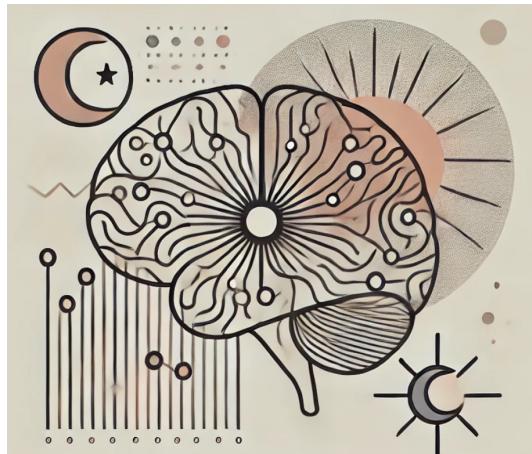


INFLUENCIA EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD /VESPERTINIDAD Y LOS HÁBITOS DE SUEÑO

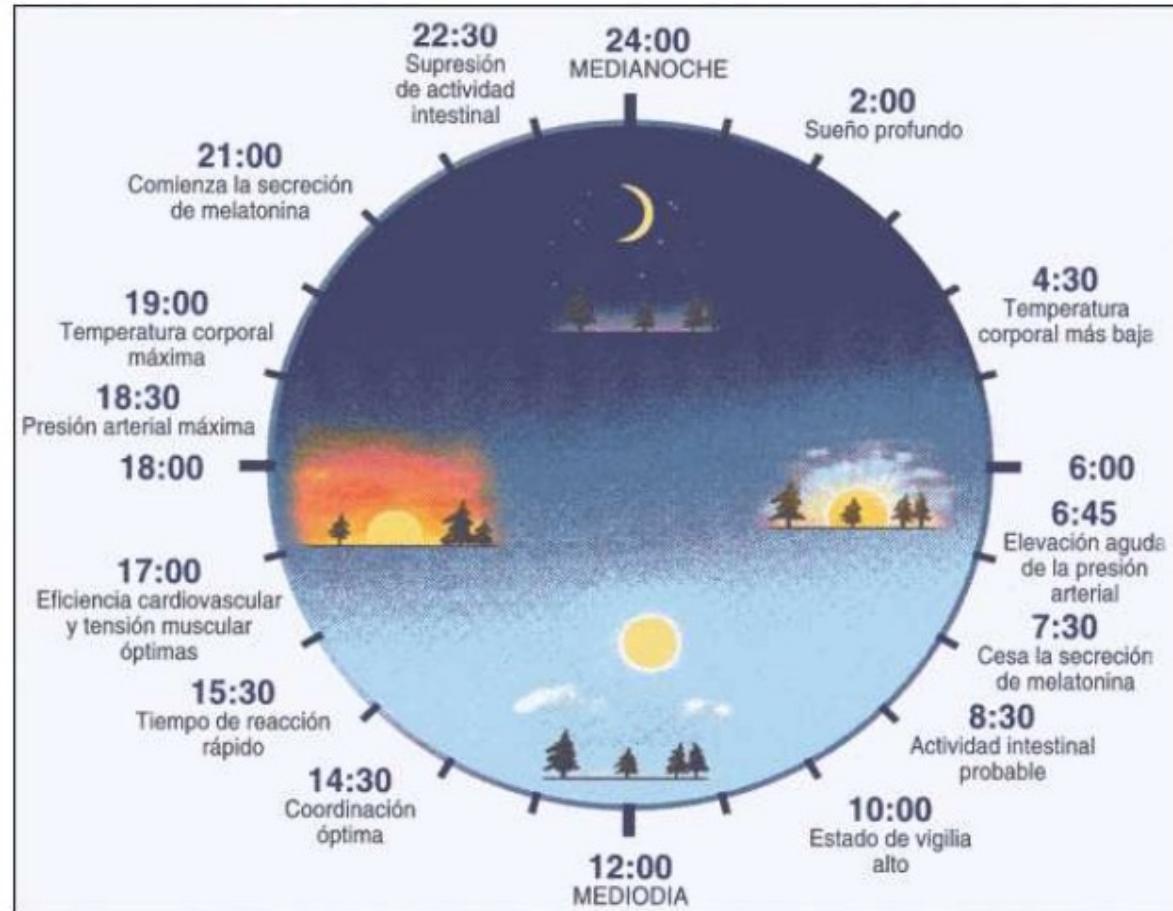


Ainara Sanz Monllor
Servicio Neurología
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca/
Universidad de Murcia

INDICE

1. Cronobiología y ritmo circadiano.
2. El sistema del reloj circadiano.
3. Ictus y ritmo circadiano.
4. Ritmos circadianos y su influencia en la trombólisis.
5. Factores con variación circadiana e ictus.
6. Trabajos a congresos.
7. Proyecto.

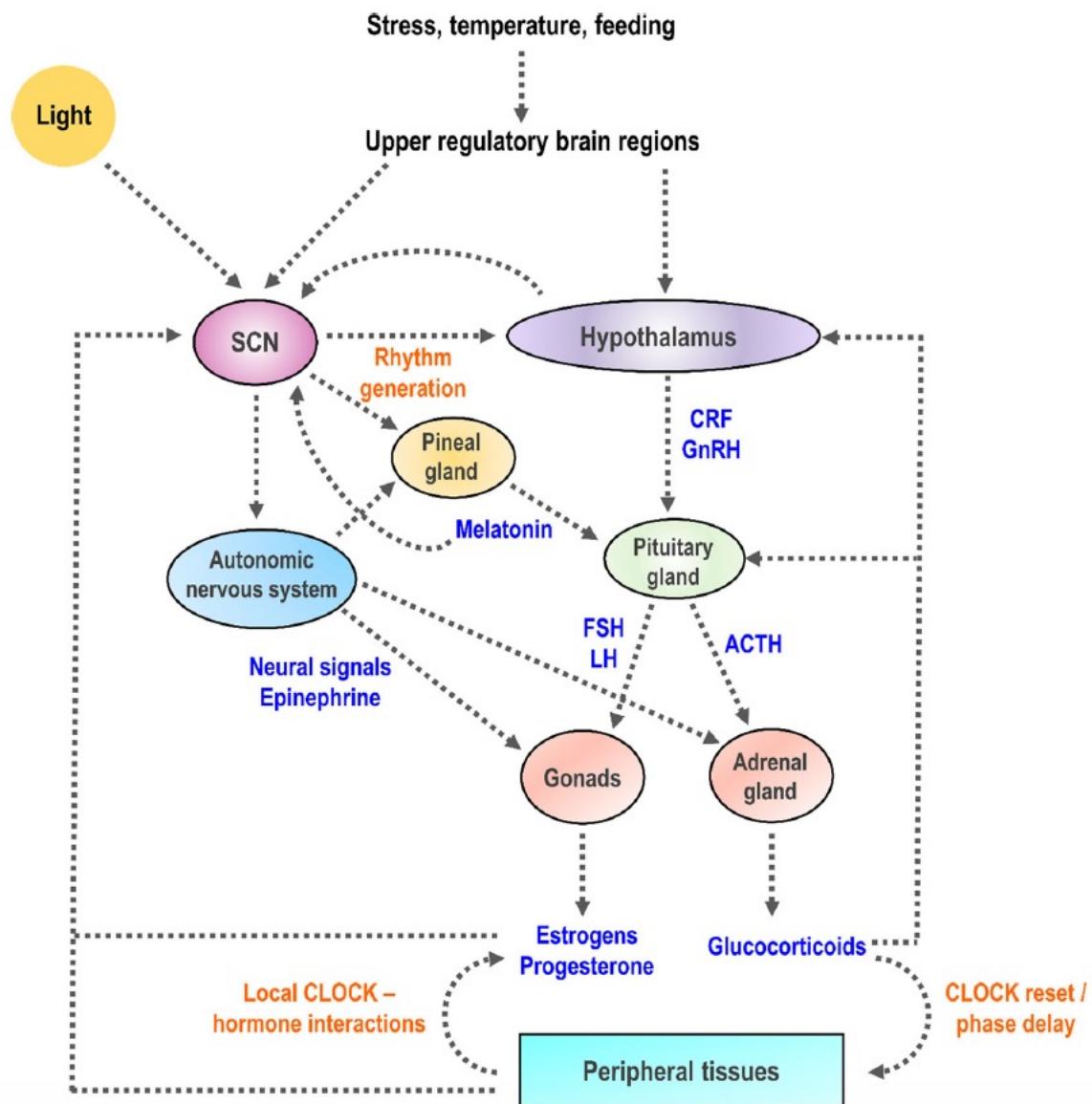
¿QUÉ ES LA CRONOBIOLÓGÍA? ¿QUÉ SON LOS RITMOS CIRCADIANOS?



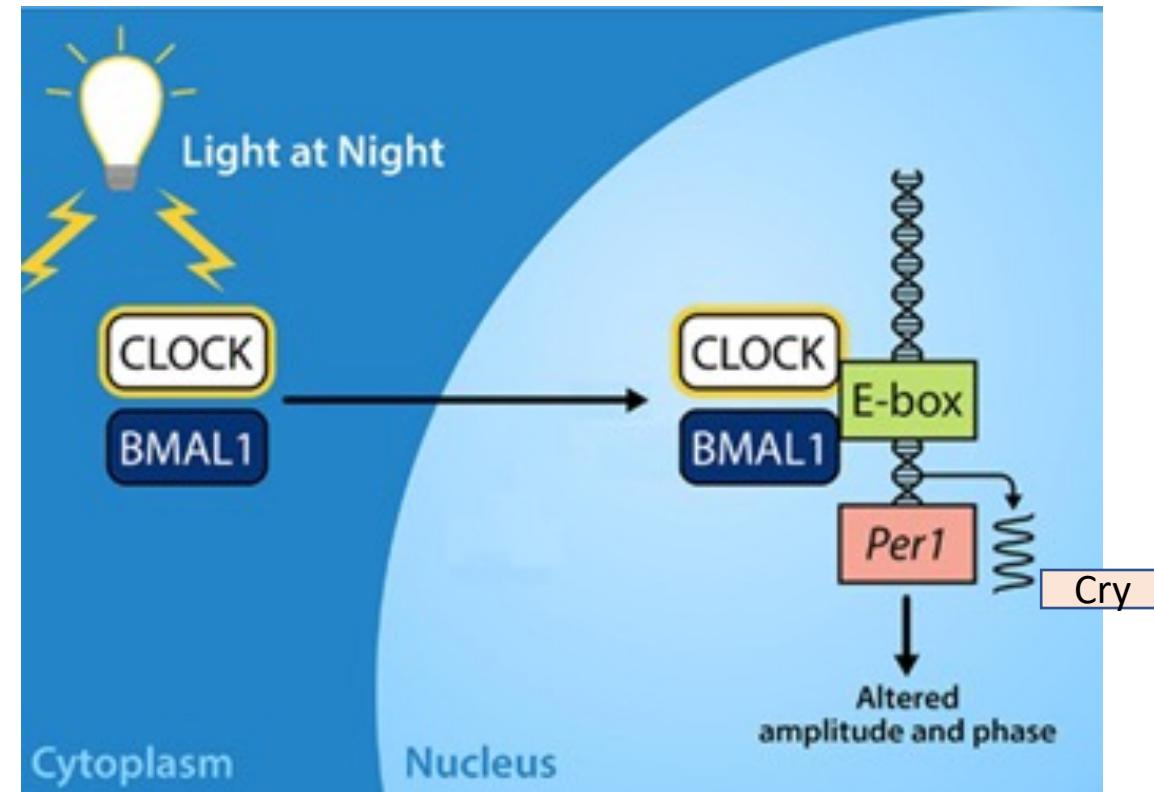
EL SISTEMA DEL RELOJ CIRCADIANO

- 1) Reloj central: Núcleo supraquiasmático → regulador maestro.
- 2) Relojes periféricos: cada célula.
- 3) Genes reloj (CLOCK, BMAL1, PER, CRY): Regulación de procesos moleculares.

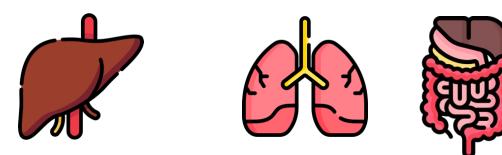
RELOJ CENTRAL



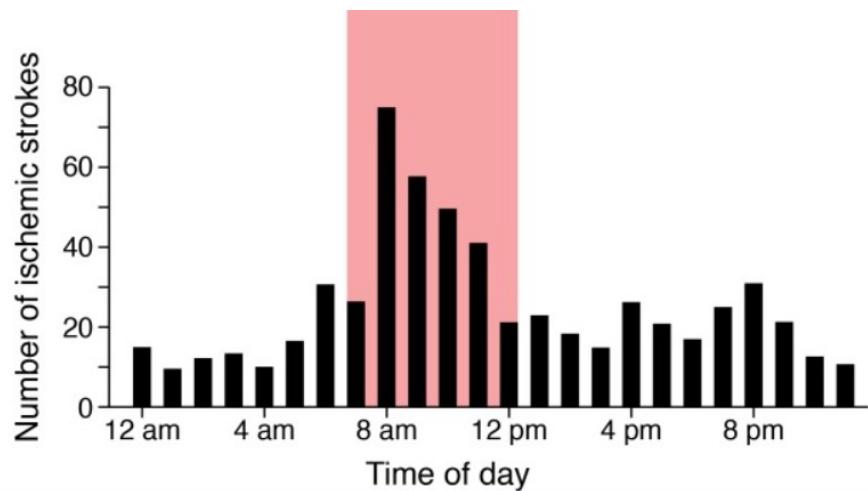
GENES RELOJ



RELOJES PERIFÉRICOS

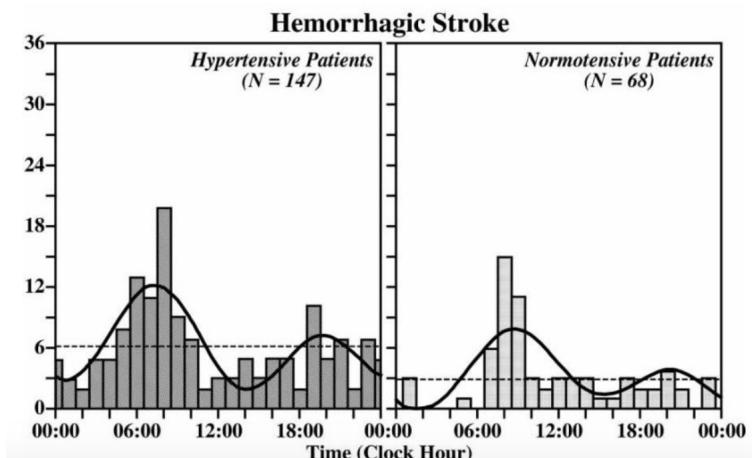


ICTUS Y RITMO CIRCADIANO



INICIO¹

- Ictus isquémico: Pico incidencia entre las 6:00 am y mediodía.
 - Ictus lacunar: medianoche → 6.00 am
- Ictus hemorrágico (HIC y HSA) → ritmo bimodal
 - por la mañana (pico más alto)
 - Al inicio de tarde/noche.



1. Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, la Cecilia O, Maria Malagoni A, Haus E, Manfredini F. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. Chronobiol Int. 2005;22(3):417-53.
2. Thosar SS, et al. Role of the circadian system in cardiovascular disease. J Clin Invest. 2018 Jun 1;128(6):2157-2167

ICTUS Y RITMO CIRCADIANO

Ictus isquémico

- **Clínica:** Inicio nocturno asocian mayor NIHSS, peor mRs a 3 meses y mayor probabilidad de deterioro neurológico².
- **Daño cerebral:** inicio nocturno mayor core y progresión más rápida¹.

Ictus hemorrágico

- **Clínica:** HIC de inicio diurno asocian menos déficit grave⁴.
- **Daño cerebral:** mayor volumen inicio nocturno³.

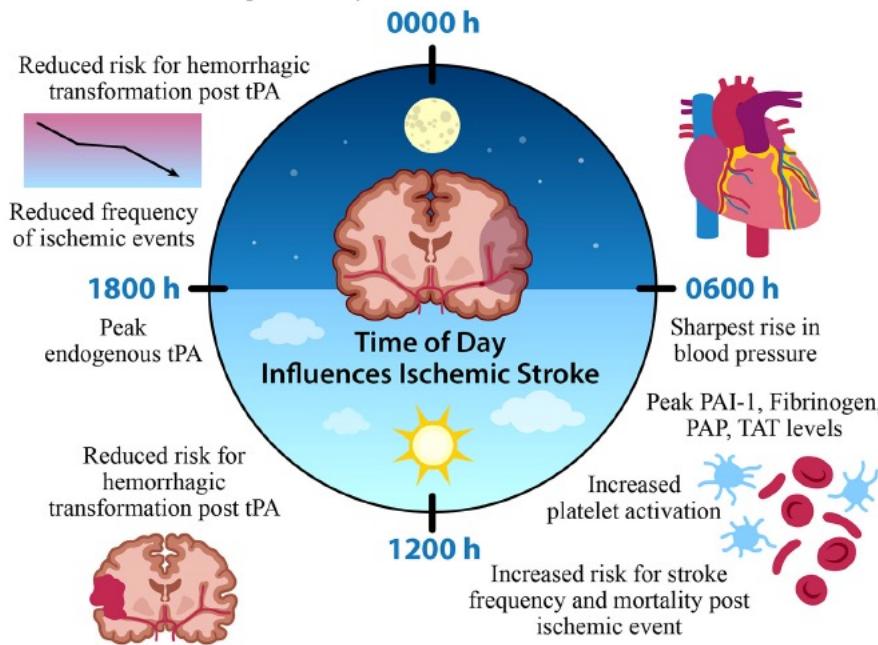
1. Circadian rhythm of ischaemic core progression in human stroke. J neurol, neurosurg, and psychiatry 2023 Jan.

2. Association of ischemic stroke onset time with presenting severity, acute progression, and long-term outcome: A cohort study. PLoS Med. 2022 Feb

3. Nationwide diurnal pattern among intracerebral hemorrhage incidence and volume. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024 Feb

4. Diurnal variation in onset of hemorrhagic stroke is independent of risk factor status: Takashima Stroke Registry. Neuroepidemiol. 2010.

RITMOS CIRCADIANOS Y SU INFLUENCIA EN LA TROMBOLISIS.



- Al despertar:

- Estado protrombótico e hipofibrinolítico: disminuye actividad de tPA y aumenta el PAI-1, pudiendo interferir en eficacia del tto con trombólisis iv.
- Pico de catecolaminas, formación plaquetaria y de eritrocitos.

¿CUÁNDO ES MÁS EFICAZ EL rTPA?

J Thromb Thrombolysis (2014) 38:253–259
DOI 10.1007/s11239-013-1041-6

Circadian variation in the effect of intravenous thrombolysis after non-lacunar stroke

Manuel Cappellari · Paolo Bovi · Giuseppe Moretto

> Chronobiol Int. 2012 Dec;29(10):1383-9. doi: 10.3109/07420528.2012.728655. Epub 2012 Nov 6.

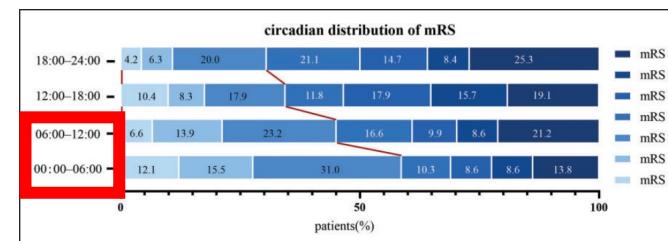
Circadian rhythms in the efficacy of intravenous alteplase in patients with acute ischemic stroke and middle cerebral artery occlusion

> J Cereb Blood Flow Metab. 2022 Dec;42(12):2191-2200. doi: 10.1177/0271678X221111852.
Epub 2022 Jul 5.

Association between the time of day at stroke onset and functional outcome of acute ischemic stroke patients treated with endovascular therapy

rTPA menos efectivo entre las 6 am y las 6 pm, asociado a menos complicaciones entre las 12.00 y 00.00

rTPA es más efectivo de 9:00 a 21:00 y asocia mejor mRs a 3 meses en pacientes con ictus isquémico y oclusión ACM.

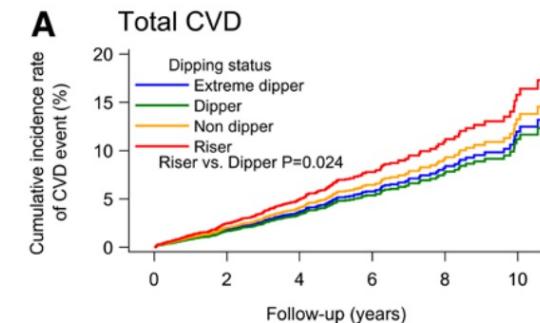
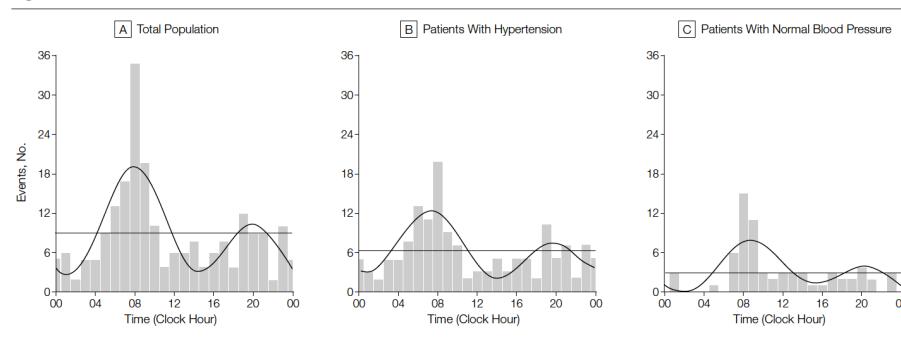


FACTORES CON VARIACIÓN CIRCADIANA E ICTUS

- HTA:

- Pico matutino de tensión arterial (más marcado en pacientes HTA).
- Patrones nocturnos¹:
 - Dippers. (10-20% TA)
 - Non-dippers: mayor riesgo de eventos cardiovasculares. (<10% TA)
 - Extreme dippers (ictus nocturnos hemodinámicos). (>20% TA).
 - Riser: mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Figure. Frequency of Intracerebral Hemorrhage by Time of Day



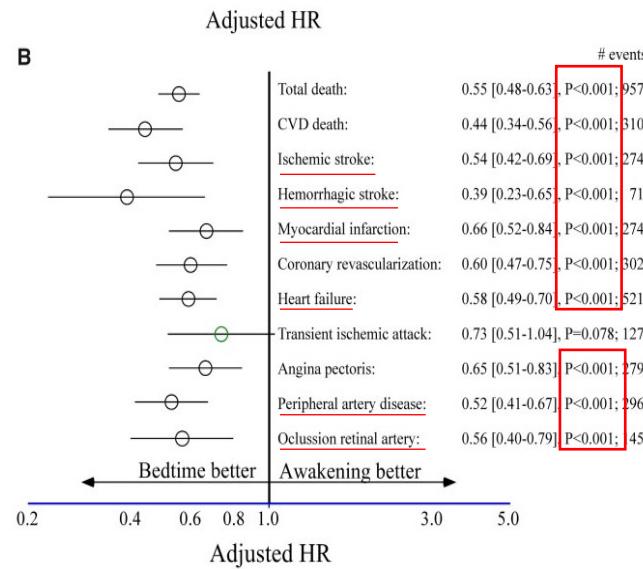
FACTORES CON VARIACIÓN CIRCADIANA E ICTUS

Controlled Clinical Trial > Eur Heart J. 2020 Dec 21;41(48):4565-4576.

doi: 10.1093/eurheartj/ehz754.

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

Ramón C Hermida ¹, Juan J Crespo ^{1 2}, Manuel Domínguez-Sardiña ², Alfonso Otero ³, Ana Moyá ⁴, 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 Durán ², Juan J Sánchez ^{1 6}, José R Fernández ¹, Artemio Mojón ¹, Diana E Ayala ¹; Hygia Project Investigators

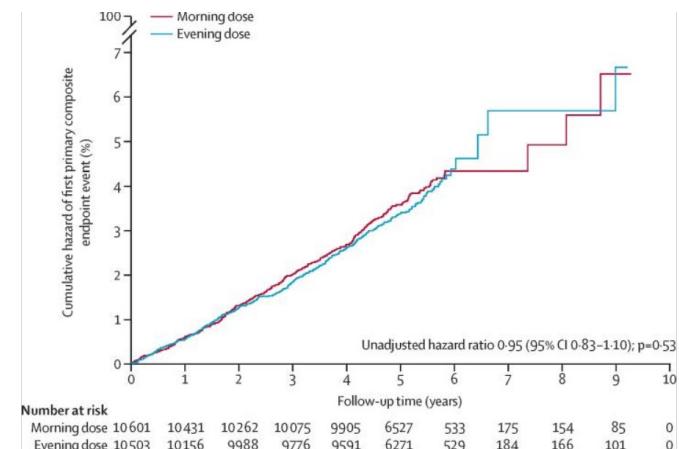


Randomized Controlled Trial > Lancet. 2022 Oct 22;400(10361):1417-1425.

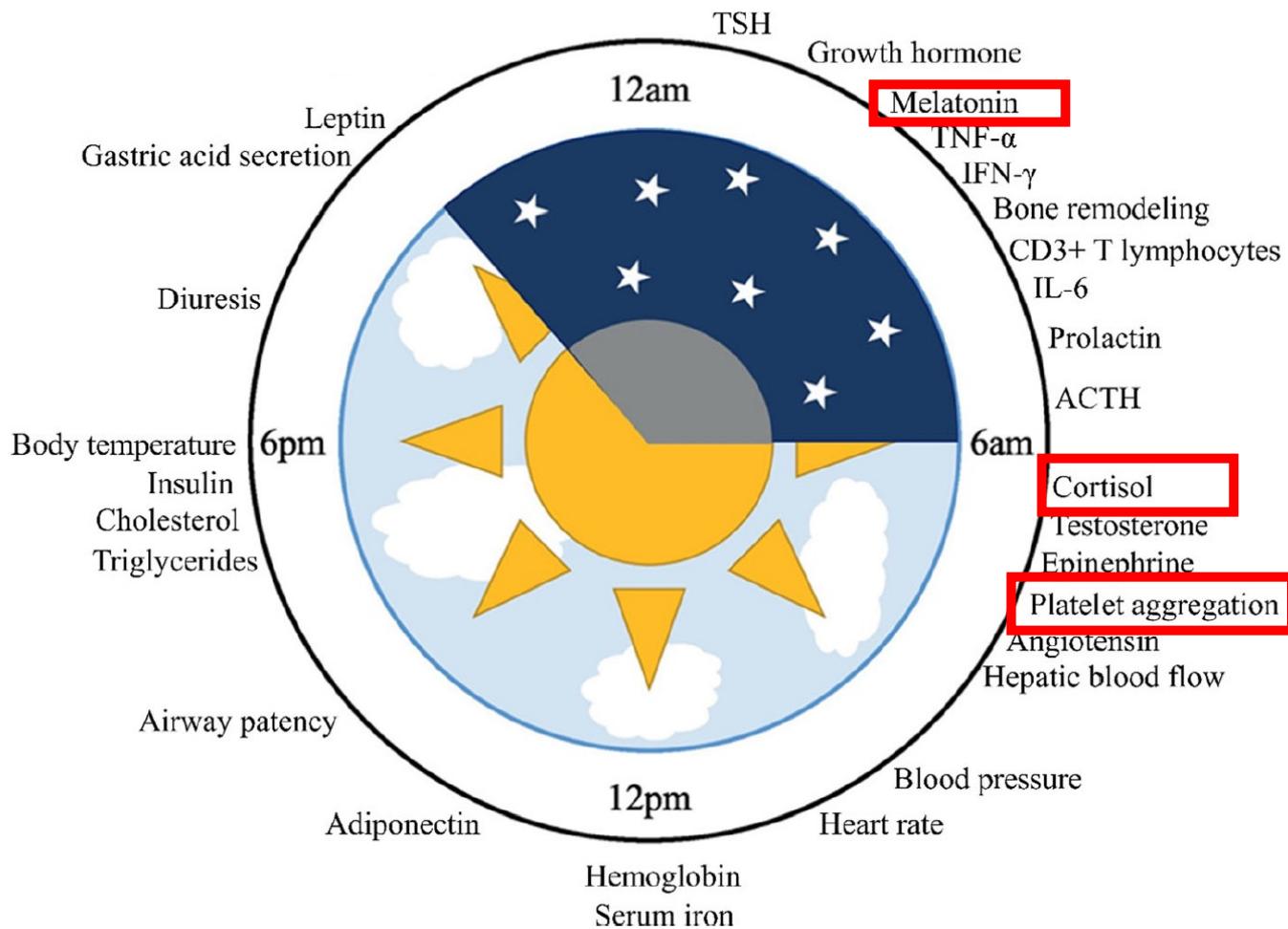
doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X. Epub 2022 Oct 11.

Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial

Isla S Mackenzie ¹, Amy Rogers ¹, Neil R Poulter ², Bryan Williams ³, Morris J Brown ⁴, David J Webb ⁵, Ian Ford ⁶, David A Rorie ¹, Greg Guthrie ¹, J W Kerr Grieve ⁷, Filippo Pigazzani ¹, Peter M Rothwell ⁸, Robin Young ⁶, Alex McConnachie ⁶, Allan D Struthers ⁹, Chim C Lang ⁹, Thomas M MacDonald ¹⁰; TIME Study Group



FACTORES CON VARIACIÓN CIRCADIANA E ICTUS

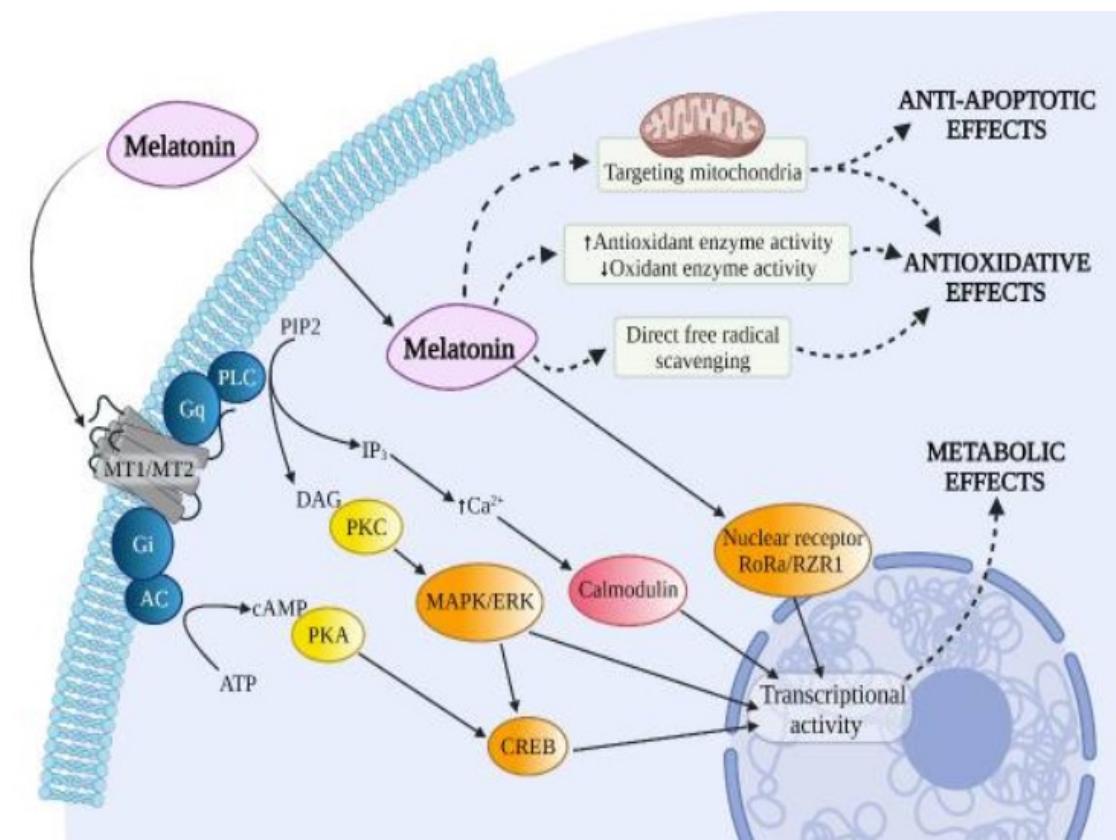


FACTORES CON VARIACIÓN CIRCADIANA E ICTUS

MELATONINA

- Hormona sintetizada en la glándula pineal y altamente lipofílica.
- Mecanismo antioxidante, antiinflamatorio, mecanismo antiapoptótico

Intervención (roedores)	Melatonina	Resultados	Referencia
Isquemia ACM 120 min	10 mg/kg 7 días antes isquemia	Reduce autofagia	Feng et al. (2017)
Oclusión ACM	5 mg/kg 30 min antes isquemia	Reduce estrés oxidativo	Ling et al. (2020)
Isquemia ACM 30-90 min	4 mg/kg tras reperfusión	Reduce volumen infarto y apoptosis	Kilic et al. (2017)
Isquemia ACM 5 días	20 mg/kg después isquemia	Disminuye daño reperfusión y apoptosis	Liu et al. (2019)
Isquemia ACM distal	20 mg/kg 0 y 24 h tras isquemia	Polarización de microglía hacia fenotipo antiinflamatorio	Liu et al. (2019)
Isquemia cerebral global 5 min	10 mg/kg/día 25 días tras isquemia	Mejora déficit cognitivo	Chen et al. (2018)
Isquemia ACM 90 min	15 mg/Kg tras reperfusión	Disminuye daño reperfusión	Chen et al. (2021)
Oclusión ACM	150 mg tras isquemia	Disminuye transformación hemorrágica	Shao et al. (2021)



FACTORES CON VARIACIÓN CIRCADIANA E ICTUS

> *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020 Apr 1:392:114933. doi: 10.1016/j.taap.2020.114933. Epub 2020 Feb 26.

Melatonin's efficacy in stroke patients; a matter of dose? A systematic review

Eva Ramos ¹, Víctor Farré-Alins ², Javier Egea ², Francisco López-Muñoz ³, Russel J Reiter ⁴, Alejandro Romero ⁵

Affiliations + expand

PMID: 32112789 DOI: 10.1016/j.taap.2020.114933

- En humanos, no se ha demostrado eficacia clínica.
- Probablemente extrapolación errónea de dosis a partir de estudios animales (infradosificación en humanos).
- No efectos adversos con la administración de melatonina.

TRABAJOS A CONGRESOS

Changes in the timing of reperfusion treatment and effect on the circadian variation in stroke



Estefanía García Molina¹, María Esther Llorente Iniesta¹, Francisco Martínez García¹, Ainara Sanz Monllor¹, Laura Albert Lacal¹, Ángel Valero López¹, Carmen Sánchez García¹, María Rodríguez Martín², Ana María Morales Ortiz¹.



n = 458 pacientes tto reperfusión aguda con rTPA +- TIAM entre 2018 y 2022

Edad media: 73 años.

Tratamiento reperfusión agudo:

- 54% rTPA
- 46% rTPA + TIAM

Franja horaria:

- Diurna: 6 am → 6 pm (53,2%)
- Nocturna: 6pm → 6 am (46,8%)

Resultados: Tratados con rTPA por la noche, sobre todo de 6 pm a 00.00 (p= 0.023), tienen mayor riesgo de muerte hospitalaria y a los 90 días.

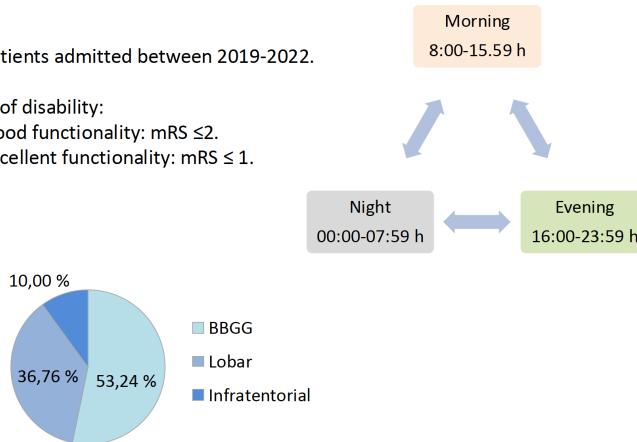
TRABAJOS A CONGRESOS

Circadian variation in clinical outcomes of intracerebral haemorrhage: the relevance of location. A retrospective study.

Results

- 340 patients admitted between 2019-2022.

- Grade of disability:
 - Good functionality: mRS ≤2.
 - Excellent functionality: mRS ≤1.



- Basal ganglia ICH

		Time of symptoms onset (N)			p
		Morning (Z)	Evening (Z)	Night (Z)	
Good functionality at discharge	No	35 (2,4)	27 (-0,8)	15 (-1,8)	0,036
	Yes	9 (-2,4)	17 (0,8)	14 (1,8)	
Excellent functionality at discharge	No	38 (1,9)	35 (0,5)	17 (-2,7)	0,020
	Yes	6 (-1,9)	9 (-,05)	12 (2,7)	

		Sum of Squares	Degrees of Freedom	Mean Squares (MS)	F	p
NIHSS (arrival)	Between Groups	582,627	2	291,314	5,232	0,006
	Within Groups	7907,138	142	55,684		

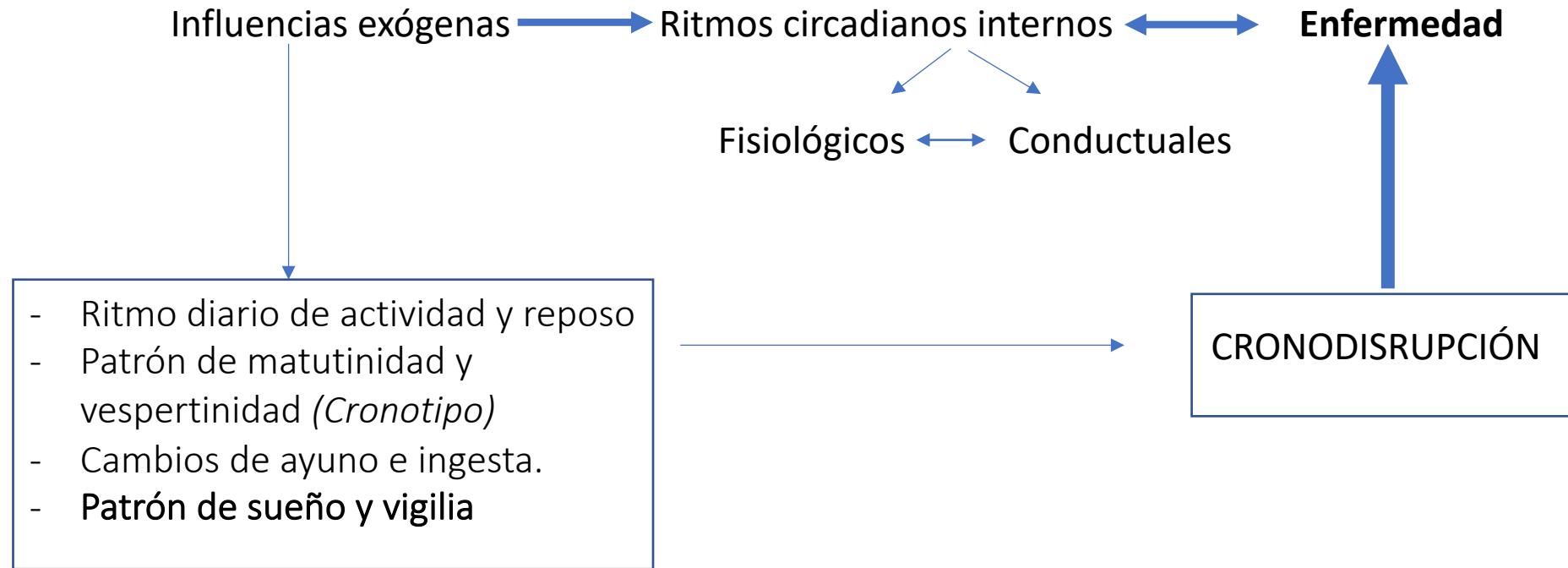
Las hemorragias LOBARES E INFRATENTORIALES no mostraron diferencias en:

- NIHSS al ingreso.
- Mortalidad hospitalaria.
- NIHSS al alta.
- Porcentaje de pacientes con mRs ≤2.

En HEMORRAGIAS EN GANGLIOS BASALES:

- Asociación inicio matutino con mayor NIHSS al ingreso y peor funcionalidad al alta.

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD /VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO



INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO

1. HIPÓTESIS:

Se hipotetiza que los ritmos circadianos alterados, incluyendo horarios irregulares de actividad-reposo e ingestión, un cronotipo vespertino y patrones de sueño nocturno y diurno de menor calidad, se asocian con un mayor riesgo de ictus isquémico y con una mayor gravedad de este.

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/vespertinidad Y LOS HABITOS DE SUEÑO

1. OBJETIVO:

Averiguar la influencia que puede tener sobre el tipo etiológico del ictus agudo y la gravedad del ictus:

- Ritmo diario de actividad/reposo.
- Ritmo de ingesta/ayuno.
- Cronotipo del individuo (patrón de matutinidad/ vespertinidad).
- Los hábitos de sueño nocturno y diurno (siesta).

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO

2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Estudio observacional, analítico de tipo transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente ingresado en el servicio de NRL HCUVA con diagnóstico de ictus isquémico agudo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. No aceptación a la participación en el estudio.
2. Imposibilidad para comunicarnos con el paciente y ausencia de familiares cercanos.
3. Imposibilidad para llenar el cuestionario.

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO

2. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Variables a medir:

- Relativas al ictus (base de datos BADIMUR):
 - Variables clínicas del paciente: edad, sexo, FRV, mRs previa al ictus,
 - Variables clínicas del ictus: Tipo etiológico de ictus, severidad de ictus (NIHS al ingreso), lateralidad del ictus, localización del ictus.
- Relativas al sueño, cronotipo: 3 cuestionarios:
 - Cuestionario hábitos de sueño nocturno y diurno (siesta), hábitos de actividad y reposo y horarios de ingestión y ayuno^{1,2}.
 - Cuestionario de matutinidad vespertinidad de Horne Osberg³.
 - Cuestionario de Pittsburg sobre calidad de sueño⁴.

1. Rodríguez-Martín M, Garaulet M. Siesta behavior and genetics interact to influence obesity risk. *Obesity (Silver Spring)*. 2025 Jan;33(1):164-176.

2. Vizmanos B, Garaulet M. Lifestyle mediators of associations among siestas, obesity, and metabolic health. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 May;31(5):1227-1239.

3. Horne, J. A., & Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.

4. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213.

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO

2. 1 CUESTIONARIOS:

Código:

Fecha:

5) CUESTIONARIO DE MATUTINIDAD VESPERTINIDAD DE HORNE OSBERG

Instrucciones

-Antes de contestar a cada pregunta lea atentamente, por favor.
-Conteste a todas las preguntas.
-Conteste las preguntas consecutivamente una tras otra.
-Debe contestar cada pregunta independientemente de las demás. No vuelva atrás para verificar sus respuestas.
-Todas las preguntas contienen respuestas preestablecidas. En cada pregunta ponga una cruz al lado de una sola respuesta. Algunas preguntas muestran una escala, en este caso ponga una cruz en el lugar apropiado de la escala.
-Conteste con toda sinceridad. Tanto las respuestas como los resultados se mantendrán en estricta reserva.

- P1.** Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te levantarías?
5. Entre las 5 y las 6:30 de la mañana.
 4. El Entre las 6:30 y las 8.
 3. Entre las 8 y las 9:30 de la mañana.
 2. Entre las 9:30 y las 11 de la mañana.
 1. Entre las 11 y las 12.

- P2.** Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te acostarías?
5. Entre las 8 - 9 a.m.
 4. Entre las 9 - 10 a.m.
 3. Entre las 10:30 - 12:30 p.m.
 2. Entre las 12:30-1:30 p.m.
 1. Entre las 1:30 - 3 p.m.

- P3.** Para levantarte por la mañana a una hora específica. ¿Hasta qué punto necesitas que te avise el despertador?
4. No lo necesito.
 3. Lo necesito poco.
 2. Lo necesito bastante.
 1. Lo necesito mucho.

- P4.** En circunstancias ambientales normales. ¿Qué tal te resulta levantarte por las mañanas?
1. Nada fácil.
 2. No muy fácil.
 3. Bastante fácil.
 4. Muy fácil.

- P5.** Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te encuentras durante la primera media hora?
1. Nada alerta.
 2. Poco alerta.
 3. Bastante alerta.
 4. Muy alerta.

- P6.** Una vez levantado por las mañanas. ¿Cómo es tu apetito durante la primera media hora?
1. Muy escaso.
 2. Bastante escaso.
 3. Bastante bueno.
 4. Muy bueno.

SIESTA, COMIDA Y EJERCICIO FÍSICO

I

NOMBRE: Fecha: Código:

¿Tienes problemas de sueño? SI/NO Hora acostarse:..... Hora levantarse:.....

¿Cómo duermes? Regular/Bien/Mal ¿Te sueltes despertar por las noches? SI/NO ¿Cuántas veces?.....

¿Se levanta cansado? SI/NO El sueño es reparador? SI/NO

SIESTA ENTRE SEMANA

¿Sueles dormir siesta entre semana? SI/NO

Si la respuesta es NO, ¿cuál es el motivo?.....

¿Cuántas veces por semana?..... ¿Cuál es la duración en min?.....

¿Eres estacional en la siesta (Invierno/verano)? SI/NO

SIESTA DURANTE EL FIN DE SEMANA

¿Sueles dormir siesta los fines de semana? SI/NO

Si la respuesta es NO, ¿cuál es el motivo?.....

¿Cuántas veces por semana?..... ¿Cuál es la duración en min?.....

¿Eres estacional en la siesta (Invierno/verano)? SI/NO

SIESTA EN GENERAL

¿Por qué duermes siesta en general? Cansancio/Relajarme/Desconectar del trabajo/Necesidad Otras causas:.....

¿En qué lugar duermes la siesta? Sofá/Cama

Si pudieras elegir entre dormir o no dormir siesta... ¿Dormirías siempre? SI/NO

Duración: <30 - 60 / >60

¿Cómo te encuentras después de la siesta si... es corta (<30)? Bien/Mal... es larga (>30)? Bien/Mal

Si no pudieras dormir siesta, ¿cómo te sentirías? Irritado/Cansancio acumulado/No me afectaría

Al despertar, ¿Tienes hambre? SI/NO ¿Qué te apetece? Dulce/Salado/Indiferente

HORARIOS DE COMIDAS

¿Sueles desayunar entre semana? SI/NO ¿Sueles desayunar los fines de semana? SI/NO

Entre semana... a qué hora sueltes ¿Desayunar?..... ¿Comer?..... ¿Cenar?.....

Fin de semana... a qué hora sueltes ¿Desayunar?..... ¿Comer?..... ¿Cenar?.....

Ejemplo del día de ayer: [Entre semana/Fin de semana]

DESAYUNO: Hora: Duración:

MEDIA MAÑANA: Hora: Duración:

COMIDA: Hora: Duración:

MERIENDA: Hora: Duración:

CENA: Hora: Duración:

¿Picas entre horas? SI/NO Cuántas veces al día?

¿Sueles comer algo durante las 2,5h antes de ir a la cama? SI/NO si la respuesta es SI, ¿Qué suele comer: dulce, salado, ¿Qué tipo de alimento?

EJERCICIO FÍSICO

¿Haces un ejercicio físico específico? SI/NO

¿Cuál?.....

Horas por semana:

Hora del ejercicio físico: Mañana/Tarde/Noche

¿Cómo te consideras? Sedentario/Activo/.....

8) CUESTIONARIO DE PITTSBURG SOBRE CALIDAD DEL SUEÑO (PSQI)

Nombre:

Código:

Fecha:

Instrucciones: Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el último mes. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las cuestiones.

- 1.- Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?
2.- ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? (Marque con una X la casilla correspondiente)

Menos de 15 min	Entre 16-30 min	Entre 31-60 min	Más de 60 min

3.- Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

4.- ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?

5.- Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:

a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

b) Despertarse durante la noche o de madrugada:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

Tres o más veces a la semana

c) Tener que levantarse para ir al servicio:

Ninguna vez en el último mes

Menos de una vez a la semana

Una o dos veces a la semana

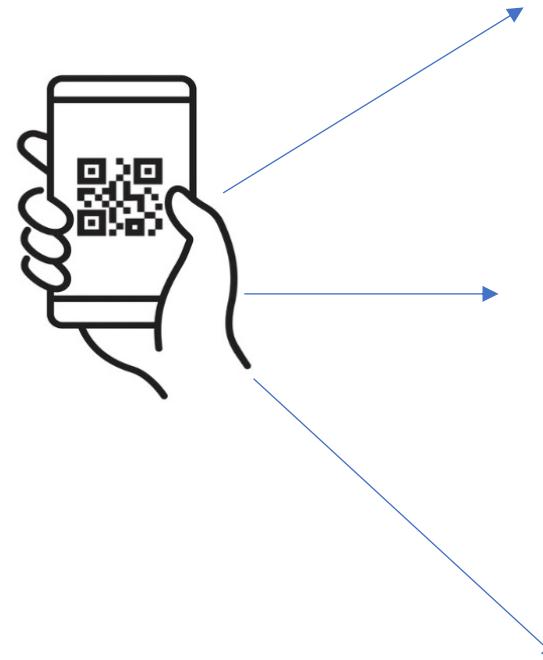
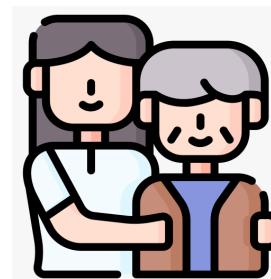
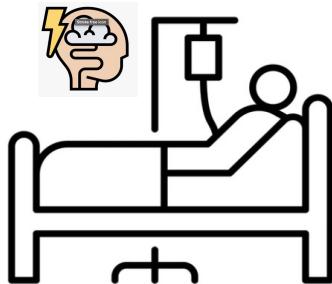
Tres o más veces a la semana

d) No poder respirar bien:

Ninguna vez en el último mes

INFLUENCIA EN EL ICTUS AGUDO DEL RITMO DIARIO DE ACTIVIDAD Y REPOSO, EL PATRÓN DE MATUTINIDAD/VESPERTINIDAD Y LOS HABITOS DE SUEÑO

2. METODOLOGÍA DE ESTUDIO



Cuestionario de matutinidad-vespertinidad de Horne Osberg

* Obligatorio

Cuestionario de matutinidad-vespertinidad de Horne Osberg

4. P1. Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te levantarias? *

- 5. Entre las 5 y las 6:30 de la mañana.
- 4. Entre las 6:30 y las 8.
- 3. Entre las 8 y las 9:30 de la mañana.
- 2. Entre las 9:30 y las 11 de la mañana.
- 1. Entre las 11 y las 12.

Cuestionario de estilo de vida: ingesta dietética, ejercicio y hábitos de sueño

* Obligatorio

Antes de comenzar

4. ¿Toma melatonina para dormir?

- Sí
- No

5. ¿Toma algún tratamiento para la depresión?

- Sí
- No

Cuestionario de Pittsburgh sobre calidad del sueño (PSQI)

* Obligatorio

Sección

4. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse? *

Escriba su respuesta

5. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes? *

- Menos de 15 min
- Entre 16-30 min
- Entre 31-60 min
- Más de 60 min



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN