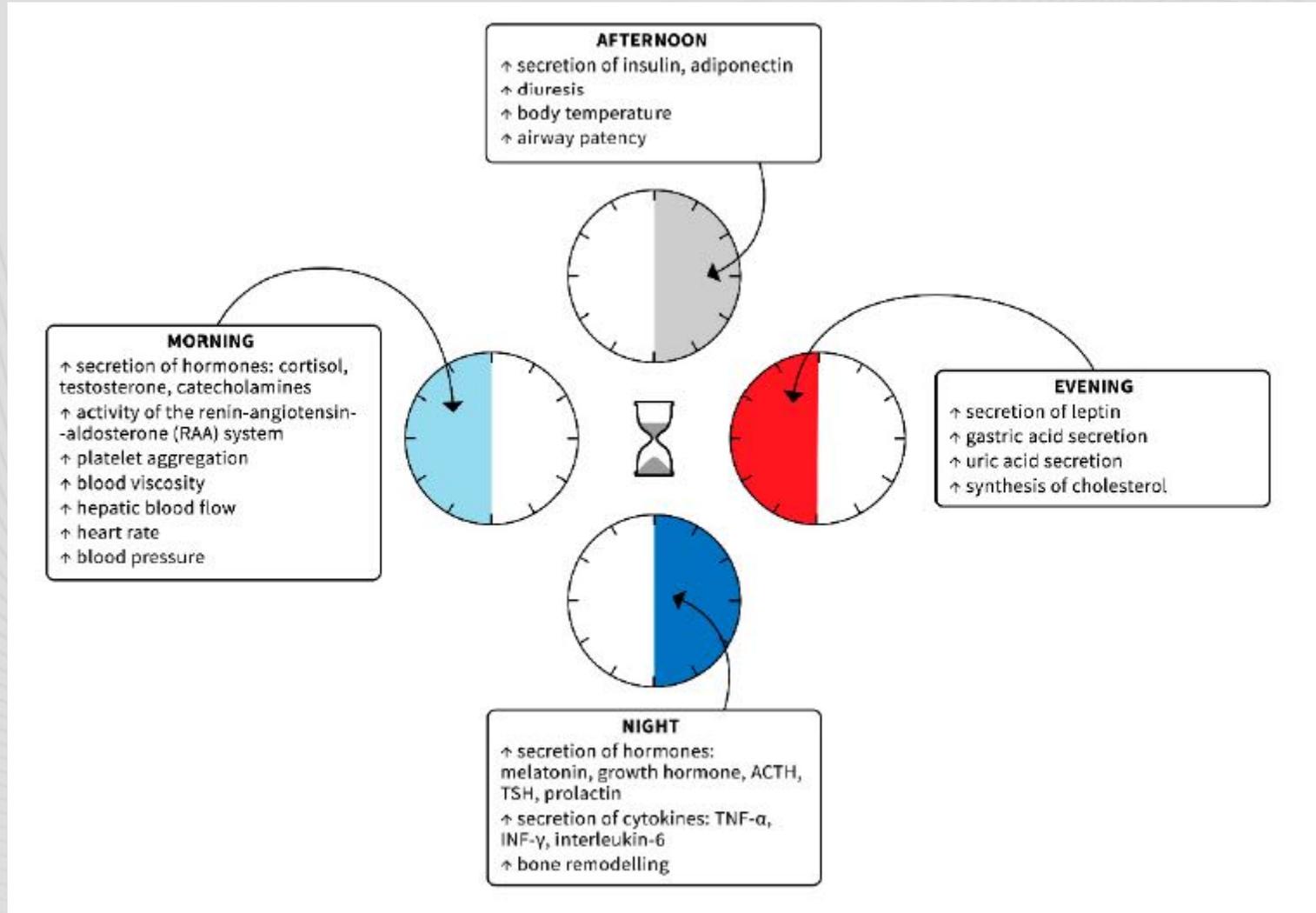
INFRADIANOS ($>24h$)

- Ciclo menstrual

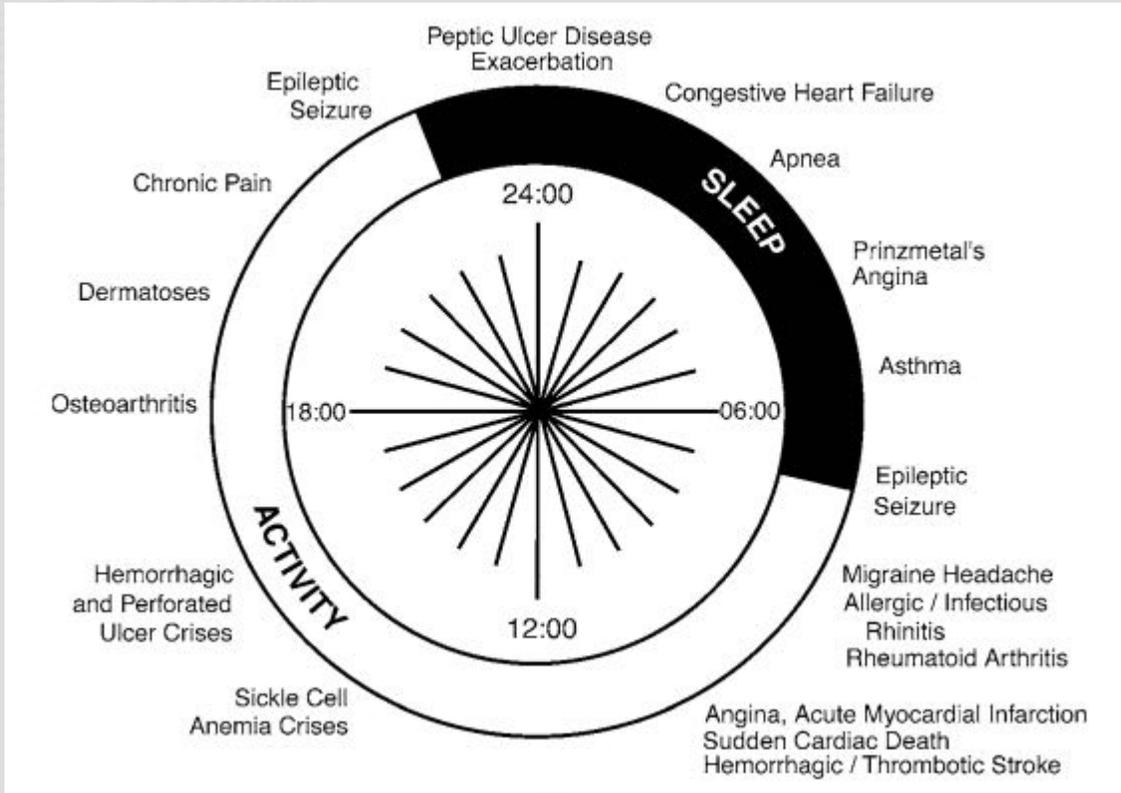
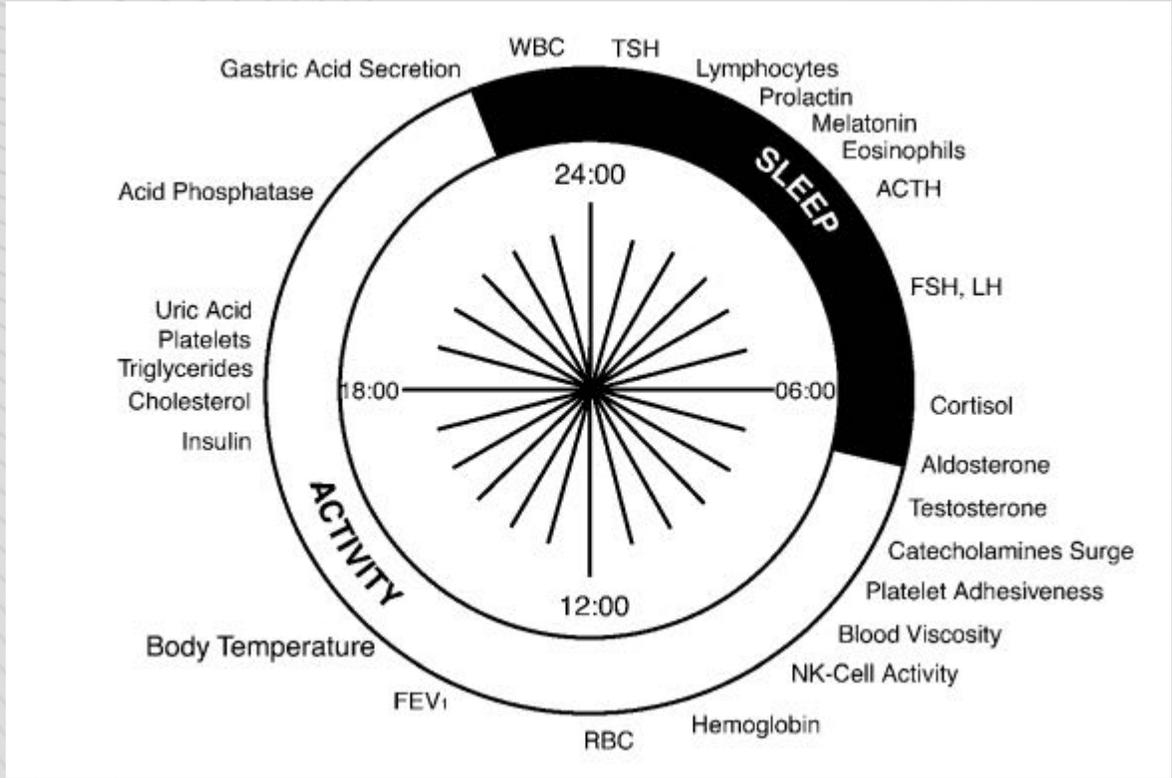


Drugs	Indication	Circadian gene target
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	Diabetes mellitus	<i>DPP4</i>
Gliclazide	Diabetes mellitus	<i>ABCC8</i> and <i>VEGFA</i>
Glimepiride	Diabetes mellitus	<i>KCNJ1</i> and <i>ABCC8</i>
Insulin	Diabetes mellitus	<i>IGF1R</i> and <i>INSR</i>
Metformin	Diabetes mellitus	<i>PRKAB1</i> , <i>ETFDH</i> and <i>GPD1</i>
Pioglitazone	Diabetes mellitus	<i>PPARG</i> and <i>MAOB</i>
Alirocumab	Dyslipidemia	<i>PCSK9</i>
Atorvastatin	Dyslipidemia	<i>HMGCR</i> , <i>DPP4</i> , <i>AHR</i> and <i>NR113</i>
Ezetimibe	Dyslipidemia	<i>SOAT1</i>
Lovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, and simvastatin	Dyslipidemia	<i>HMGCR</i>
Fenofibrate	Hypertriglyceridemia	<i>PPARA</i> , <i>NR112</i> and <i>MMP25</i>
Allopurinol and febuxostat	Hyperuricemia	<i>XDH</i>

Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, Venneri MA, Alexandraki KI, Isidori AM. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. *J Endocrinol* 2020 -08;246(2):R13-R31.



Dobrek L. Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-Dependencies between the Rhythmicity of Pharmacokinetic Processes and Drug Concentration in Blood. Pharmaceutics 2021 -11-12;13(11).



Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. Drug Metab Pharmacokinet 2007 -02-25;22(1):3-14.

CRONOFARMACOLOGÍA

DIANAS MOLECULARES
FÁRMACOS



EXPRESIÓN RÍTMICA
en tejidos

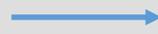


El tiempo *SI*
IMPORTA para
lograr una
eficacia óptima

OJO



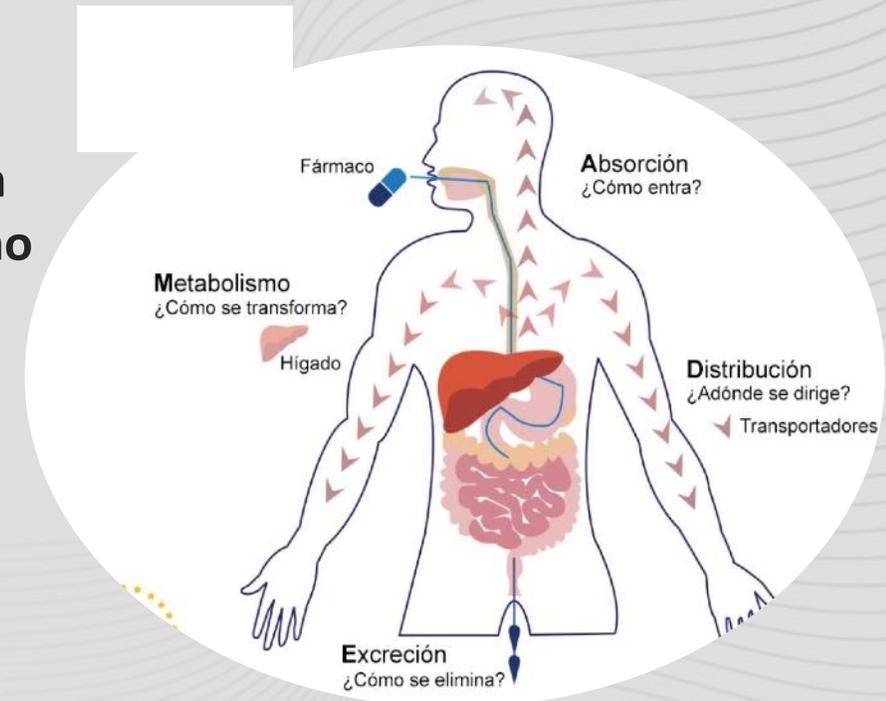
La caracterización del ritmo de
las dianas **no es suficiente**

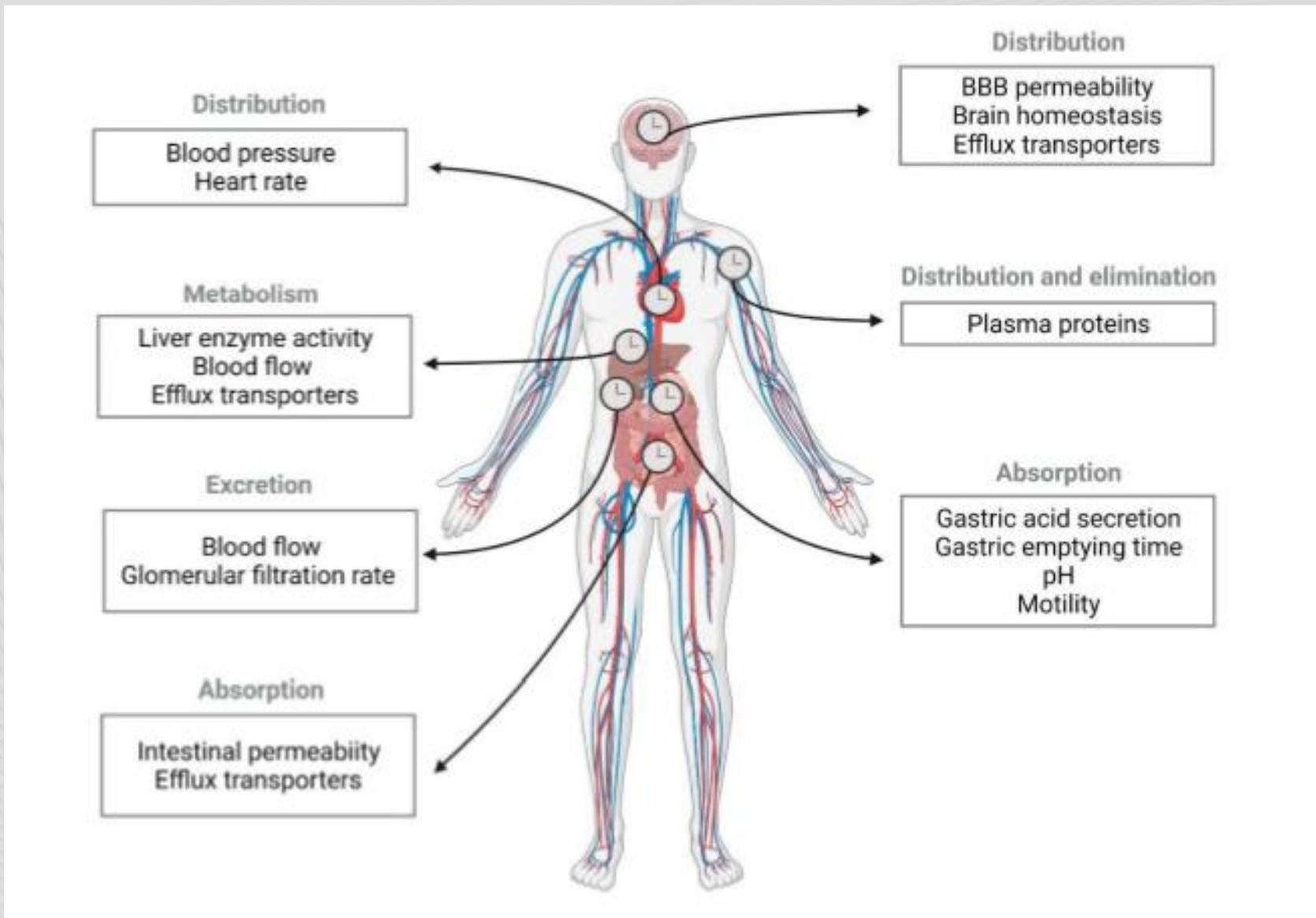


LADME

- Liberación
- **Absorción**
- **Distribución**
- **Metabolismo**
- **Excreción**

Pueden estar regulados por
ritmos circadianos
centrales o periféricos





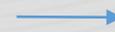
Procesos fisiológicos regulados por ritmos circadianos con efecto en la farmacocinética de los fármacos

CRONOFARMACOLOGÍA

DIANAS MOLECULARES
FÁRMACOS



EXPRESIÓN RÍTMICA
en tejidos



*El tiempo SI
IMPORTA para
lograr una
eficacia óptima*



OJO

La caracterización del ritmo de las dianas **no es suficiente**

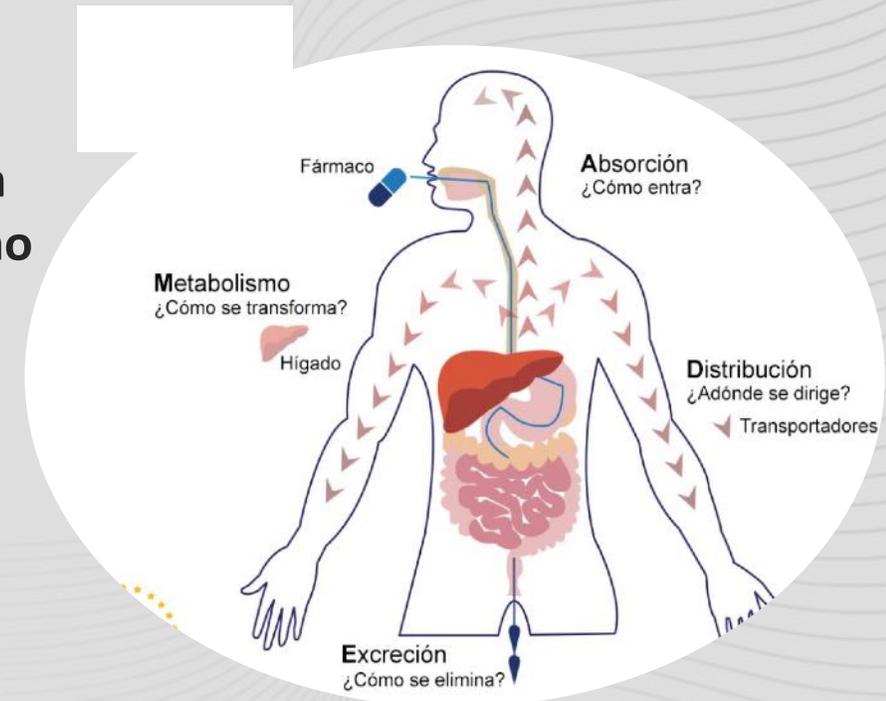


LADME

- Liberación
- **Absorción**
- **Distribución**
- **Metabolismo**
- **Excreción**

Pueden estar regulados por ritmos circadianos centrales o periféricos

Mediadores ajenos a la diana causantes de toxicidad pueden no tener el mismo ciclo que la diana principal





CRONOFARMACOLOGÍA

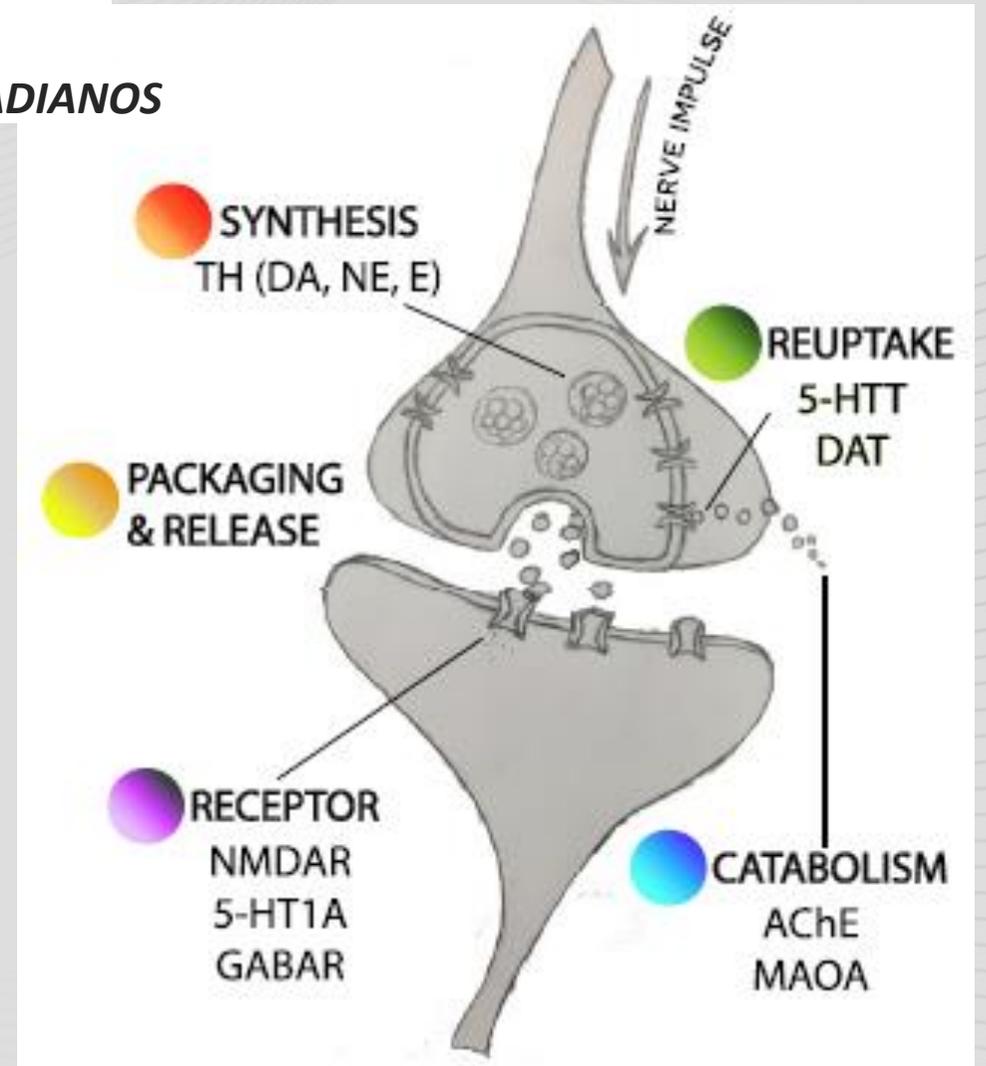
PROPIEDADES FÁRMACOS Y DIANAS PARA CRNOTERAPIA

- **DIANA CÍCLICA:** *Variación cíclica firme de la diana permite administrar fármaco en el **pico de la expresión***
 - *Ej: Inhibidores de la HMG-coA Reductasa*
- **FISIOLOGÍA o FISIOPATOLOGÍA CÍCLICA**
 - *Ej: Alergias, Insomnio*
- **SEMIVIDA CORTA:** *Picos en su biodisponibilidad*
 - *Ej: Anticuerpos con semividas de semanas.*
- **DIANAS NO TERAPÉUTICAS CÍCLICAS:** *Idealmente, administrar fármacos cuando diana responsable de toxicidad esté en momento de mínima expresión.*

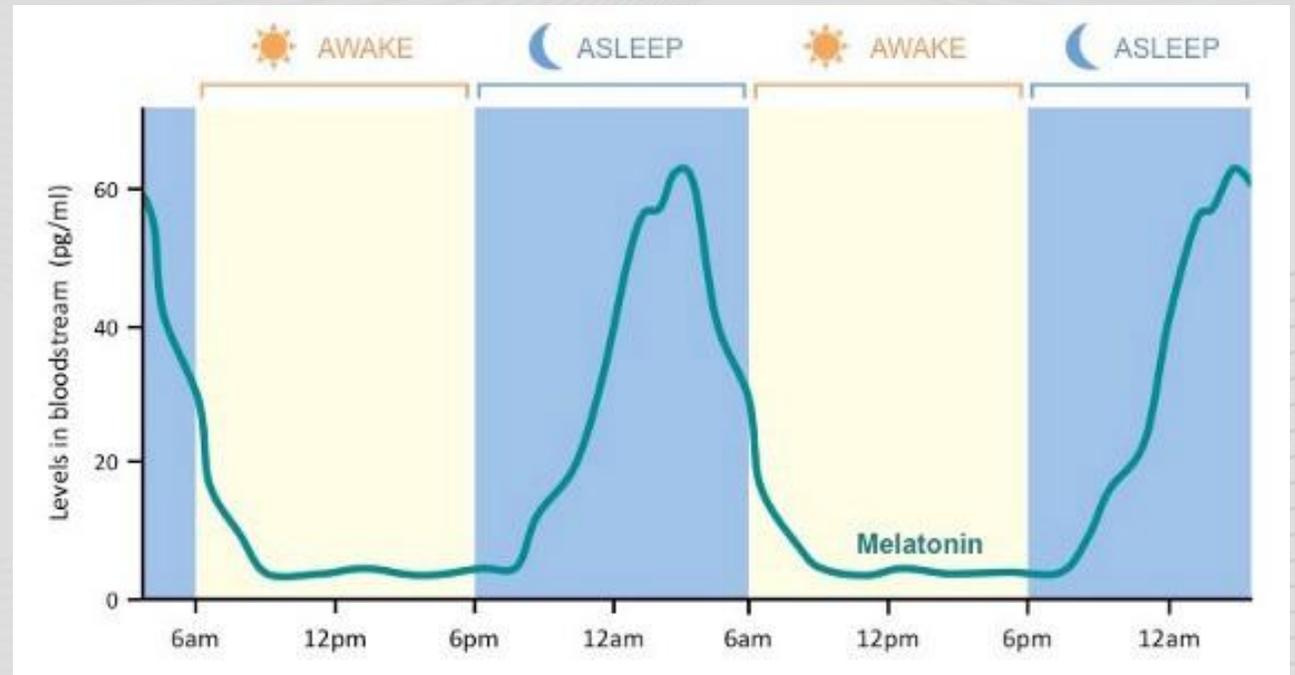
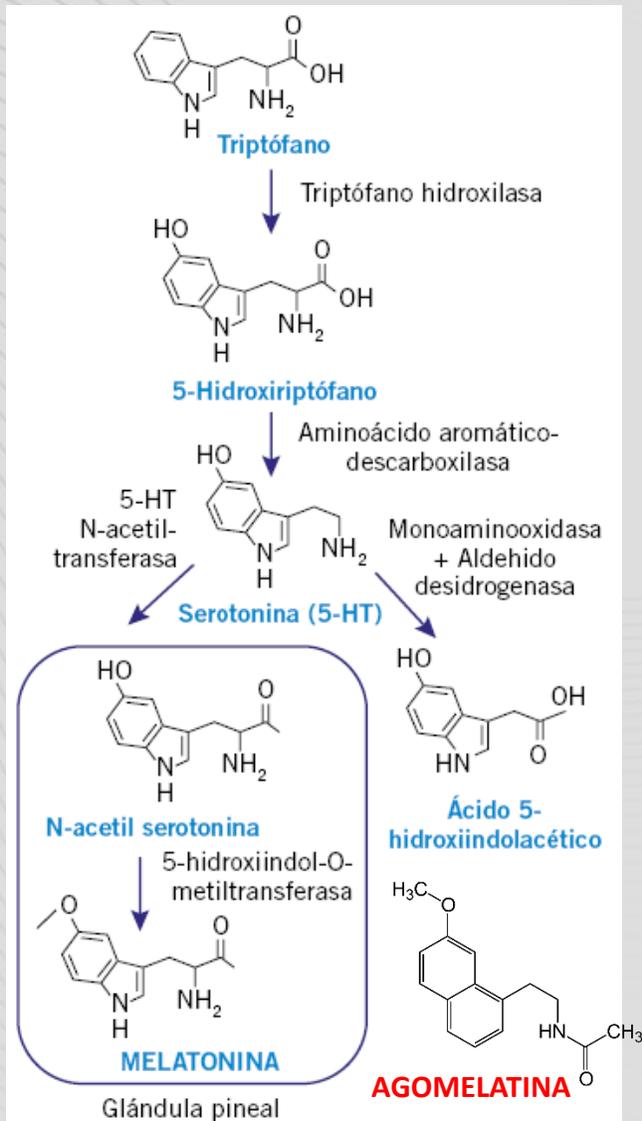
SISTEMA NERVIOSO

PROCESOS BIOQUÍMICOS INFLUENCIADOS POR RITMOS CIRCADIANOS

- **SEÑALIZACIÓN:** Síntesis de mediadores → Degradación
- **ENDOCITOSIS/EXOCITOSIS**
- **ELIMINACIÓN DE DESECHOS**
- **PERMEABILIDAD BHE**



SISTEMA NERVIOSO



- *Tratamiento insomnio con **Melatonina** → administración por la tarde*
- ***Agomelatina** → usado en depresión y demencia → puede favorecer la inducción del sueño en estos pacientes con ciclos de sueño alterados*

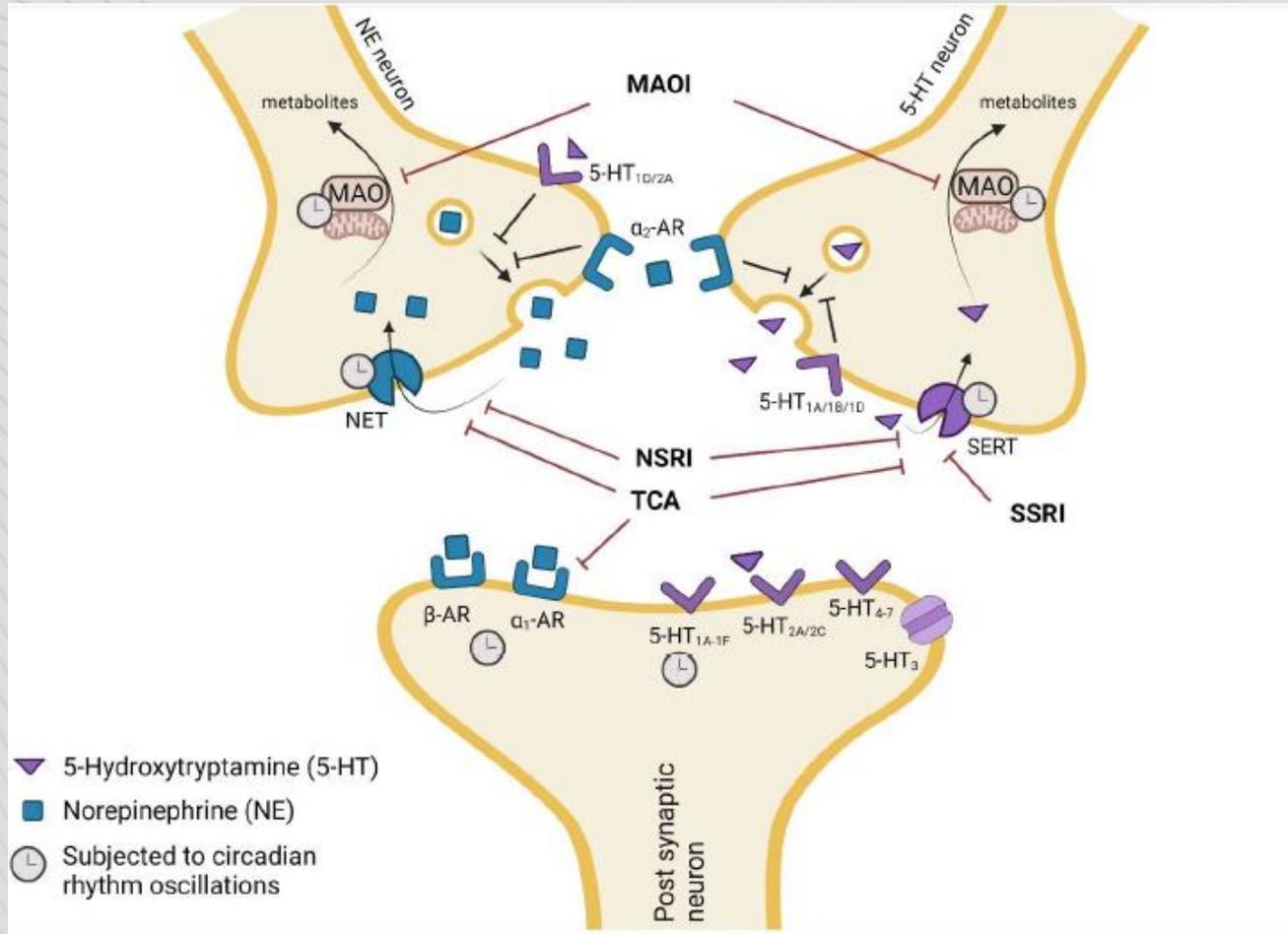
ANTIDEPRESIVOS

Parámetros cronofarmacocinéticos de antidepresivos en humanos

Antidepressant or Active Metabolite	Subjects	Study Design	Daily Dose (mg)	Duration (Days)	Formulation	Time of Administration	Plasma Pharmacokinetic Parameters						Ref.	
							t_{max} (h)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg.h/L)	$t_{1/2\beta}$ (h)	k_{el} (h^{-1})	k_a (h^{-1})		MRT (h)
Amitriptyline	10 healthy subjects (σ), 22–31 years old.	Crossover	50	21	Injectable solution	9h00	3.2 *	96.1	1270	15.7	-	0.36 *	-	[37]
						21h00	4.4 *	72.8	1224	17.2	-	0.25 *	-	
Nortriptyline	10 healthy subjects (σ), 22–30 years old.	Crossover	100	14	Oral formulation: 25 mg capsules	9h00	6.2	32	730	15.0	-	-	-	[50]
						21h00	8.8	31	730	16.0	-	-	-	
Trimipramine	12 healthy subjects (6 ♀, 6 ♂), 22–37 years old.	Crossover	100	15	Oral formulation: 100 mg tablet	8h00	2.5	37.8	362	10.9	-	-	10.8	[46]
						20h00	2.8	39.2	376	9.9	-	-	11.5	
					Oral formulation: solution	8h00	1.5 *	48.2 *	372	9.9	-	-	9.8 *	
						20h00	2.5 *	28.8 *	322	11.1	-	-	11.8 *	
Sertraline	10 healthy subjects (σ), 18–45 years old.	Crossover	100	1	Oral formulation: 100 mg tablet	Morning	7.0	24.5	0.664	20.0	0.0347	-	-	[47]
						Evening	7.3	24.4	0.705	20.8	0.0333	-	-	

Note: Only average values are presented for pharmacokinetic parameters, and some were converted to uniform units. Abbreviations: AUC, area under the curve; C_{max} , maximum concentration; k_a , constant absorption rate; k_{el} , constant elimination rate; MRT, mean residence time; $t_{1/2\beta}$, elimination half-life time; t_{max} , time to reach the maximum concentration. * Statistically significant values (* $p < 0.05$).

ANTIDEPRESIVOS



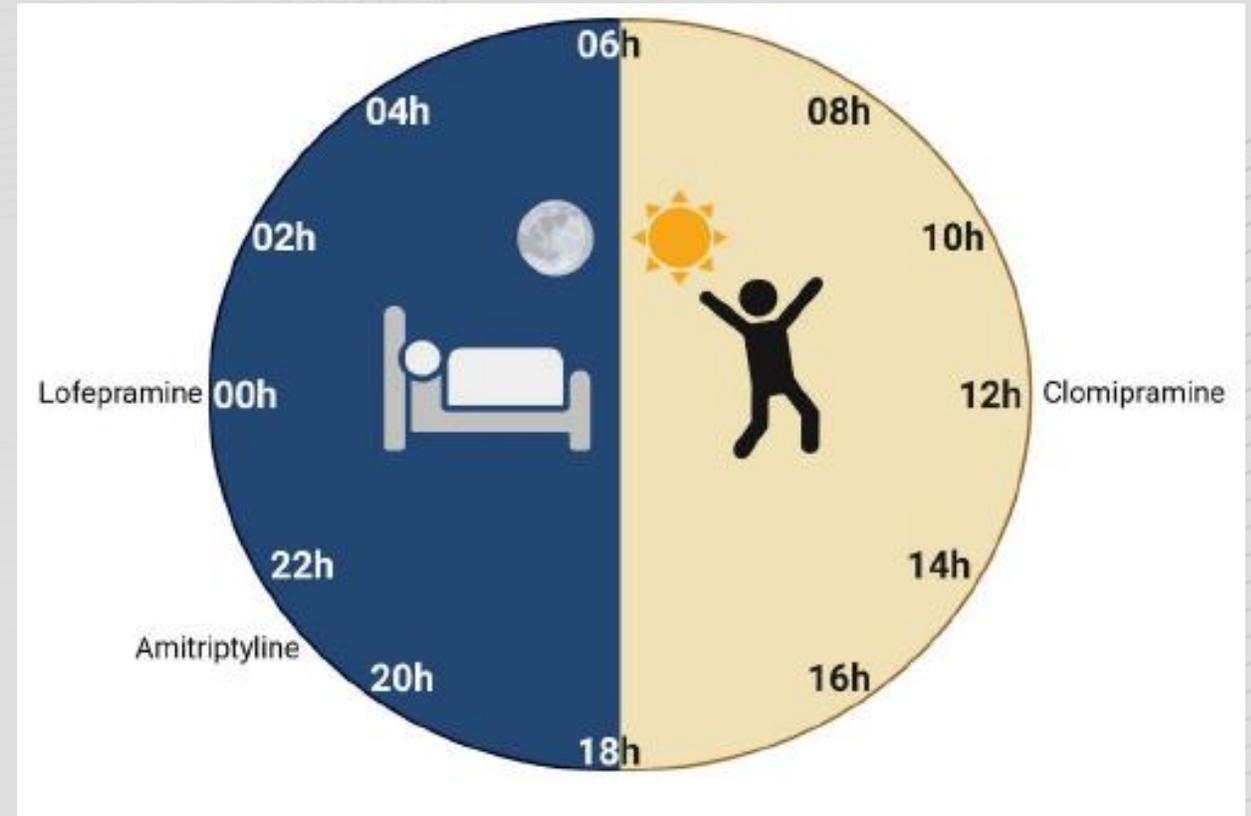
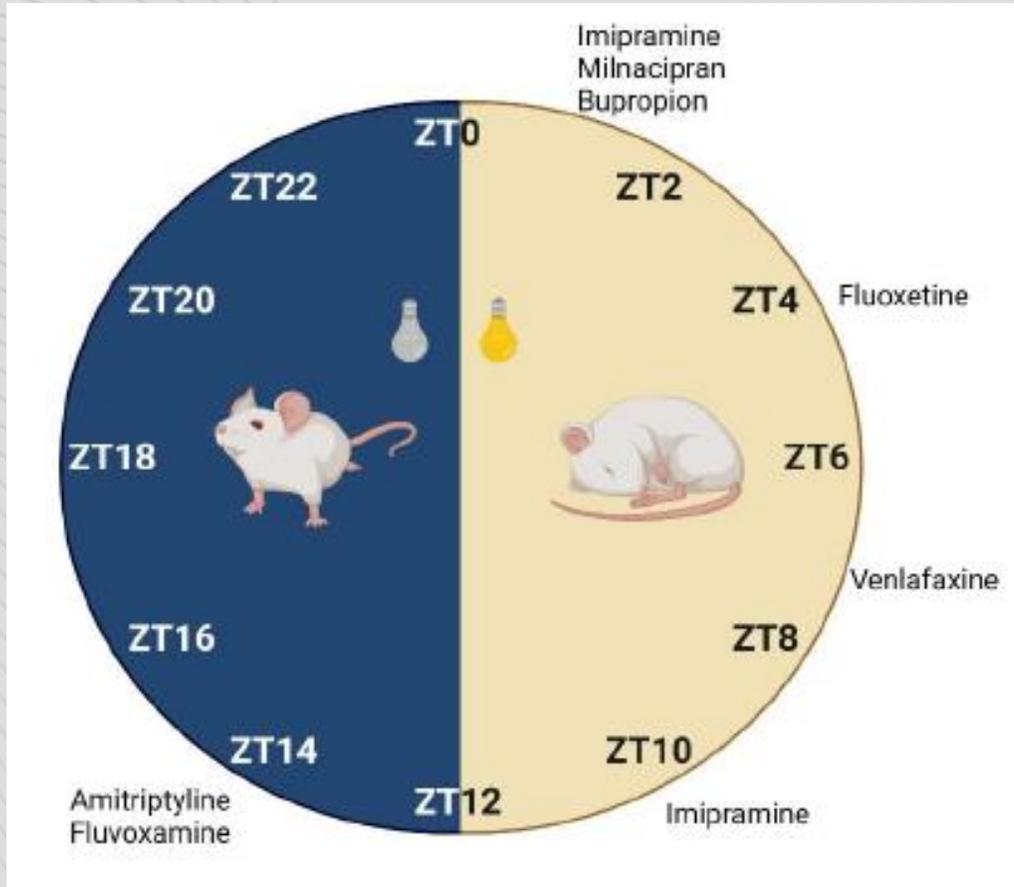
- Transcripción SERT → mayores niveles durante actividad
- Aumento 5-HT_{1A} (correlacionado con luz diurna y estacional) durante el día.
- Receptores H₁, α₁, muscarínicos pico diario
- MAO → mayores niveles durante el día
- Dopamina, glutamato, GABA → máximos nocturnos en estriado y núcleo accumbens.

- **5-HT_x**: subtipos receptores 5-HT
- **α,β-AR**: receptores adrenérgicos α o β
- **NET**: transportador noradrenalina
- **SERT**: transportador serotonina

- **NSRI**: inhibidor recaptación NA y 5-HT
- **SSRI**: inhibidores recaptación 5-HT
- **TCA**: antidepresivos tricíclicos

Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression. *Pharmaceutics* 2021 -11-21;13(11).

ANTIDEPRESIVOS



Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression. *Pharmaceutics* 2021 -11-21;13(11).

ANTIDEPRESIVOS

- *Con efecto sedativo → **por la noche:** Mianserina, Mirtazapina, Antidepresivos Tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina,...).*
- *Posibles causantes de insomnio → **por la mañana:***
 - *ISRS (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina,...)*
- *ISRSN (Venlafaxina, Duloxetina,...) poco efecto sedativo → en función de **tolerancia***
- *En general tendencia a individualizar en función de eficacia y tolerancia*
 - ***Amitriptilina** → efectos adversos (antimuscarínicos y sedativos) incrementados al administrar por la mañana*

- Grannell L. When should I take my medicines? Australian Prescriber 2019 Jun 3;42(86).
- Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression. Pharmaceutics 2021 -11-21;13(11).

ANTIEPILÉPTICOS

- *Dificultad: diferentes tipos de epilepsia → localización y semiología de las crisis con hora de aparición.*

GENERALIZADAS
*Más frecuentemente por la mañana
(06:00-07:00)*

Lóbulo parietal y frontal
Mañana

LOCALIZACIÓN

Lóbulo temporal
Tarde y posible pico matutino

Lóbulo occipital
Tarde

Mayoría (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, automotoras, hipermotoras, atónicas, mioclónicas, hipomotoras, etc)
Mañana

SEMIOLOGÍA

Crisis secundarias generalizadas
Patrón nocturno

ANTIÉPILÉPTICOS

- **Tratar en función de la hora de aparición de las crisis principales**
 - Dosis elevadas por la **noche** (Valproico, Fenitoína, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Clobazam) mejoran respuesta y tolerancia en adultos y jóvenes con crisis nocturnas y matinales.
- **Cronofarmacocinética antiépilépticos:**
 - Variaciones en proteínas plasmáticas → Valproico y Carbamazepina: concentraciones libres máximas 02:00/06:00am
 - Absorción y distribución → Diazepam por la mañana se reduce Tmax
 - Oscilación eliminación renal → disminución excreción Valproico 02:00/08:00am

ANTIEPILÉPTICOS

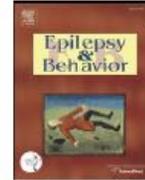
Epilepsy & Behavior 20 (2011) 334–337



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures

L.M.F.F. Guilhoto^{a,b,c,1}, T. Loddenkemper^{a,1}, M. Vendrame^{a,d}, A. Bergin^a, B.F. Bourgeois^a, S.V. Kothare^{a,*}

^a Department of Neurology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^b Hospital Universitario da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias, Department of Neurology and Neurosurgery, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

^d Department of Neurology, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 October 2010

Revised 13 November 2010

Accepted 20 November 2010

Available online 30 December 2010

Keywords:

Antiepileptic drugs

Differential dosing

Nocturnal epileptic seizures

Circadian patterns

ABSTRACT

We describe 17 children with nocturnal or early-morning seizures who were switched to a proportionally higher evening dose of antiepileptic drugs and were retrospectively reviewed for seizure outcome and side effects. Of 10 children with unknown etiology, clinical presentation was consistent with nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) in 5 and benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) in 3. After a mean follow-up of 5.3 months, 15 patients were classified as responders; 11 of these became seizure free (5 NFLE, 1 BECTS, 5 with structural lesions) and 4 (2 BECTS, 2 with structural lesions) experienced 75–90% reductions in seizures. Among two nonresponders, seizures in one had failed to resolve with epilepsy surgery. Nine subjects (53%) received monotherapy after dose modification, and none presented with worsening of seizures. Two complained of transient side effects (fatigue/somnolence). Differential dosing led to seizure freedom in 64.7% (11/17) of patients, and 88.2% (15/17) experienced $\geq 50\%$ reductions in seizures.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

- *Pacientes pediátricos con crisis mayoritariamente nocturnas o a primera hora de la mañana.*
- *Cambio a dosis proporcionalmente mayor por la noche.*
- *Dosis total no se altera.*
- *Si más de dos dosis, la mayor por la noche*

RESULTADOS → De los 17 pacientes: →

15 Pacientes respondedores

- *11 libres de crisis*
- *4 reducción del 75-90% de las crisis*

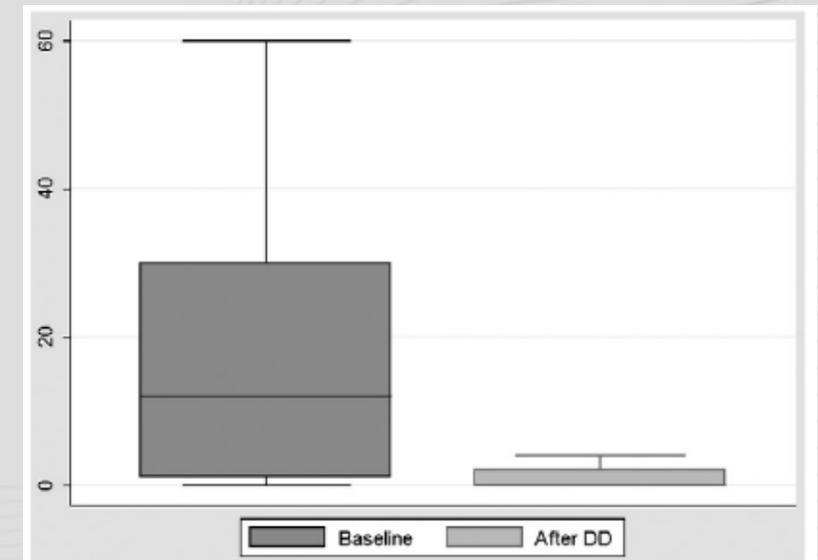


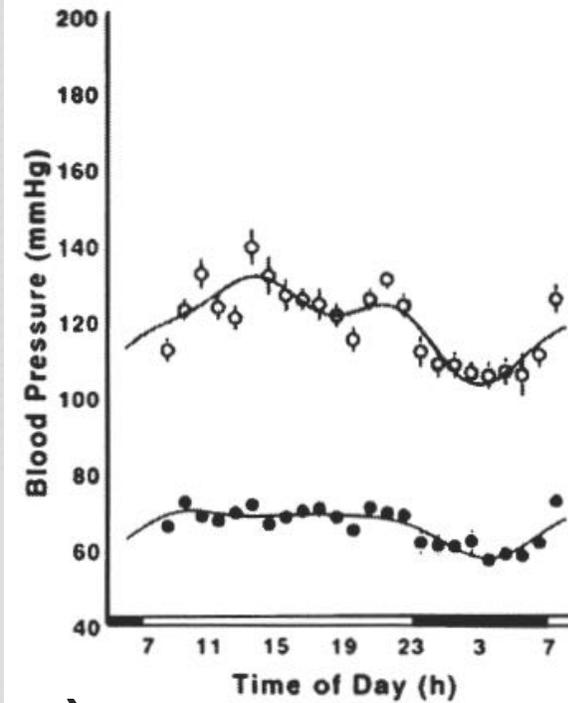
Fig. 1. Seizure frequency (per month) before (Baseline) and after differential dosing (After DD). The upper and lower margins of the boxes indicate the interquartile ranges demarcating the 25th and 75th percentiles, and the center line indicates the median score; the out bars represent the 90th and 10th percentiles.

CARDIOVASCULAR

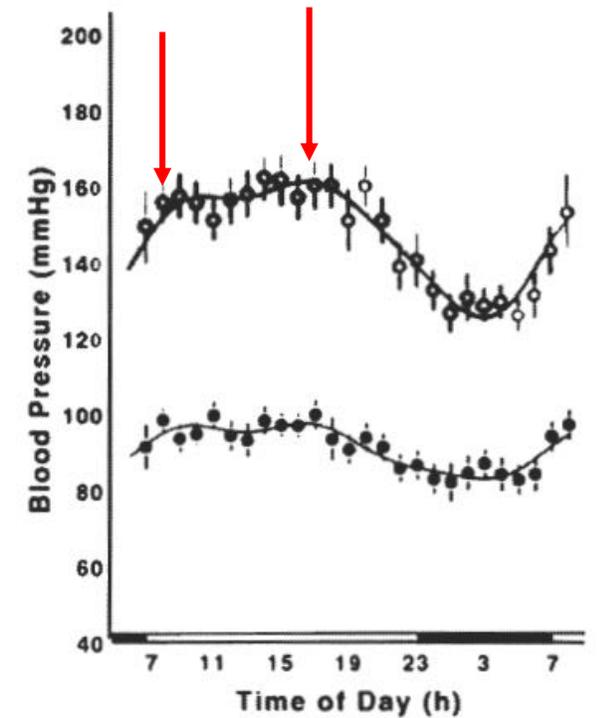
ANTIHIPERTENSIVOS

PATRÓN CIRCADIANO PRESIÓN ARTERIAL:

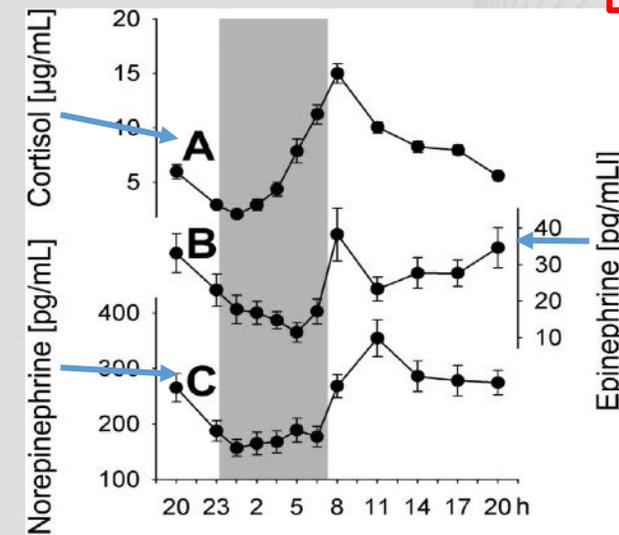
- 2 PICOS → ≈09:00 am y ≈07:00 pm
- PRIMERA HORA DE LA MAÑANA:
 - *Actividad simpática, renina, hormonas vasopresoras* → aumento resistencias periféricas, aumento sistema de conducción cardíaco.
 - *Actividad cíclica endotelial* → mayor liberación de óxido nítrico por la mañana y durante el día para contrarrestar aumento presión arterial



Normotensos



Hipertensión primaria no tratada

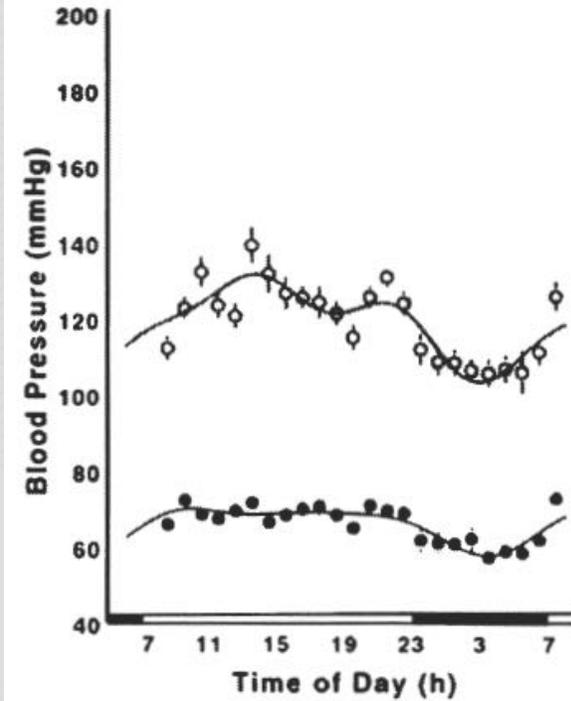


CARDIOVASCULAR

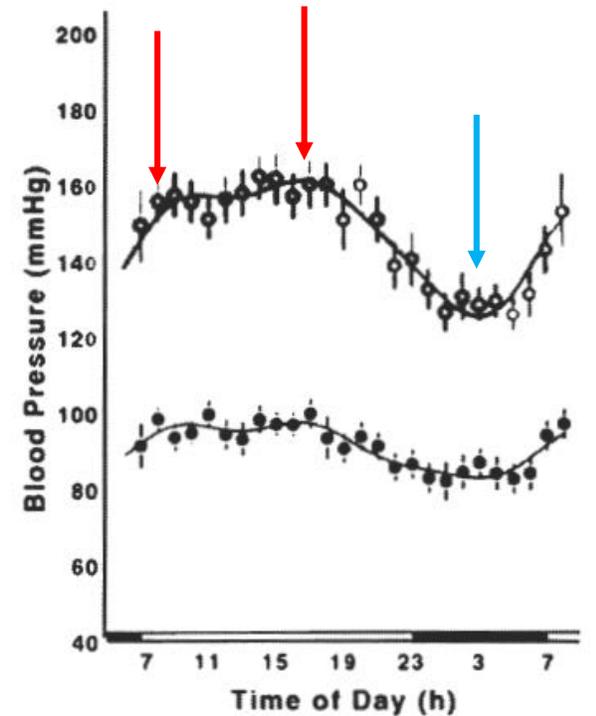
ANTIHIPERTENSIVOS

PATRÓN CIRCADIANO PRESIÓN ARTERIAL:

- *Disminución nocturna (≈03:00 am)*
 - *Alteraciones en la disminución nocturna de la PA → indicador pronóstico de mortalidad y morbilidad cardiovascular*



Normotensos



Hipertensión primaria no tratada

- $$\text{Ratio PA diurna/nocturna} = 100 \times \frac{\text{PA diurna media} - \text{PA nocturna media}}{\text{PA diurna media}}$$

- *Clasificación pacientes hipertensos*
 - **Dippers**
 - **Dippers extremos**
 - **No dippers**
 - **Dippers inversos (risers)**

Mayor riesgo complicaciones CV derivadas de hipertensión

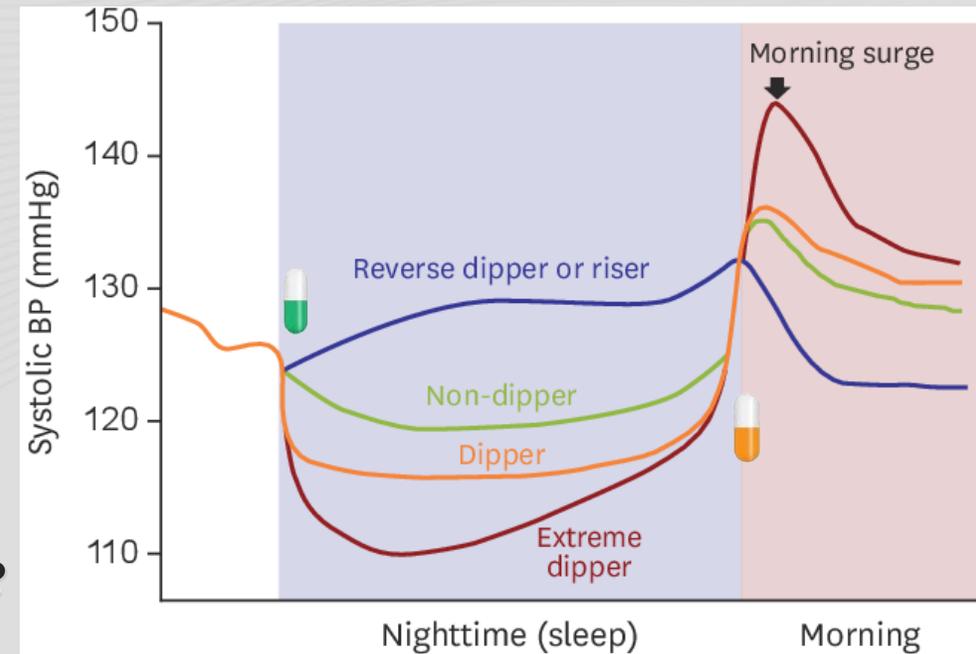
- *Hipertrofia ventricular*
- *Arritmias ventriculares*
- *Remodelación carotídea*
- *Fallo renal*
- *etc*

CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL PERFIL HIPERTENSO:

- Dippers → Antihipertensivos **por la mañana**
- No dippers → Antihipertensivos **por la noche**
 - O: 2/3 dosis por la noche + 1/3 por la mañana
- Dippers + pico matutino → Antihipertensivos **por la mañana**
 - O: ½ dosis por la mañana + ½ dosis por la noche
- No dippers + pico nocturno → Antihipertensivos **por la noche**
 - O: 2/3 dosis por la noche + 1/3 por la mañana



CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

CALCIO-ANTAGONISTAS

- *Subunidades Canales Ca tipo L → expresión cíclica en corazón y tejido vascular*
 - *Nifedipino muestra mayor eficacia al administrarse por la noche*

Formulaciones retard.

- **Verapamilo (Manidon ®)**
 - *Administración **nocturna**.*
 - *Liberación aprox 4-5h tras la ingesta → Pico máximo 06:00/10:00am*
 - *Semivida: permite concentración sostenida durante actividad diurna y reducción progresiva hasta mínima por la noche.*
- **Diltiazem RETARD**
 - *Administración **nocturna** (hacia perfil no dipper)*

Dihidropiridinas

- *Administración nocturna: Reducción de efectos adversos (edema, principalmente)*
- *NO demostrada mayor eficacia.*

- *Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Portaluppi F. Chronotherapy in hypertensive patients: administration-time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007 -05;5(3):463-475.*
- *Dobrek L. Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-Dependencies between the Rhythmics of Pharmacokinetic Processes and Drug Concentration in Blood. Pharmaceutics 2021 -11-12;13(11).*

CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

Pico máximo renina → últimas horas de sueño nocturno
Pico mínimo → principio de la tarde

IECA

- Administración nocturna: efecto en la presión arterial nocturna y modificación del perfil a un patrón más dipper.
- Según patrón hipertensión:
 - Hipertensión nocturna: administrar por la noche
 - Hipertensión diurna: administrar por la mañana

ARA-II

- Administración nocturna → aumento ratio PA diurna/nocturna → reducción nº de pacientes No dippers.
- Hora de administración en función de estado dipper.
- Pacientes ancianos (perfil no dipper con la edad) → Mayor eficacia por la noche.

Recomendación general → cuando se administren varios medicamentos antihipertensivos, administrar uno al menos por la noche (preferentemente un IECA o un ARA-II)

CARDIOVASCULAR

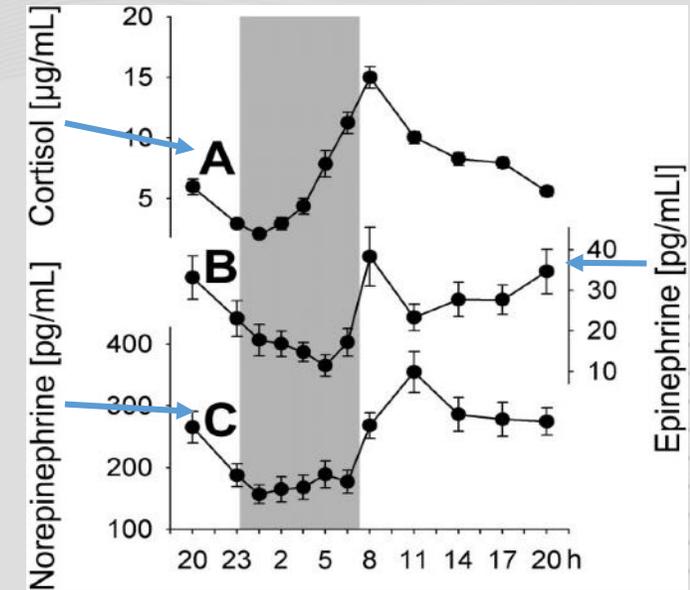
ANTIHIPERTENSIVOS

β-BLOQUEANTES

- *Mayor eficacia en reducir valores diurnos de PA.*
- *Buena correlación con el ritmo circadiano del sistema simpático, estimado por el ritmo circadiano de la concentración plasmática de noradrenalina*

Ajuste en función de tolerancia y características farmacocinéticas

- **Propranolol:** 2 veces día ($t_{1/2}$ 6h)
- **Bisoprolol:** 1 vez al día ($t_{1/2}$ 12h)
- **Metoprolol:** 2 veces al día ($t_{1/2}$ 4-8h)
- **Carvedilol:** 1-2 veces al día ($t_{1/2}$ 6h)
- **Atenolol:** 1-2 veces al día ($t_{1/2}$ 6h)



CARDIOVASCULAR

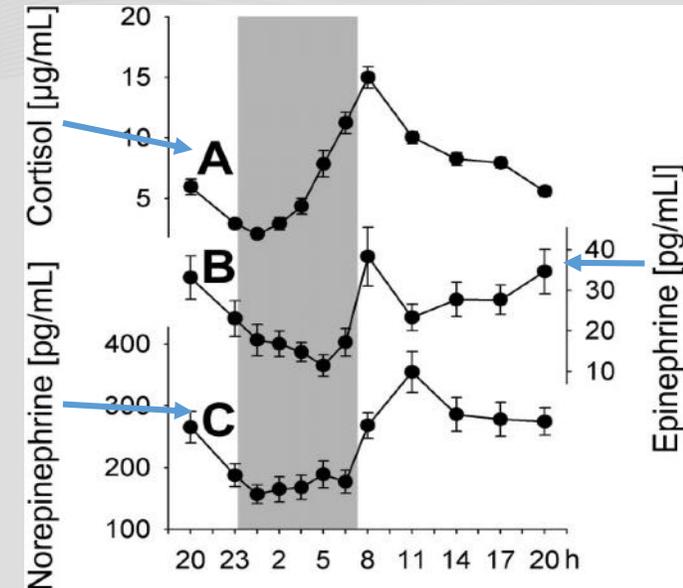
ANTIHIPERTENSIVOS

β -BLOQUEANTES

- Mayor eficacia en reducir valores diurnos de PA.
- Buena correlación con el ritmo circadiano del sistema simpático, estimado por el ritmo circadiano de la concentración plasmática de noradrenalina

α -BLOQUEANTES

- Bloqueo receptores alfa, reduce resistencias periféricas más efectivamente por la mañana.
- **Administración nocturna de Doxazosina** reduce PAS y PAD por el día y la noche, pero su mayor efecto lo ejerce por la mañana.
 - Pico de doxazosina tras administración nocturna se obtiene más tarde de los predicho por su PK
- Doxazosina liberación modificada:
 - Administración nocturna aporta cobertura terapéutica todo el día (administración diurna no).
 - Cmax aproximadamente un tercio que presentación de liberación inmediata



CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

DIURÉTICOS

- *Administración por la mañana → diuresis nocturna interfiere con el sueño e incrementa el riesgo de caídas en ancianos.*
- *En caso de necesitar dos dosis diarias: en función de la fuerza diurética*
 - ***Diuréticos del asa:** segunda dosis a mediodía*
 - ***Hidroclorotiazida o Amilorida:** segunda dosis antes de las 18:00 PM.*



CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

ASOCIACIONES

- **ARA-II + Calcio antagonistas** → mayor efectividad por la noche
 - *Asmar et al (2011): Valsartan + Amlodipino* → sin diferencias significativas noche vs mañana
- **Hidroclorotiazida + Amlodipino / Hidroclorotiazida + Valsartan** → mayor efectividad por la noche
- **IECA + Diurético** → mayor efectividad por la mañana

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA y DIABETES MELLITUS II

- *Patrón non dipper más frecuente*
- *Mejor patrón con administración nocturna de antihipertensivos*

CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

Estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para la Predicción de Efectos Cardiovasculares)

- 2010. Vigo
- Estudio prospectivo → cronoterapia con ≥ 1 fármaco antihipertensivo administrado por la noche mejora el control de la PA y reducción de riesgo de eventos CV con respecto a terapia convencional (administración al levantarse)

Variable*	Awakening	Bedtime	<i>p</i> between groups
Patients, n	1084	1072	
<i>Primary endpoints, events/1000 patient-yrs (event-number in parenthesis)</i>			
Total events	27.80 (187)	11.95 (68)	<.001
Total death	4.16 (28)	2.11 (12)	.008
Cardiovascular	2.08 (14)	0.53 (3)	.006
Other cause	2.08 (14)	1.58 (9)	.250
CVD events	11.00 (74)	5.27 (30)	<.001
Cerebrovascular events	3.57 (24)	1.23 (7)	.001
Heart failure	4.91 (33)	1.41 (8)	<.001
Other events	4.16 (28)	1.93 (11)	.004

CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

Estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para la Predicción de Efectos Cardiovasculares)

- 2010. Vigo
- Estudio prospectivo → cronoterapia con ≥ 1 fármaco antihipertensivo administrado por la noche mejora el control de la PA y reducción de riesgo de eventos CV con respecto a terapia convencional (administración al levantarse)

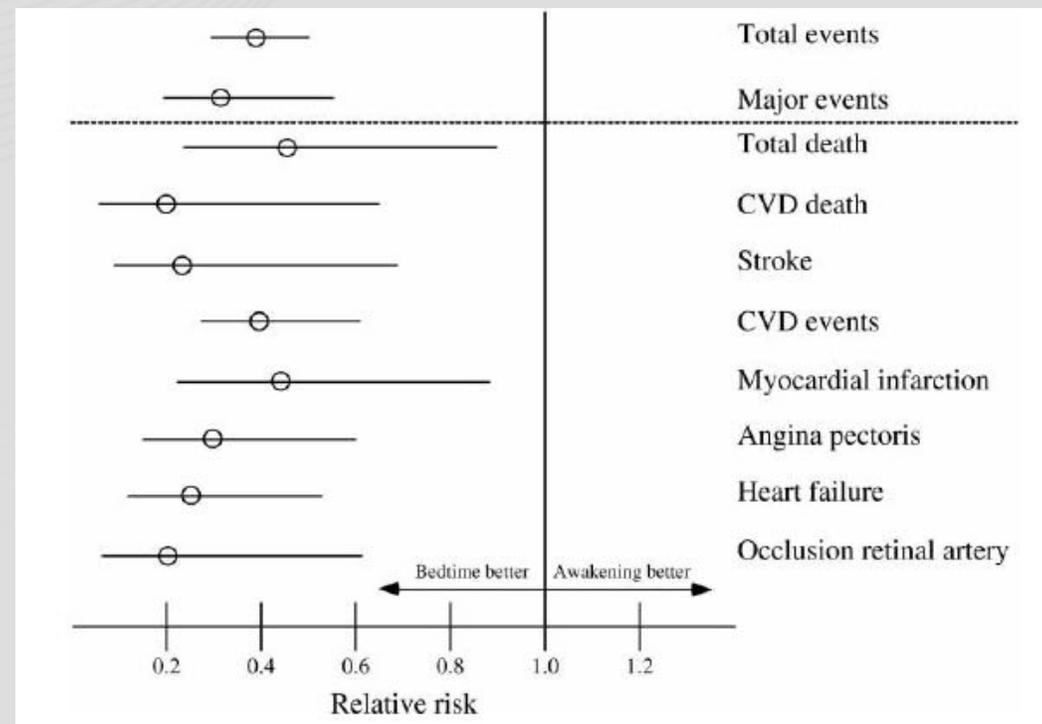
Variable*	Awakening	Bedtime	<i>p</i> between groups
Patients, n	1084	1072	
<i>Hypertension treatment</i>			
Number of medications	2.1 \pm 1.2	2.0 \pm 1.4	.302
1 medication, %	43.4	43.0	.868
2 medications, %	16.3	15.9	.766
≥ 3 medications, %	40.3	41.1	.697
ARB, %	58.8	60.1	.535
ACEI, %	20.3	17.1	.055
CCB, %	38.1	40.6	.239
α -Blocker, %	16.1	17.2	.488
β -Blocker, %	22.7	20.0	.122
Diuretic, %	53.9	45.8	<.001

CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

Estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para la Predicción de Efectos Cardiovasculares)

Variable*	Awakening	Bedtime	<i>p</i> between groups
<i>Clinic and ambulatory BP</i>			
Clinic SBP, mm Hg [†]	144.4 ± 23.0	142.6 ± 20.1	.065
Clinic DBP, mm Hg [†]	81.4 ± 13.2	81.1 ± 12.1	.693
Clinic PP, mm Hg [†]	63.0 ± 16.2	61.5 ± 14.6	.024
Clinic HR, beats/min [†]	72.4 ± 13.0	73.0 ± 13.1	.345
Awake SBP mean, mm Hg	124.9 ± 15.1	125.3 ± 12.9	.546
Asleep SBP mean, mm Hg	116.1 ± 17.9	110.9 ± 13.9	<.001
48-h SBP mean, mm Hg	122.1 ± 15.1	120.8 ± 12.6	.029
Sleep-time relative SBP decline, %	7.0 ± 9.1	11.4 ± 7.3	<.001
Awake DBP mean, mm Hg	74.7 ± 10.4	75.9 ± 10.2	.005
Asleep DBP mean, mm Hg	65.2 ± 10.4	63.1 ± 9.4	<.001
48-h DBP mean, mm Hg	71.6 ± 9.8	71.9 ± 9.5	.475
Sleep-time relative DBP decline, %	12.3 ± 10.7	16.6 ± 8.7	<.001
Non-dipper, %	61.6	34.4	<.001
Controlled ambulatory BP, %	52.8	62.2	<.001



Conclusiones del estudio

- Administración nocturna de ≥ 1 fármaco antihipertensivo administrado por la noche:
 - Mejora coste-efectiva del control de la PA
 - Reducción de prevalencia de no dippers
 - Reducción significativa del riesgo CV

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 -09;27(8):1629-1651

CARDIOVASCULAR ANTIHIPERTENSIVOS

Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial

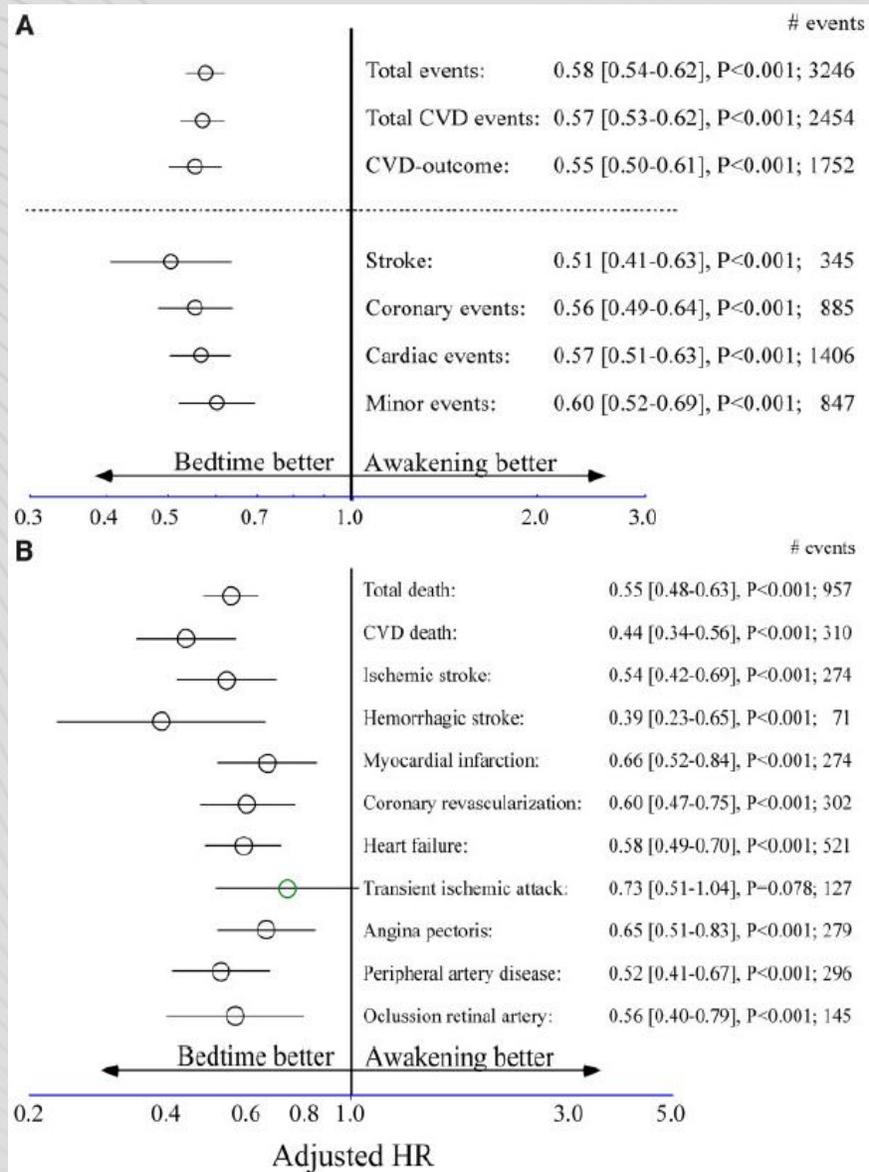
Ramón C. Hermida^{1*}, Juan J. Crespo^{1,2}, Manuel Domínguez-Sardiña², Alfonso Otero³, Ana Moyá⁴, María T. Ríos^{1,2}, Elvira Sineiro^{1,4}, María C. Castiñeira^{1,5}, Pedro A. Callejas^{1,2}, Lorenzo Pousa^{1,2}, José L. Salgado^{1,2}, Carmen Durán², Juan J. Sánchez^{1,6}, José R. Fernández¹, Artemio Mojón¹, and Diana E. Ayala¹; for the Hygia Project Investigators[†]

Período
seguimiento:
2008-2018

Variable	All	Awakening	Bedtime	P between groups
Demographic and clinical characteristics				
Participants, n	19 084	9552	9532	
Age, years	60.5 ± 13.7	60.5 ± 13.9	60.6 ± 13.5	0.831
Sex, % men	55.6	56.2	55.0	0.086
Height, cm	162.9 ± 9.6	163.0 ± 9.7	162.8 ± 9.5	0.059
Weight, kg	79.0 ± 15.2	78.9 ± 15.3	79.0 ± 15.1	0.518
BMI, kg/m ²	29.7 ± 4.8	29.6 ± 4.8	29.7 ± 4.7	0.030
Waist, cm	101.3 ± 12.2	101.2 ± 12.3	101.3 ± 12.2	0.850
Night-time sleep duration, h	8.8 ± 1.3	8.8 ± 1.4	8.8 ± 1.3	0.156
Type 2 diabetes, %	23.9	23.7	24.1	0.484
Obstructive sleep apnoea, %	4.1	4.2	3.9	0.374
Smoking, %	15.2	15.6	14.8	0.129
Obesity, %	43.0	42.6	43.5	0.180
Chronic kidney disease, %	29.4	29.9	28.9	0.141
Previous CVD events, %	10.4	10.8	10.0	0.054
Hypertension treatment, %	57.4	57.9	56.9	0.166
Duration of known hypertension, years	8.7 ± 8.3	8.6 ± 8.3	8.8 ± 8.2	0.137

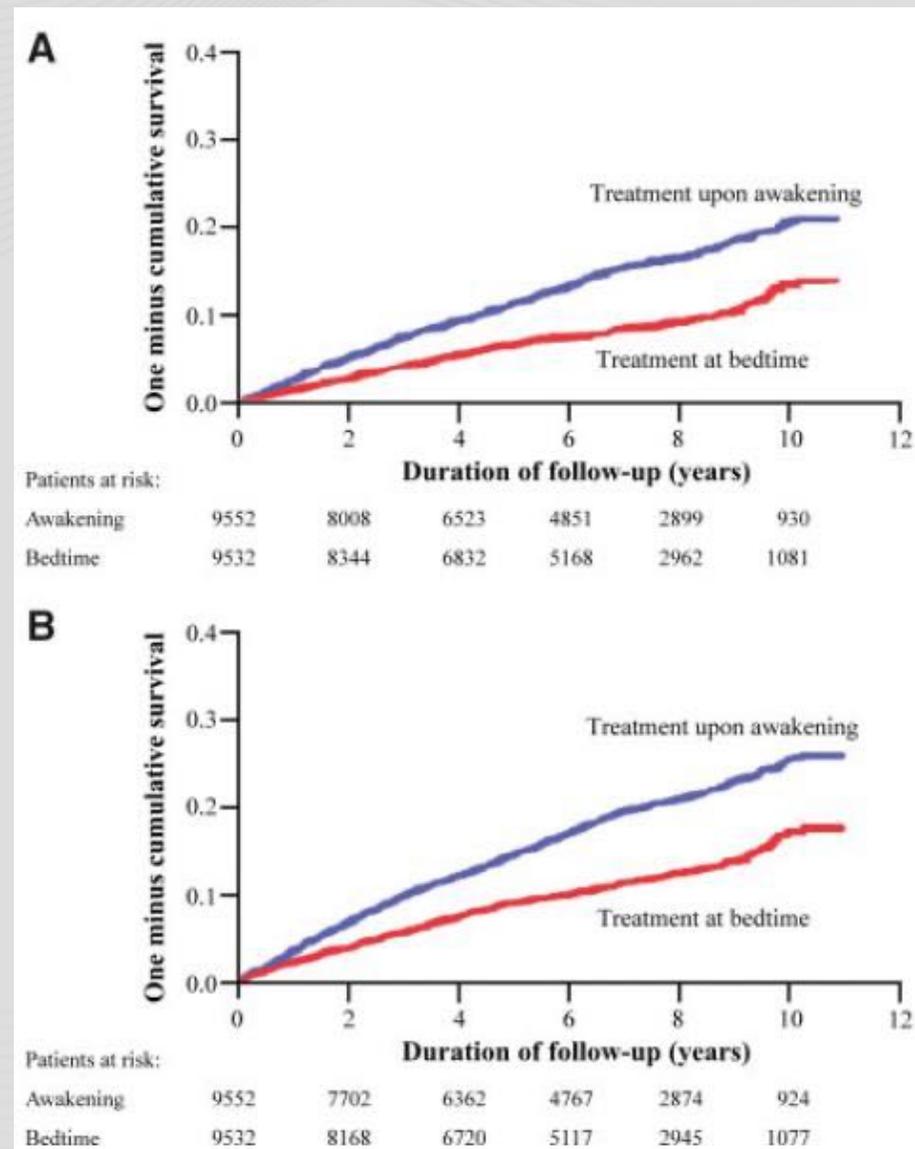
Variable	Awakening	Bedtime	P between groups
Participants, n	9552	9532	
Hypertension treatment			
Number of medications	1.80 ± 0.89	1.71 ± 0.93	<0.001
ARB, %	53.1	53.1	0.995
ACEI, %	25.3	23.4	0.002
CCB, %	32.7	36.8	<0.001
β-Blocker, %	22.0	17.5	<0.001
Diuretic, %	46.5	39.5	<0.001

CARDIOVASCULAR



Muerte por ECV, infarto miocardio, revascularización coronaria, IC, ictus

Eventos CV totales



CARDIOVASCULAR

ANTIHIPERTENSIVOS

European Journal of Clinical Pharmacology (2021) 77:35–43
<https://doi.org/10.1007/s00228-020-02997-8>

PHARMACODYNAMICS

The impact of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on circadian rhythms of blood pressure in the high-risk group of cardiovascular patients—a randomized, controlled trial

Beata Krasieńska¹  · Lech Paluszkiwicz² · Ewa Miciak-Ławicka¹ · Maciej Krasinski³ · Piotr Rzymiski^{4,5} · Andrzej Tykarski¹ · Zbigniew Krasieński⁶

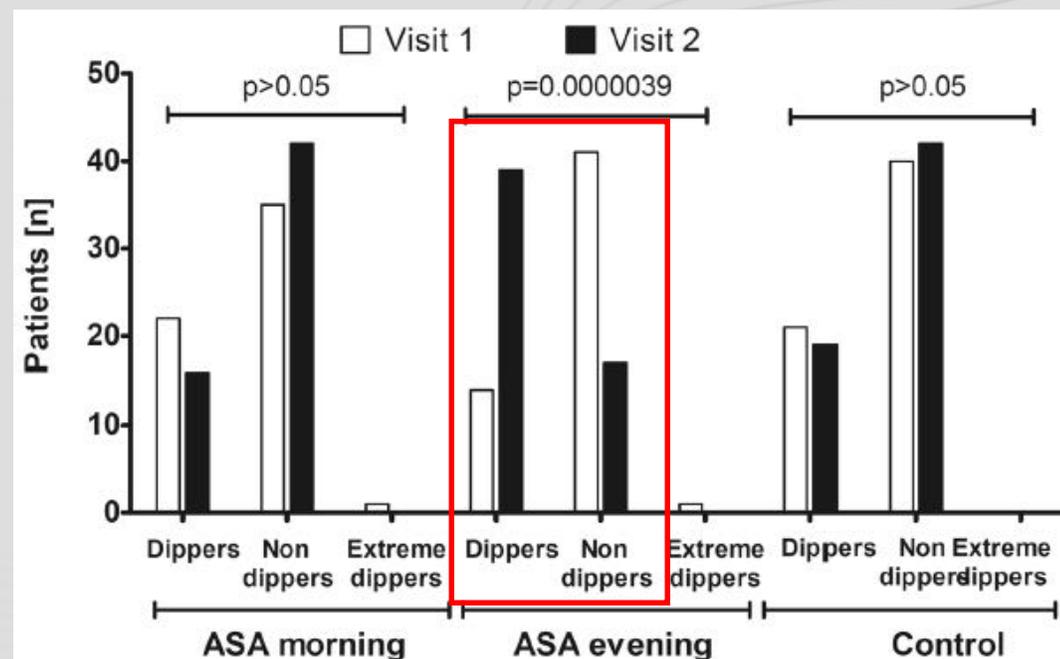
Received: 20 September 2019 / Accepted: 11 September 2020 / Published online: 21 September 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Purpose Time of drug administration may significantly influence its effect. The aim of the present study was to investigate the effect of ASA (administered in the morning or in the evening) on the anti-hypertensive effect and diurnal blood pressure profile in the high-risk group of cardiovascular patients.

Methods All patients ($n = 114$) had been diagnosed with coronary heart disease and arterial hypertension prior to the enrolment and had been treated with 75 mg per day of ASA in the morning. The patients were randomly assigned to one of the two study groups receiving 75 mg of ASA per day in a single antiplatelet therapy for 2 months in the

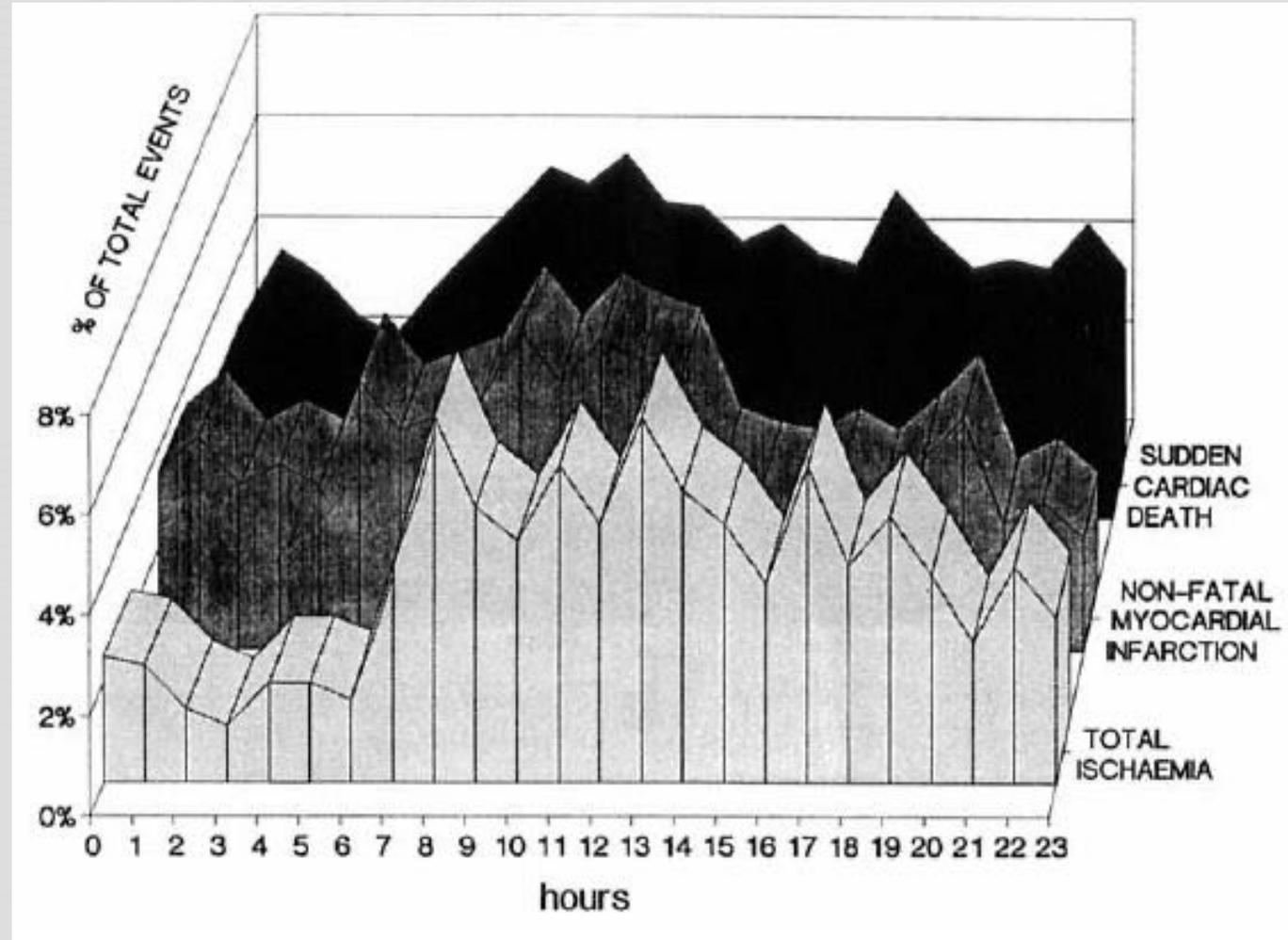
- *Efecto antihipertensivo y sobre el ciclo diario de PA del AAS a dosis bajas en pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión que ya tomaban AAS.*



CARDIOVASCULAR

ENFERMEDAD CARDIACA

- *Horas de la mañana:*
 - *Pico frecuencia cardíaca*
 - *Pico presión arterial*
 - *Estado de hiperagregabilidad plaquetaria*
 - *Actividad fibrinolítica disminuida*
 - *Aumento viscosidad sangre*
- *Aumento FC y PA*
 - *Pico liberación adrenalina y noradrenalina (β -bloqueantes)*
 - *Aumento demanda miocárdica de oxígeno*
 - *Vasoconstricción coronaria y sistémica*
 - *Mayor propensión a arritmias*
- *Administración fármacos **por la mañana***

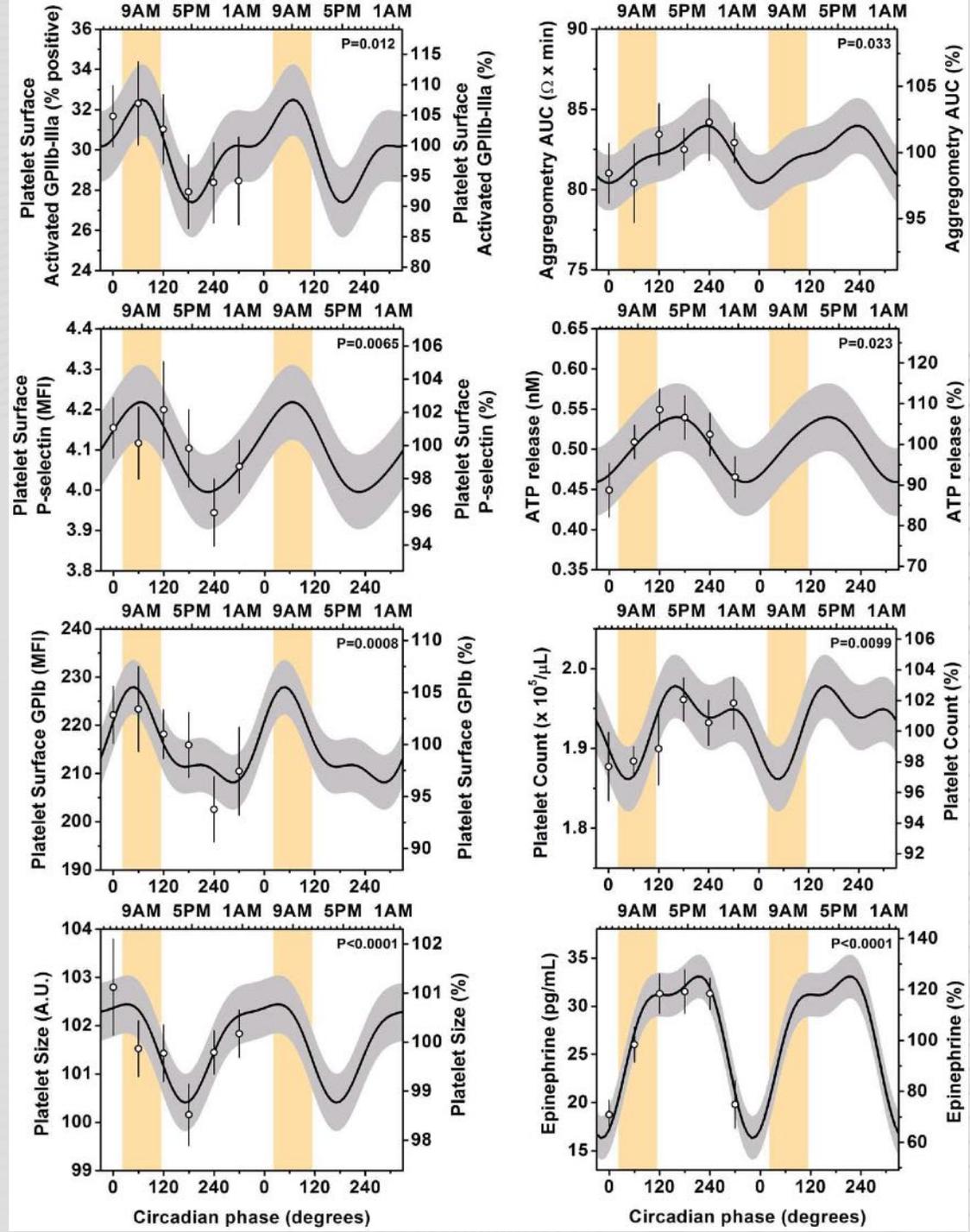


Purcell H, Mulcahy D, Fox K. Circadian patterns of myocardial ischaemia and the effects of antianginal drugs. *Chronobiol Int* 1991;8(5):309-320.

CARDIOVASCULAR

ANTITROMBÓTICOS y ANTICOAGULANTES

- Ritmo circadiano activación plaquetaria
- Administración antitrombóticos por la noche



CARDIOVASCULAR

ANTITROMBÓTICOS y ANTICOAGULANTES

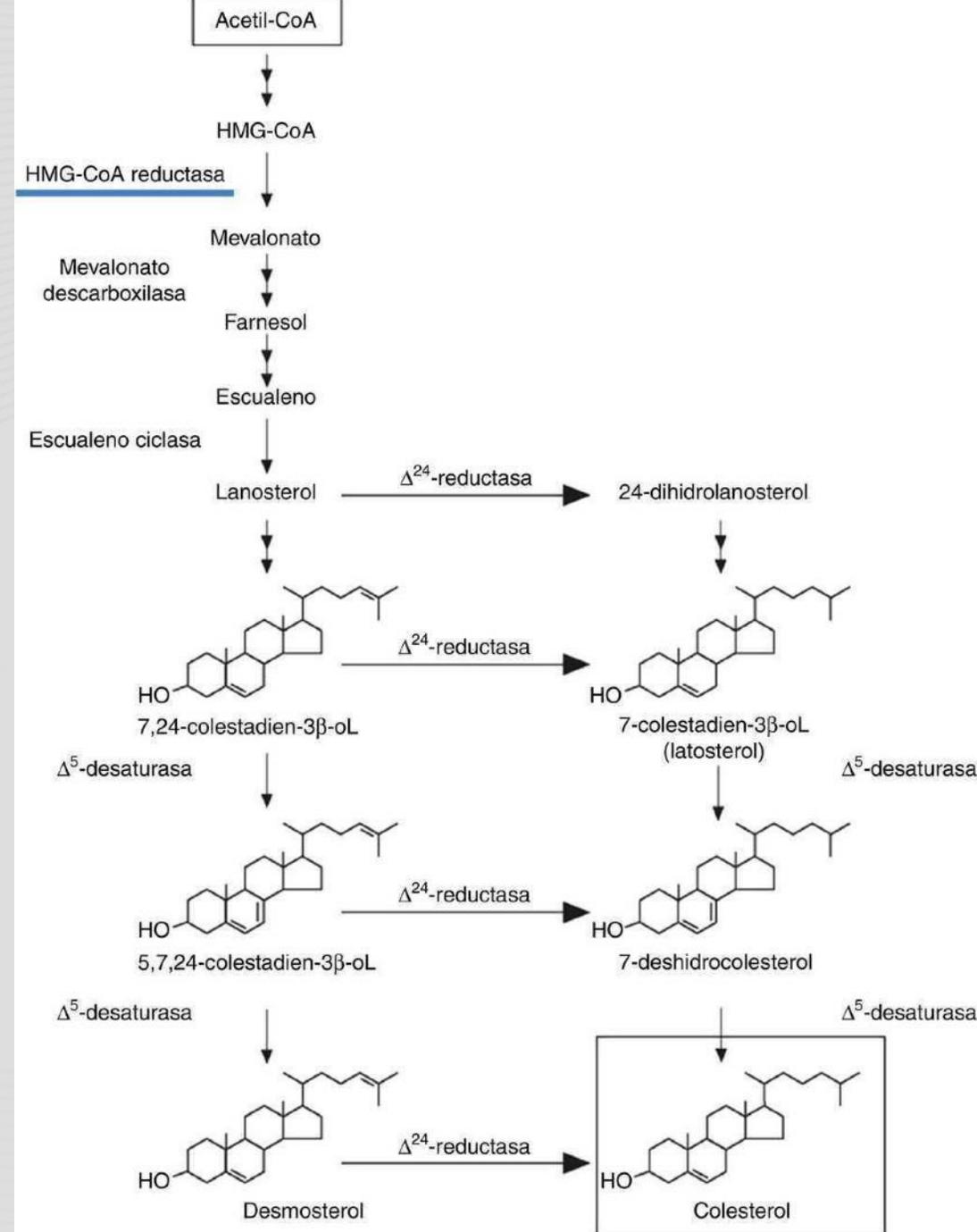
- **Heparinas de bajo peso molecular**
 - *Efecto anticoagulante mayor en administración por la tarde*
- **Hirudina**
 - *Sin variación circadiana → anticoagulación más estable y predecible*
- **Anti-vitamina K**
 - *Poca correlación circadiana → algunos estudios mejor por la tarde*
- **AAS:**
 - *Administrado por la noche reduce la función plaquetaria dependiente de la COX-1 por la mañana, además, se asocia con una reducción significativa y una mejora del perfil de presión arterial*
- **Rivaroxaban**
 - *Toma por la noche se asocia con menores niveles de trombina y menos probabilidad de eventos tromboembólicos por la mañana*

- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev* 2007 -08-31;59(9-10):966-984
- Dobrek L. Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-Dependencies between the Rhythmicity of Pharmacokinetic Processes and Drug Concentration in Blood. *Pharmaceutics* 2021 -11-12;13(11).

CARDIOVASCULAR

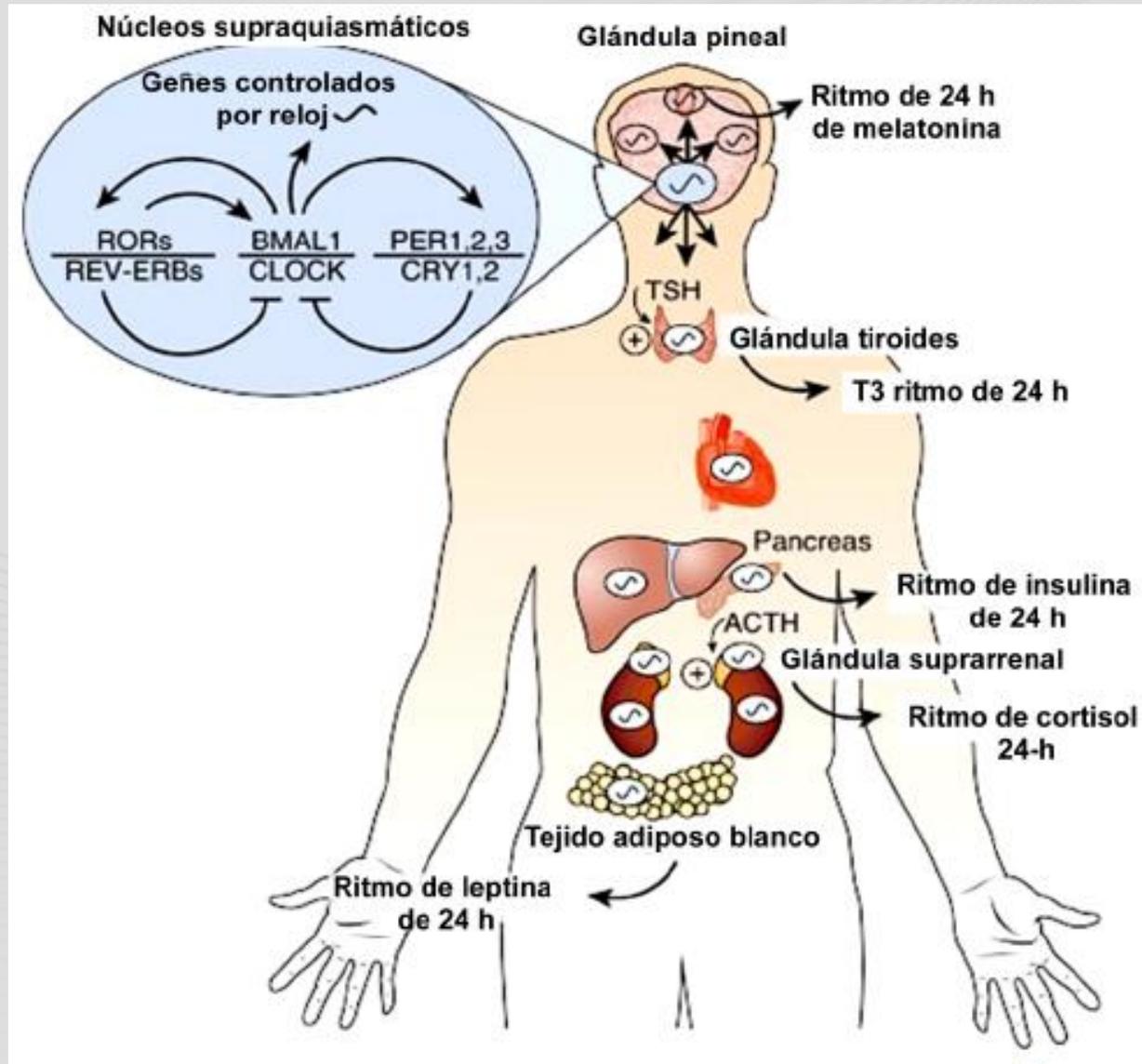
ESTATINAS

- **Síntesis de colesterol incrementada por la noche**
- **HMG-CoA reductasa** → *Expresión rítmica con pico nocturno (00:00 AM – 06:00 AM)*
 - *En función de la semivida:*
 - *Semivida corta: SIMVASTATINA, PRAVASTATINA* → *Administración nocturna*
 - *Semivida larga: ATORVASTATINA, ROSUVASTATINA* → *Cualquier momento.*
 - *Aociaciones con Ezetimiba* → *Cualquier momento*



- Grannell L. When should I take my medicines? Australian Prescriber 2019 Jun 3;42(86).
- De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? Eur J Intern Med 2013 -12;24(8):698-706.

SISTEMA ENDOCRINO



SISTEMA ENDOCRINO

• HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (CRH) Y CORTISOL

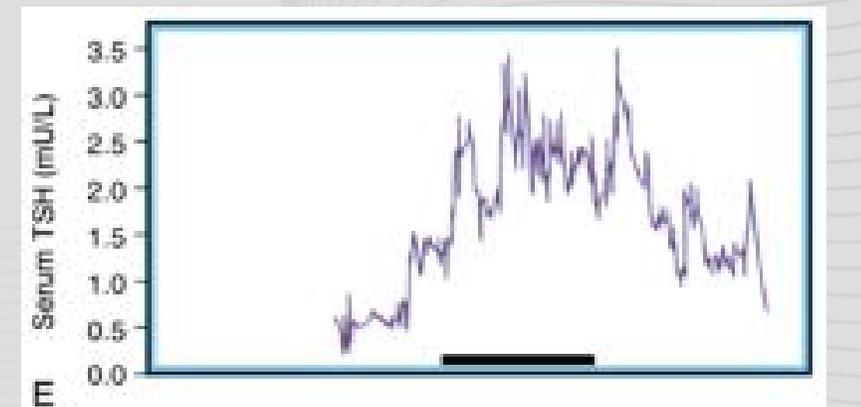
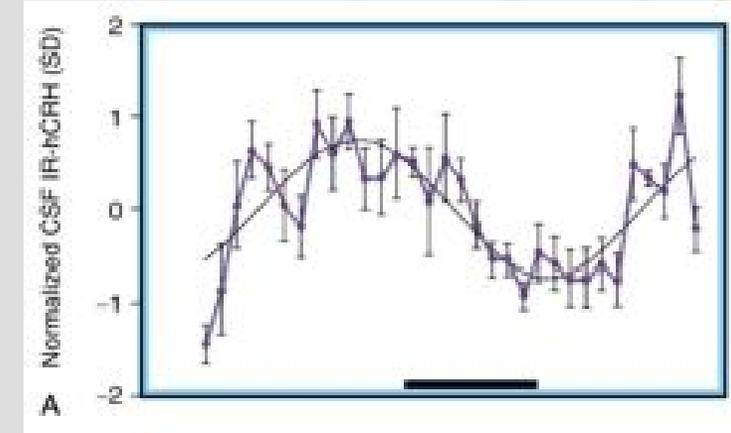
- **Terapia mantenimiento corticoides** → Dosis de mantenimiento administrar **por la mañana** con alimentos → imitar producción normal de cortisol y así minimizar supresión adrenocortical.
- **Enfermedad de Addison** → Terapia de sustitución de cortisol → dosis elevada por la mañana y dosis baja por la noche
- **Ataque agudo de asma** → corticoides sistémicos a mediodía.

• INSULINA

- Noche → pico de hormona de crecimiento → Pico cortisol → Hiperglucemia
- Falta de insulina → Hiperglucemia 04:00-08:00am.
- Terapia insulínica intensiva para normalizar el perfil glucémico.

• TIROTROPINA (TSH)

- **Máximo** → 21:00-05:00 // **Mínimo** → 16:00-19:00
- Tradicionalmente → Administración por la mañana en ayunas (30-60' antes del desayuno),
- Por la noche 4 horas después de la cena



SISTEMA ENDOCRINO

Levotiroxina

ORIGINAL ARTICLE



Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study

Marko Skelin¹ · Tomo Lucijanić² · Ana-Marija Liberati-Čizmek³ · Sanja Majanović Klojučar⁴ · Marko Lucijanić⁵ · Lejsa Jakupović⁶ · Miro Bakula³ · Jelena Vučak Lončar⁷ · Srećko Marušić² · Tomas Matić² · Zeljko Romić⁸ · Jerka Dumić⁹ · Dario Rahelić²

Received: 11 April 2018 / Accepted: 12 July 2018
© Springer Science + Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

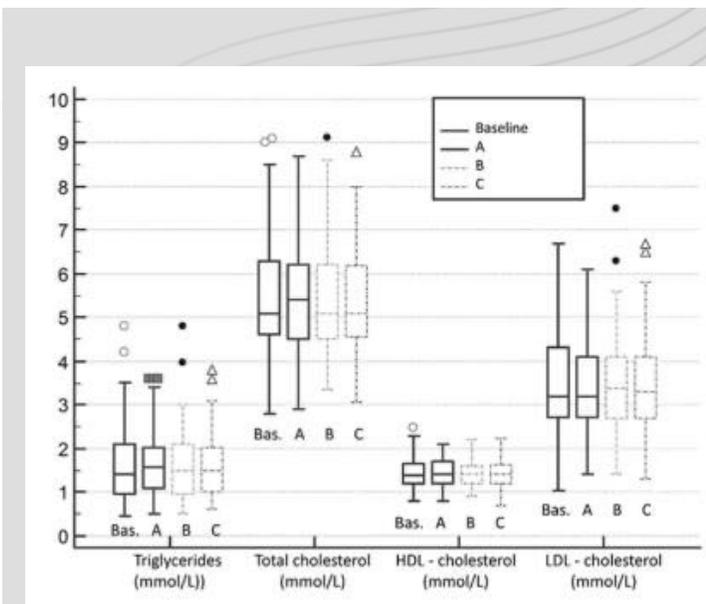
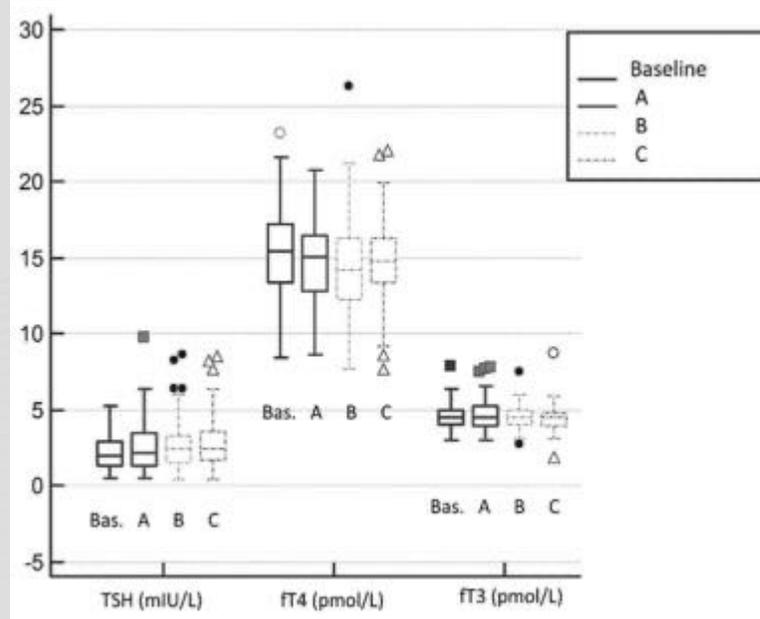
Abstract

Aim Hypothyroidism is a common clinical problem that is successfully treated with hormone substitutes in the form of levothyroxine (LT4). LT4 is a drug with a narrow therapeutic index and is usually administered by strict rules, standardly at least half an hour before breakfast. The aim of this study was to investigate a possible effect of different timings of administration on thyroid function status and lipid profile.

Methods The study included patients with the diagnosis of primary hypothyroidism, which were using a stable dose of levothyroxine. They were randomized into three different groups regarding the timing of LT4 administration in a crossover fashion. Each timing regimen lasted for at least 8 weeks; timing regimen A—half an hour before breakfast; timing regimen B—an hour before the main meal of the day; timing regimen C—at bedtime (minimally 2 h after dinner). The hormones (TSH,

- *NO inferioridad de distintas administraciones en función de la regulación por TSH*
- *NO diferencias significativas en otros estados de función tiroidea*
- *NO diferencias en perfil lipídico*

	Baseline	A	B	C	P-value
TSH (mIU/L)	2 IQR (1.2–2.8)	1.9 IQR (1.1–3.2)	2.3 IQR (1.4–3.3)	2.2 IQR (1.3–3.4)	0.193
ft4 (pmol/L)	15.6 IQR (13.6–17.3)	15.1 IQR (12.9–16.6)	14.3 IQR (12.4–16.5)	14.9 IQR (13.4–16.9)	0.145
ft3 (pmol/L)	4.5 IQR (4.1–5.0)	4.5 IQR (4.0–5.2)	4.6 IQR (4.1–5.0)	4.5 IQR (4.0–5.0)	0.793



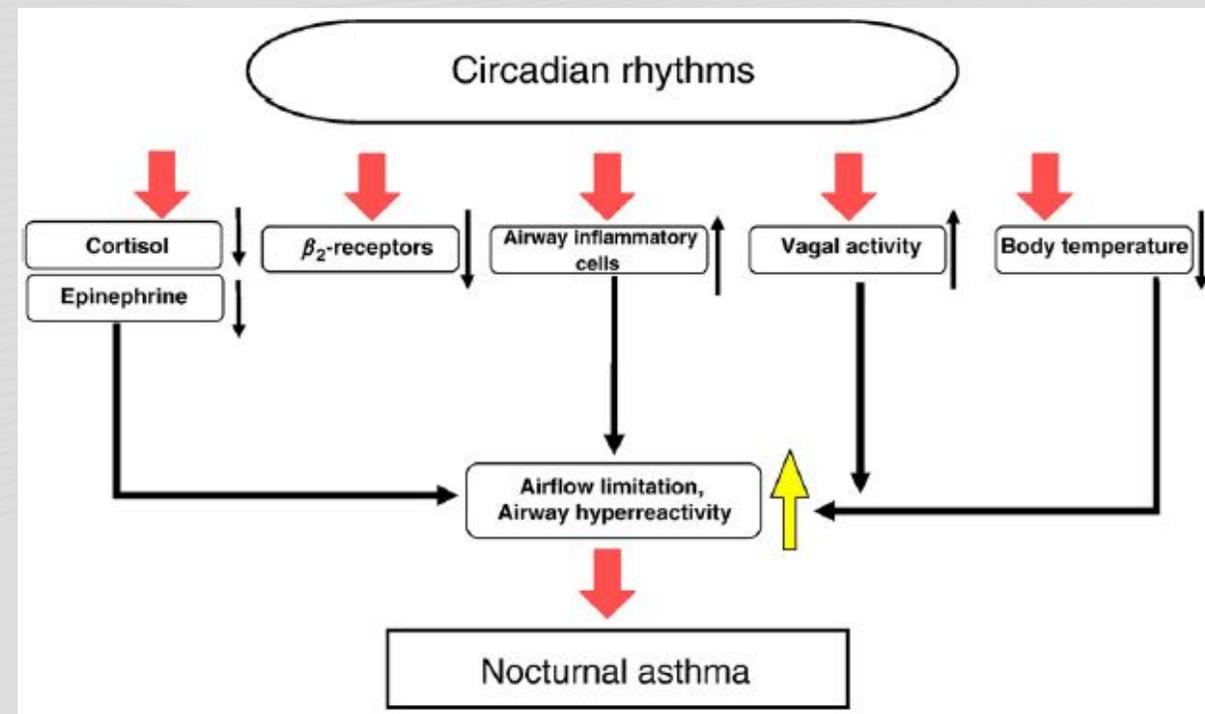
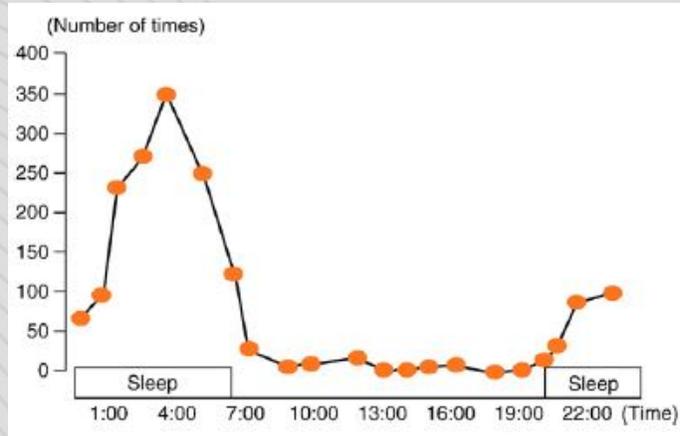
ARTRITIS REUMATOIDE

- *Intensificación síntomas al levantarse*
- **IL-6, IFN- γ e IL-12** alcanzan su máximo a primera hora de la mañana (aproximadamente 03:00 a.m.)
 - *TNF- α , IL-1 e IL-10 niveles máximos al final de la tarde (aproximadamente 09:00 p.m.)*
- *Pico de IL-6*
 - *Estímulo persistente del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal \rightarrow insuficiencia progresiva de producción de CRH, ACTH y Cortisol (mediador antiinflamatorio)*
 - *Pacientes con AR \rightarrow pico cortisol 23:00-02:00 (normal 06:00-08:00) \rightarrow niveles insuficientes (insuficiencia adrenal relativa)*
 - **Corticoides** por la mañana \rightarrow alivio síntomas
 - *Corticoide a dosis bajas por la noche \rightarrow reducción progresión (formulaciones prednisona de liberación modificada)*
- **Metotrexato** \rightarrow Administración nocturna: mayor eficacia en el control de síntomas.

- Ursini F, De Giorgi A, D'Onghia M, De Giorgio R, Fabbian F, Manfredini R. Chronobiology and Chronotherapy in Inflammatory Joint Diseases. *Pharmaceutics* 2021 -11-02;13(11).
- Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J Biol Rhythms* 2021 -12;36(6):503-531.

SISTEMA RESPIRATORIO

ASMA



- **CORTICOIDES**

- *Ataque agudo de asma* → corticoides sistémicos a mediodía.
- *Corticoides inhalados* (mantenimiento)
 - Sin diferencias entre una y dos administraciones diarias
 - Sin diferencias entre administración por la mañana o por noche → tendencia a ser más eficaz por la noche

- **TEOFILINA**

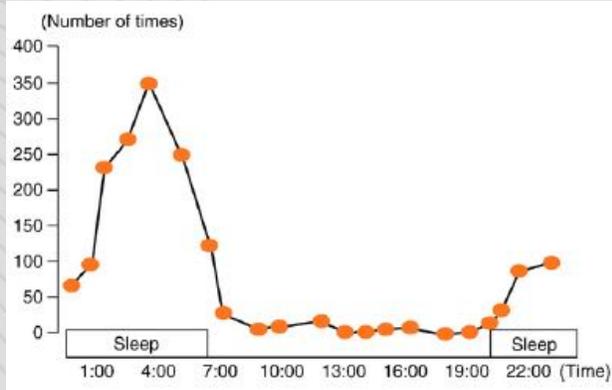
- *Liberación modificada* → Administración nocturna

Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev* 2010 - 07-31;62(9-10):946-955.

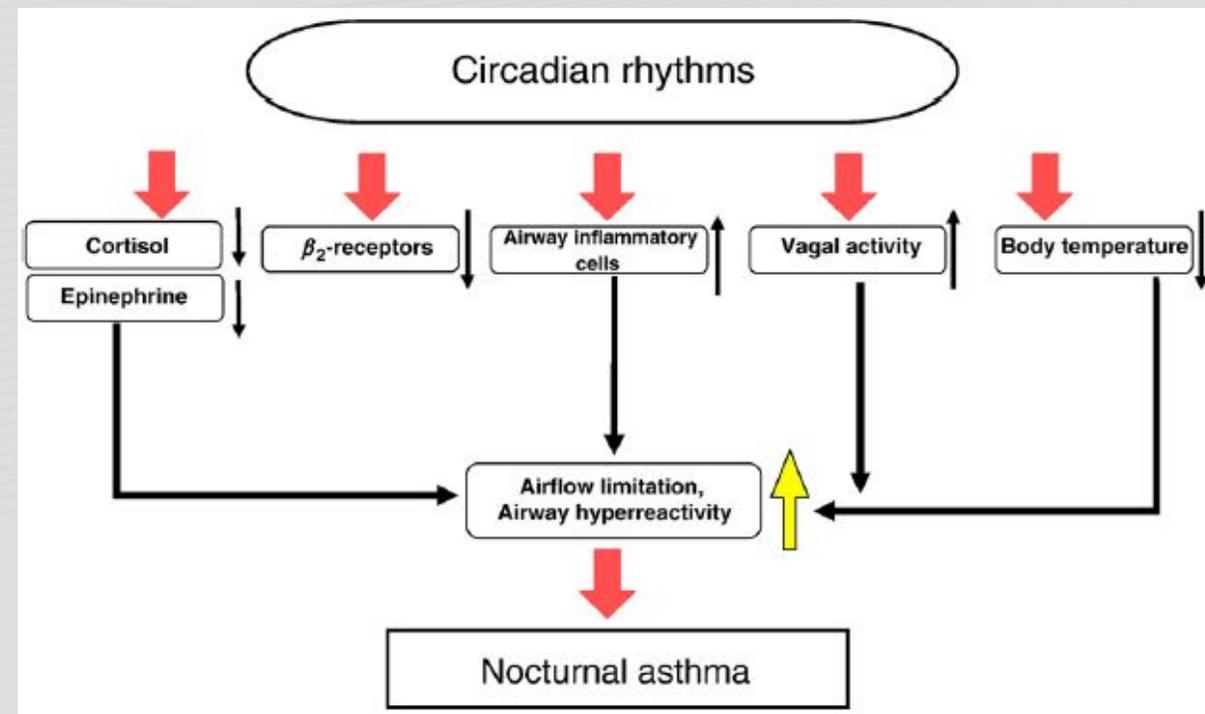
De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med* 2013 -12;24(8):698-706.

SISTEMA RESPIRATORIO

ASMA



- **AGONISTAS BETA-2 de larga duración (LABA)**
 - Similar eficacia 1 o 2 dosis diarias
 - Teóricamente, mayor eficacia por la mañana (Actividad simpática elevada)
- **ANTIMUSCARÍNICOS de larga duración (LAMA)**
 - Teóricamente mayor eficacia por la noche (Actividad parasimpática elevada)



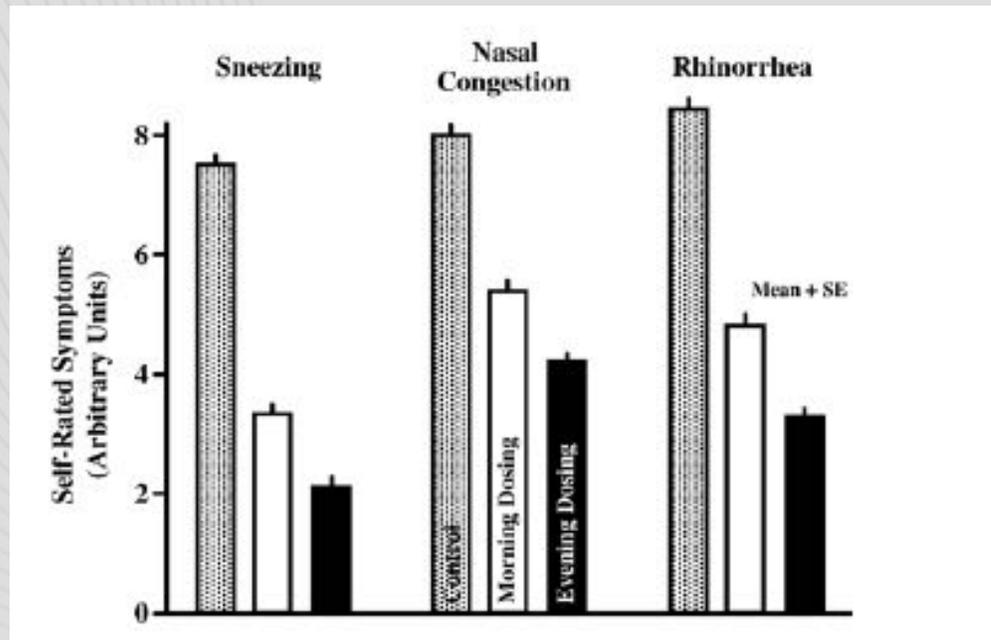
La administración en inhalación no ha mostrado diferencias significativas

SISTEMA RESPIRATORIO

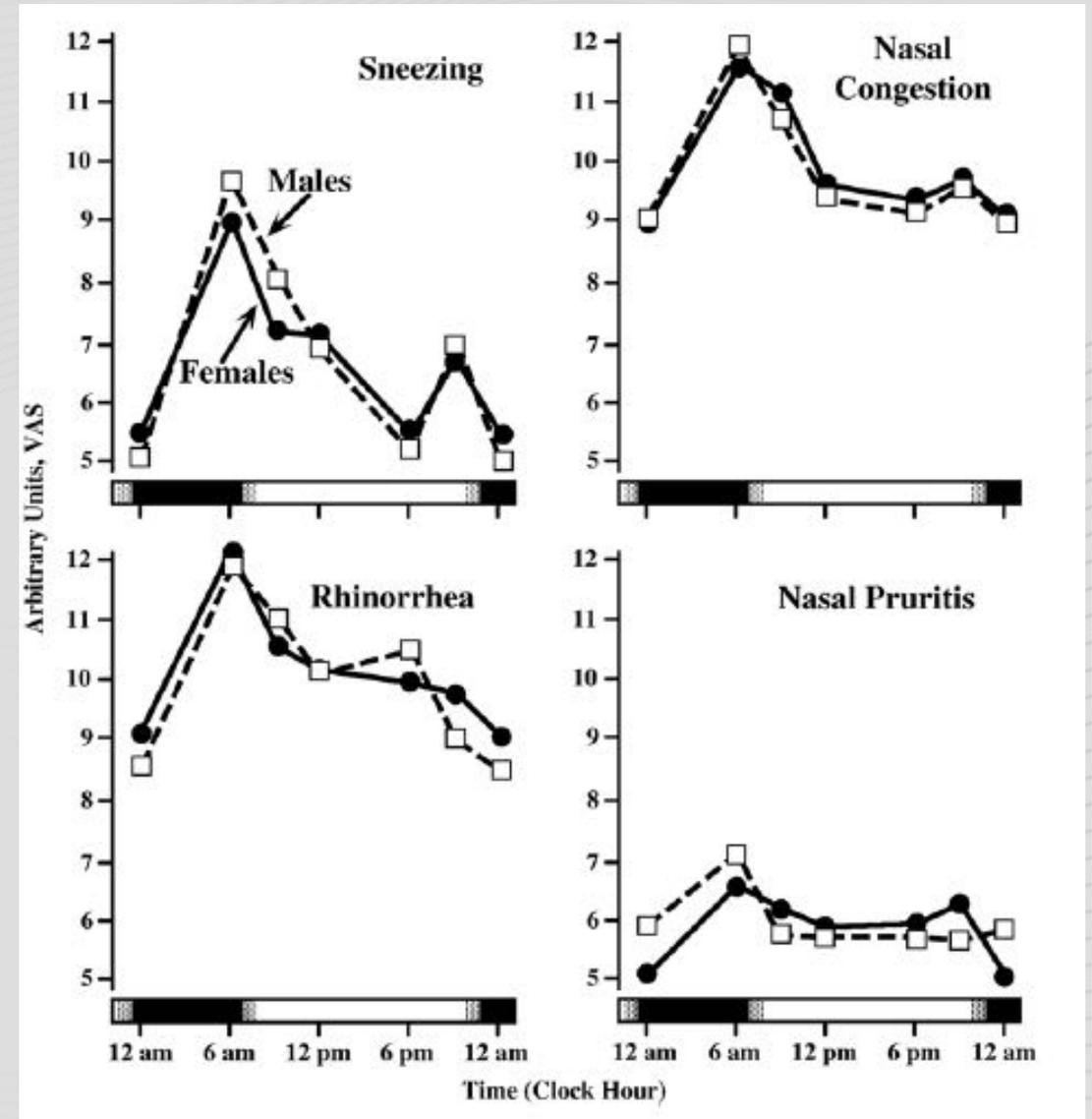
RINITIS ALÉRGICA

ANTIISTAMÍNICOS H1

- Sin grandes diferencias entre administración diurna o nocturna
- Tendencia a mejor perfil con administración nocturna



Cronoeficacia mequitazina



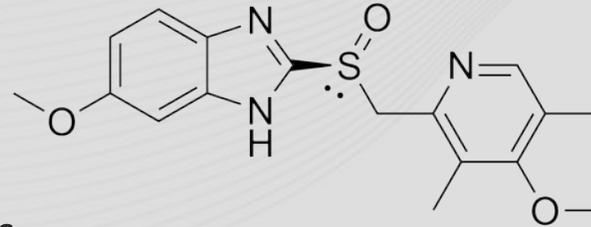
Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev* 2010 -07-31;62(9-10):946-955.

SISTEMA DIGESTIVO

Úlcera péptica

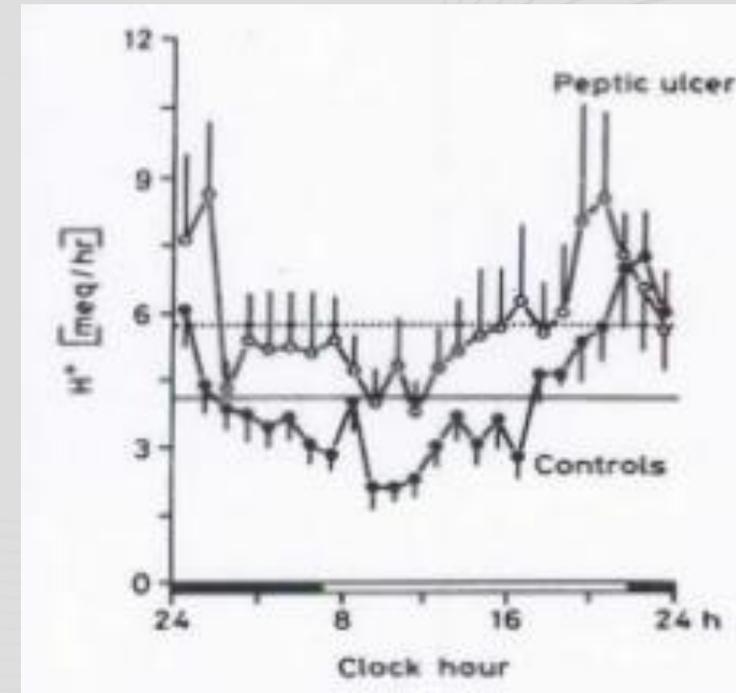
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

- En general, administrar **por la mañana** en ayunas
 - No obstante, en reflujo gastroesofágico con sintomatología principalmente nocturna, administrar antes de cenar.



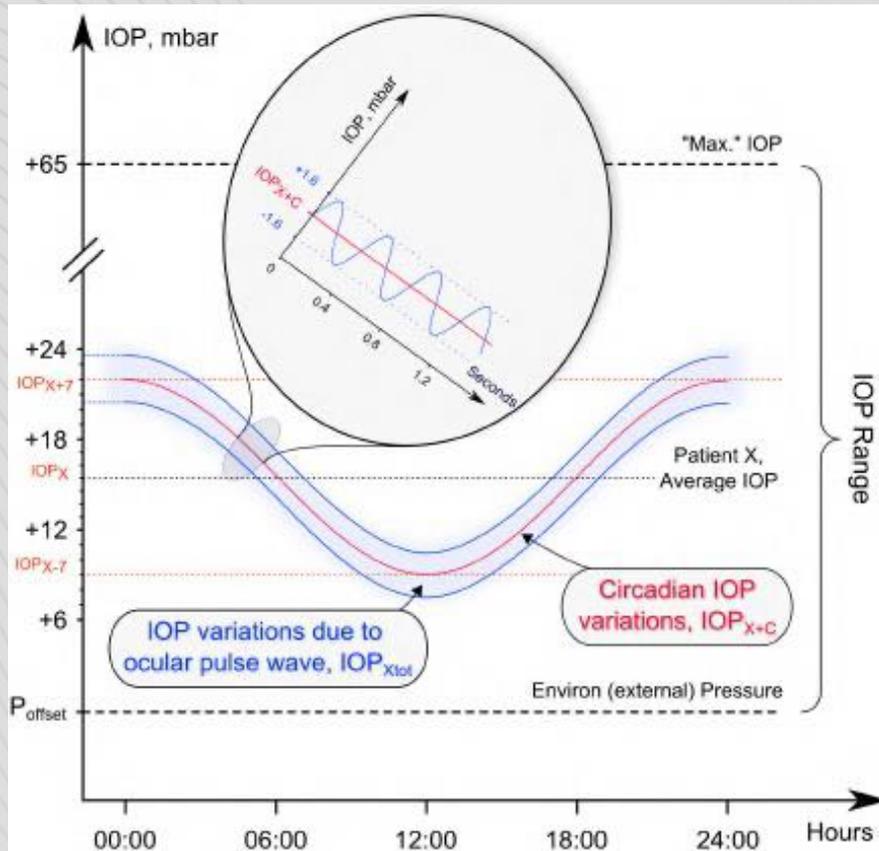
ANTI-HISTAMÍNICOS H2

- Administración **por la noche**.



OFTALMOLÓGICOS

Presión intraocular



Piffaretti F. et al. Rollable and implantable intraocular pressure sensor for the continuous adaptive management of glaucoma, 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Osaka, Japan, 2013, pp. 3198-3201



- **LATANOPROST, BIMATOPROST**
 - 1 vez/ día → NOCHE
- **TIMOLOL**
 - 2 veces/ día
- **BRIMONIDINA**
 - 2 veces/ día
- **DORZOLAMIDA, BRINZOLAMIDA**
 - 2-3 veces/ día

BIBLIOGRAFÍA

- Smolensky MH, Lemmer B, Reinberg AE. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev* 2007 -08-31;59(9-10):852-882.
- Burioka N, Fukuoka Y, Koyanagi S, Miyata M, Takata M, Chikumi H, et al. Asthma: Chronopharmacotherapy and the molecular clock. *Adv Drug Deliv Rev* 2010 -07-31;62(9-10):946-955.
- Ursini F, De Giorgi A, D'Onghia M, De Giorgio R, Fabbian F, Manfredini R. Chronobiology and Chronotherapy in Inflammatory Joint Diseases. *Pharmaceutics* 2021 -11-02;13(11).
- De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med* 2013 -12;24(8):698-706.
- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev* 2007 -08-31;59(9-10):966-984.
- Purcell H, Mulcahy D, Fox K. Circadian patterns of myocardial ischaemia and the effects of antianginal drugs. *Chronobiol Int* 1991;8(5):309-320.
- Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med* 2021 -10;53(10):1529-1538.
- Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, Venneri MA, Alexandraki KI, Isidori AM. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy. *J Endocrinol* 2020 -08;246(2):R13-R31.
- De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med* 2013 -12;24(8):698-706.
- Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J Biol Rhythms* 2021 -12;36(6):503-531.
- Sion B, Bégou M. Can chronopharmacology improve the therapeutic management of neurological diseases? *Fundam Clin Pharmacol* 2021 -06;35(3):564-581.
- Guilhoto, L. M. F. F., Loddenkemper T, Vendrame M, Bergin A, Bourgeois BF, Kothare SV. Higher evening antiepileptic drug dose for nocturnal and early-morning seizures. *Epilepsy Behav* 2011 -02;20(2):334-337.
- Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007 -02-25;22(1):3-14.
- Dobrek L. Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-Dependencies between the Rhythmics of Pharmacokinetic Processes and Drug Concentration in Blood. *Pharmaceutics* 2021 -11-12;13(11).
- Silva S, Bicker J, Falcão A, Fortuna A. Antidepressants and Circadian Rhythm: Exploring Their Bidirectional Interaction for the Treatment of Depression. *Pharmaceutics* 2021 -11-21;13(11).
- Grannell L. When should I take my medicines? *Australian Prescriber* 2019 Jun 3;42(86).
- 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 -09;27(8):1629-1651. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Portaluppi F. Chronotherapy in hypertensive patients: administration-time dependent effects of treatment on blood pressure regulation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007 -05;5(3):463-475.
- Piffaretti F. et al. Rollable and implantable intraocular pressure sensor for the continuous adaptive management of glaucoma, 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Osaka, Japan, 2013, pp. 3198-3201





“That’s all Folks!”