



Cronoterapia en hipertensión: ¿mejora los resultados?

El **ritmo circadiano** es un reloj biológico interno que regula diversos procesos fisiológicos, entre ellos los ciclos de sueño-vigilia, la secreción hormonal y el metabolismo, incluida la perfusión sanguínea intestinal y la motilidad gastrointestinal (1). Su sincronización comienza con la percepción de la luz por las células ganglionares de la retina, quienes transmiten la señal al “marcapasos circadiano central” localizado en el hipotálamo, desde donde se coordina el ritmo circadiano al resto de órganos periféricos.

Numerosos factores del estilo de vida pueden actuar como disruptores circadianos, como los patrones de sueño irregulares, la alimentación nocturna y la falta de actividad física, lo que a su vez puede promover la disfunción metabólica, el aumento del riesgo de enfermedad cardio-metabólica y la hipertensión (2). Por ello, la asincronía de este reloj circadiano se asocia a múltiples enfermedades como la obesidad, la diabetes, los trastornos del sueño, enfermedades inflamatorias crónicas, la hipertensión, eventos cardiovasculares y algunos tipos de cáncer (3-6).

La cronoterapia se define como la sincronización de las intervenciones médicas, como medicación, exposición a la luz, ingesta de alimentos, con el ritmo circadiano del paciente. En este contexto, la **cronofarmacología** es una rama específica de la farmacología que estudia la influencia de los ritmos biológicos sobre la administración de los fármacos (7). Así, ajustar la pauta terapéutica al momento biológico adecuado puede optimizar la efectividad y reducir la aparición de eventos adversos (2,7). La cronofarmacología se divide en dos áreas principales:

- Cronofarmacocinética: estudia cómo el momento de la administración afecta a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. La optimización temporal de estos procesos puede mejorar los resultados terapéuticos.
- Cronofarmacodinámica: se centra en cómo varía la respuesta del organismo al medicamento según la hora del día en que se administra, influida por la sensibilidad tisular o la expresión rítmica de dianas farmacológicas.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, con una elevada carga clínica y económica. En España, en el año 2023, fueron la segunda causa de muerte, con una tasa bruta de 237,5 fallecimientos por 100.000 habitantes (8). En este contexto, la hipertensión arterial destaca como uno de los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de eventos cardiovasculares. Se ha descrito que los niveles de presión arterial varían de forma circadiana, influenciados por factores como la actividad diaria o la modulación del sistema nervioso autónomo (7).



Por ello, el ámbito cardiovascular ha sido uno de los campos donde más se ha investigado el potencial de la cronofarmacología, considerándose una estrategia prometedora para optimizar el tratamiento antihipertensivo y reducir el riesgo de eventos clínicos (2,7,9).

En humanos, la presión arterial sigue un ritmo circadiano característico, con un descenso durante el sueño nocturno y un aumento en las primeras horas de la mañana. Este ascenso matutino coincide con el pico de liberación de cortisol, la adopción de la postura erguida y el inicio de la actividad diaria. En función de esta variación circadiana, se han identificado diferentes patrones de presión arterial en las 24 horas, en función del porcentaje de cambio durante el periodo nocturno respecto al diurno (10,11):

- 1) Descenso normal o saludable: reducción del 10-20 %.
- 2) Descenso extremo: reducción >20%.
- 3) Presión arterial sin descenso: reducción <10%.
- 4) Descenso inverso: incremento de la presión arterial durante la noche.

Estos patrones no solo tienen implicaciones pronósticas, sino que también podrían influir en la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. De hecho, se ha observado que hasta el 60% de los eventos cardiovasculares ocurren en las primeras horas de la mañana (10), momento en el que coinciden el aumento de presión arterial y la mayor reactividad cardiovascular. Varios estudios han investigado la asociación entre los resultados en salud y la administración matutina o vespertina de medicamentos antihipertensivos.

Una revisión sistemática Cochrane (2024) evaluó si el momento de la administración de fármacos antihipertensivos influye en su eficacia clínica. En concreto, comparó la dosificación diaria nocturna o vespertina frente a la dosis matutina convencional en pacientes adultos (mayores de 18 años), con hipertensión primaria (esencial), cuyos niveles de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fueran 130/80 mmHg o mayores. Se incluyeron 25 ensayos clínicos (15 ensayos de diseño paralelo y 10 cruzados), con un total de 3.016 participantes. La mayoría de los ensayos mostraron un alto riesgo de sesgo o riesgo incierto en al menos dos dominios metodológicos. Tras una mediana de seguimiento de 26 semanas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,49; IC95%: 0,04-5,42), eventos adversos graves (RR: 1,17; IC95%: 0,53-2,57), eventos adversos (RR: 0,89; IC95%: 0,67-1,20), ni abandonos debido a eventos adversos (RR: 0,76; IC95%: 0,47-1,23). En cuanto al control de la presión arterial a las 24 horas, la pauta matutina se asoció a reducciones ligeramente mayores en la presión arterial sistólica [-1,34 mmHg; IC95%: -2,38 a -0,30] y diastólica [-1,01 mmHg; IC95%: -1,75 a -0,27] respecto a la administración vespertina. No obstante, la certeza de la evidencia fue baja y se observó una alta heterogeneidad entre estudios, lo que limita la robustez de estos hallazgos (12).

Otra revisión sistemática, publicada también en 2024, evaluó el efecto del momento de administración de antihipertensivos (mañana vs. noche), en pacientes hipertensión nocturna o con una PAS nocturna media de ≥ 120 mmHg y/o una PAD de ≥ 70 mmHg, así como en pacientes con criterios de hipertensión nocturna definidos como PAS/PAD $\geq 110/65$ mmHg) (13). Se incluyeron un total de 107 ensayos clínicos, con un total de 12.094 participantes, en su mayoría hombres (55%), sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (95,42%). Sólo un ensayo fue clasificado como de bajo riesgo de sesgo, lo que limita la confianza en los resultados globales. A pesar de ello, los datos agrupados indicaron que la administración vespertina fue más eficaz que la matutina para reducir la media PAS y PAD a las 24 horas (13).

La sencillez de la intervención y el potencial beneficio de esta estrategia terapéutica hacen que la cronofarmacología se postule como una posible herramienta para individualizar el tratamiento en función del perfil circadiano de presión arterial de cada paciente (14). Sin embargo, la evidencia disponible pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios que permitan confirmar su eficacia.

Tabla 1. Diferencia media en la presión arterial sistólica y diastólica a las 24 horas (mmHg) con administración vespertina respecto a matutina.

Wu (2024) ¹²					
	IECA	ARA-II	Betabloqueantes	Calcioantagonistas	Diuréticos
PAS-24 horas	-0,62 (IC95%: -2,36; 1,13)	-0,41 (IC95%: -1,57; 0,76)	1,40 (IC95%: -3,77; 6,57)	-1,25 (IC95%: -2,99; 0,50)	-6,22 (IC95%: -9,34; -3,10)
PAD-24 horas	-1,18 (IC95%: -2,75; 0,39)	-0,41 (IC95%: -1,44; 0,62)	1,10 (IC95%: -2,39; 4,59)	-0,19 (IC95%: -1,24; 0,86)	-5,60 (IC95%: -6,82; -4,38)
Lee (2024) ¹³					
	IECA/ARA-II	Betabloqueantes	Calcioantagonistas	Diuréticos	Combinación
PAS-24 horas	-2,48 (IC95%: -3,33; -1,63)	0,18 (IC95%: -1,31; 1,67)	-1,92 (IC95%: -3,05; -0,78)	-9,30 (IC95%: -13,75; -4,85)	-2,64 (IC95%: -4,70; -0,58)
PAD-24 horas	-1,00 (IC95%: -1,54; -0,47)	-0,52 (IC95%: -2,03; 0,98)	-0,71 (IC95%: -1,43; 0,01)	-5,90 (IC95%: -9,21; -2,59)	-1,45 (IC95%: -2,83; -0,08)

En la revisión de este artículo ha participado: Silvia Fénix Caballero. Farmacéutica. Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz.

Bibliografía

1. Hanif A, et al. Shifting Rhythms: A Systematic Review Exploring the Multifaceted Effects of Shift Work and Circadian Disruption on Employee Cardiovascular Health. [Cureus. 2024;16\(10\):e71003.](#)
2. Festus, et al. Pioneering new frontiers in circadian medicine chronotherapies for cardiovascular health. [Trends Endocrinol Metab. 2024;35\(7\):607-623.](#)
3. Salamanca-Fernández E, et al. Night-shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies. [An Sist Sanit Navar. 2018. 41\(2\):211-226.](#)
4. Jacob H, et al. Therapeutics on the clock: Circadian medicine in the treatment of chronic inflammatory diseases. [Biochem Pharmacol. 2020;182:114254.](#)
5. Hühne A, et al. Prospects for circadian treatment of mood disorders. [Ann Med. 2018;50\(8\):637-654.](#)
6. Actualización en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. [Infac. 2022;30\(5\).](#)
7. Kaşkal M, et al. The clinical impact of chronopharmacology on current medicine. [Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2025;398\(6\):6179-91.](#)
8. Roth GA, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. [J Am J Coll Cardiol. 2020;76\(25\):2982-3021.](#)
9. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. Datos provisionales. [INE. 2024.](#)
10. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. [Curr Hypertens Rep. 2018;20\(11\):97.](#)
11. Smith DH. Pharmacology of cardiovascular chronotherapeutic agents. [Am J Hypertens. 2001;14\(9 Pt 2\):296S-301S.](#)
12. Wu C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. [Cochrane Database Syst Rev. 2024;2\(2\):CD004184.](#)
13. Lee EK, et al. Evening dosing versus morning dosing of antihypertensive medications for nocturnal hypertension: a systematic review and meta-analysis of 107 randomized controlled trials. [J Hypertens. 2024;42\(10\):1653-1664.](#)
14. Hermida Domínguez RC, et al. Cronobiología y cronoterapia en la hipertensión arterial: implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. *Hipertensión* 2004;21(5):256-70.

