

CRONOTERAPIA “Al Compás del Reloj”

La cronoterapia permite considerar la terapéutica desde la perspectiva y las variables de los ritmos biológicos. Se puede entender como una manera de administrar los medicamentos o realizar intervenciones en ciclos respetando la estructura temporal del sistema a modular, considerando las variables cronofisiológicas, cronopatológicas y cronofarmacológicas, con el propósito de aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos.

Ritmos Biológicos: son variaciones temporales cíclicas en los procesos orgánicos, determinados **genéticamente** y como resultado de mecanismos **endógenos** de medición del tiempo.

Existen estímulos ambientales o “zeitgeber” (término alemán, “dadores de tiempo” o “sincronizadores”), que influyen en ellos como la luz, ciclo luz-oscuridad, temperatura, disponibilidad de alimentos y factores sociales. Susceptibles todos ellos de acusar desfasajes que repercutirán en la sincronía del organismo.

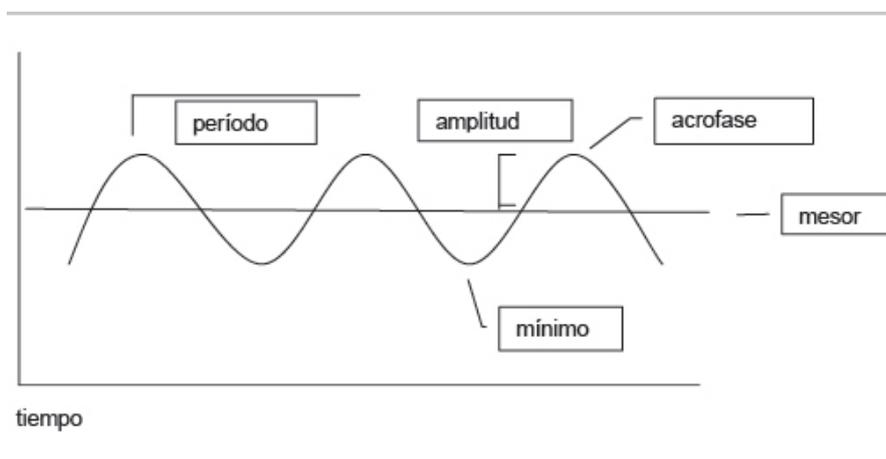
Estos ritmos varían dependiendo de la especie, etapa del desarrollo y la señal ambiental que lo sincroniza.

Según la periodicidad del ritmo se clasifican en:

- **Ritmos Circadianos** (del latín circa “alrededor de” y dies, “día”), oscilan entre 20 y 28 hs, ej.: ritmo sueño-vigilia, termorregulación, liberación de melatonina, procesos metabólicos, actividad-descanso, respuesta del sistema inmunológico.
- **Ritmos Ultradianos** con un período menor a 20hs, ej.: actividad cardíaca y respiratoria (duran segundos o minutos), electroencefalograma, peristaltismo, secreción de neurotransmisores, secreción pulsátil de hormonas, alternancia de estados de sueño.
- **Ritmos Infradianos** período mayor a 28 horas (ritmos septanos, mensuales, estacionales o anuales) ej. ciclo menstrual.

“Todos los ritmos muestran un funcionamiento coordinado entre ellos, no parecen funcionar independientemente” (Colombek, Bussi y col. 2014)

Los ritmos biológicos pueden representarse en forma de función periódica, obteniendo diferentes parámetros que los caracterizan: periodo, fase o acrofase, amplitud y nivel medio o mesor.



El **periodo** es el espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos, es la duración de un ciclo completo. Permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia.

La fase o **acrofase** es la distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el **valor máximo o "pico" del ritmo**, es la hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más alto. Por ejemplo, la síntesis de corticoides tiene su acrofase en las primeras horas de la mañana.

La **amplitud** es la media de la variabilidad total del periodo considerado. En una curva coseno ideal, **es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor**. Este parámetro permite cuantificar la magnitud del ritmo, ya que no siempre es la misma. En los ancianos, tiende a ser menor.

El **mesor** (acrónimo de "middle estimative statistic of rhythm") es el valor medio de la función rítmica.

La mayoría de los ritmos estudiados exhiben una periodicidad circadiana.

Los procesos que regulan los ritmos circadianos involucran un sistema endógeno del organismo denominado circadiano, este sistema en mamíferos se caracteriza por:

1) Núcleo central (reloj biológico), localizado en la base del tercer ventrículo, sobre el quiasma óptico, en la parte anterior del hipotálamo, llamado núcleo supraquiasmático (NSQ).

2) Vías de conexión.

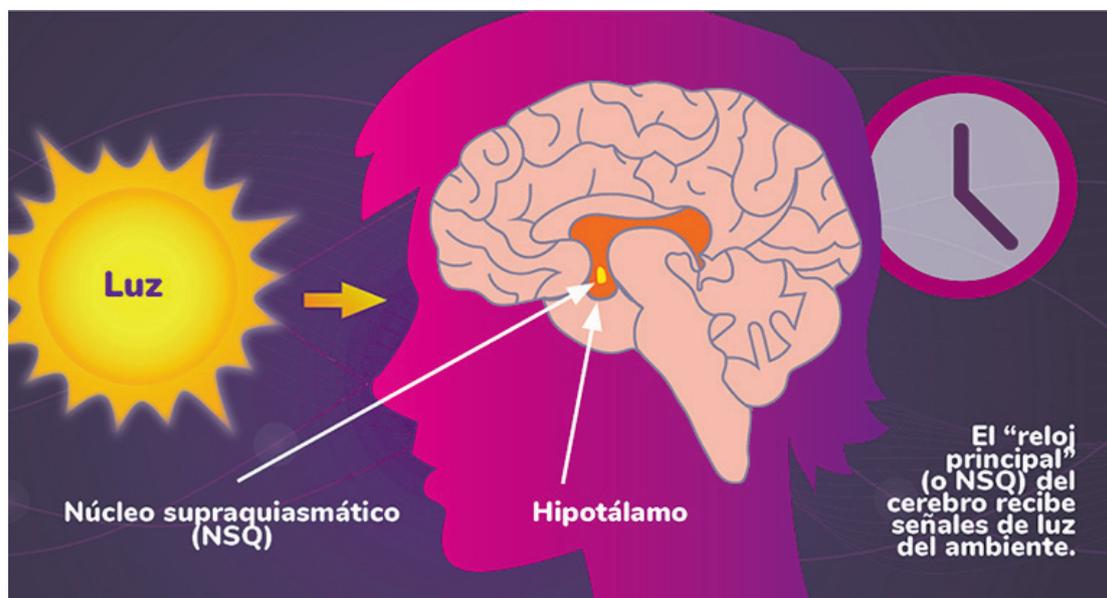
Aferente: Retina – NSQ (la luz es detectada por fotorreceptores circadianos diferentes a los que intervienen en la visión)

Eferente: el NSQ envía información a diferentes núcleos del tálamo e hipotálamo, pero especialmente, al núcleo paraventricular, desde allí la información se transmite a la glándula pineal (donde se sintetiza, entre otras sustancias, la **melatonina**, molécula que actúa como la principal sincronizadora de los osciladores periféricos).

3) Efectores subsidiarios al núcleo central: los osciladores periféricos, distribuidos por diferentes órganos (hígado, riñones, corazón, pulmón, músculo esquelético) y tejidos (adiposo).

La glándula pineal presenta una propiedad característica: la capacidad de transformar oscilaciones en la duración e intensidad de la luz ambiental, en cambios en la tasa de síntesis y secreción de melatonina. Como consecuencia de ello, la actividad de la glándula presenta un ritmo circadiano, es decir, con un período de veinticuatro horas, y que se traduce, en términos sistémicos, en la secreción nocturna de melatonina en forma de señal cronológica circulante. Esta señal química proporciona al organismo una información ambiental que participa en la sincronización de diversas funciones corporales.

En personas ciegas, que carecen por del efecto sincronizador de la luz, el ritmo de melatonina presenta un período algo mayor de 24 horas.



1. CRONOBIOLOGÍA

Es una disciplina cuyo campo de acción es el estudio de eventos biológicos en relación con el tiempo, se han determinado patrones de funcionamiento temporal para variables bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas.

Por ejemplo, las catecolaminas presentan su acrofase durante la madrugada (entre las 5 y 7 a. m.),

cuando predomina el tono ergotrófico o simpatoadrenal. La acrofase matinal también se presenta en la viscosidad de la sangre, la agregabilidad plaquetaria, el sistema renina angiotensina aldosterona, cortisol (esta liberación episódica de cortisol coexiste con la posibilidad de una secreción aguda de la hormona si en algún momento el organismo se encuentra ante una situación de estrés).

Tienen la acrofase en el período de oscuridad la secreción ácida gástrica, la producción de hormona del crecimiento y de melatonina. Además, en este período hay una mayor reactividad pulmonar.

El hepatocito lleva a cabo procesos como la lipogénesis y la lipólisis dependiendo de si es tiempo de actividad o tiempo de descanso.

Existen ritmos diarios en la presión arterial (tanto la sistólica como la diastólica alcanzan valores máximos por la mañana y mínimos en las últimas horas del día), frecuencia cardíaca, volumen plasmático, función muscular miocárdica y respuesta cardiovascular a distintas hormonas.

La biosíntesis de colesterol también sigue un ritmo circadiano y se sintetiza principalmente entre las 0.00 y las 5.00 horas a. m. de la madrugada.

La secreción de insulina, la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de glucosa en plasma también presentan fluctuaciones diarias.

Se destaca un patrón circadiano de secreción de insulina, con un pico en la primera parte del día y un punto más bajo entre las 6 de la tarde y la medianoche. Esto puede ayudar a explicar la mayor tolerancia a la glucosa que es evidente en la primera parte del día, en comparación con la noche.

Son ritmos que se ajustan a las necesidades fisiológicas; por eso durante la vigilia aumenta la glucemia, la actividad tiroidea, la temperatura y muchas reacciones catabólicas que tienen como objeto la producción de energía.

El organismo sano se caracteriza por un alto grado de orden temporal en su organización circadiana. Las desviaciones de este orden son típicas de la enfermedad crónica.

2. CRONOPATOLOGÍA

Estudia las alteraciones de las características biológicas temporales en función de la enfermedad o como causantes de la misma. Las manifestaciones clínicas de muchas enfermedades están influenciadas por los ritmos circadianos y su intensidad fluctúa a lo largo del día. Ej:

Los síntomas de la gastritis y úlcera péptica se manifiestan principalmente de noche, se relaciona

con el pico de secreción de ácido gástrico. También se observa que las recidivas ulcerosas son más frecuentes en primavera (ritmo cronopatológico circanual).

Las crisis asmáticas nocturnas están vinculadas a los ritmos diarios en la función del sistema nervioso autónomo y del sistema endocrino, se producen cambios en el diámetro bronquial, en la secreción de cortisol, catecolaminas y en la respuesta bronquial.

La artritis reumatoide, se expresa con dolores agudos por la mañana, manifestación clínica que se ha asociado con los ritmos circadianos en cuanto a las concentraciones plasmáticas de sustancias como la proteína C reactiva e interleucina 6, que generalmente son elevadas al despertar.

La cardiopatía isquémica tiene un pico de mayor incidencia en la mañana.

La incidencia de angina de pecho es mayor por la mañana, en concordancia con cambios en la circulación coronaria.

La agregación plaquetaria es máxima por la mañana, lo que contribuye a la mayor incidencia de infartos.

Los trastornos de estado de ánimo presentan variaciones estacionales de descompensación. El "fenómeno del alba" (dawn phenomenon), responde al ritmo cronopatológico de la glucemia entre las 5.00 y las 6.00 a.m

Es un periodo de insulinoresistencia que tiene lugar en los pacientes con diabetes mellitus, presentan niveles de glucemia elevados al despertarse.

Este fenómeno ocurre porque entre las 3 a.m. y 5 a.m. nuestro cuerpo produce hormonas que aumentan la glucosa en sangre como el cortisol y la hormona del crecimiento. Estas hormonas, en personas sin diabetes, no modifican de forma significativa los niveles de glucemia sanguínea ya que se produce también un aumento de la producción endógena de insulina para compensarlo pero en las personas con diabetes esta compensación no se produce.

Existe también el fenómeno del alba extendido (la hiperglucemia se extiende hasta las 12 p.m.) Toda enfermedad crónica mayor evoluciona con alteración en algún tipo de ritmo biológico, por ej. en endocrinología las alteraciones glandulares se exteriorizan con frecuencia por cambios en los ritmos circadianos hormonales.

Disrupción de los Ritmos Circadianos en el Ser Humano

Tipos de desincronizaciones de los ritmos biológicos:

- Externas: pérdida de coherencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj.

Trabajo en turnos (Shiftwork)

Vuelos transmeridianos (síndrome de cambio de zonas horarias, jet-lag).

Excesiva exposición a la luz en períodos de oscuridad a través de pantallas (celulares, computadoras, etc.).

Iluminación ambiental continua o irregular en las unidades de cuidados intensivos.

- Internas: pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj y el resto del organismo.

Se presentan como consecuencia de alteraciones patológicas crónicas (ej: Diabetes, Hipertensión, Cáncer) ceguera, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos, envejecimiento.

La desincronización biológica puede ser un factor etiopatogénico y/o fisiopatológico de la enfermedad o patología. Es decir, puede producir un desfasaje de los ritmos (adelanto o retraso), cambios en la amplitud del ritmo o de la actividad máxima (acrofase).

Como consecuencia podrían aparecer alteraciones del estado de salud y del bienestar, como por ejemplo fatiga, somnolencia, obesidad; y otras de marcado sentido patológico: daño oxidativo, aumento en la incidencia de cáncer, síndrome metabólico, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, alteraciones del humor, depresión, déficit cognitivo, envejecimiento, etc. (Bedrosian, Fonken y col. 2016).

3. CRONOFARMACOLOGÍA

Es una rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos.

Incluye la ***cronofarmacocinética, la cronoestesia y la cronoergia***.

A. Cronofarmacocinética

Considera la variación en el tiempo de parámetros farmacocinéticos de un medicamento (concentración máxima en plasma, tiempo para alcanzar esta concentración, vida media, área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, depuración).

Existe una variación rítmica en la secreción gastrointestinal, en el flujo sanguíneo hepático y en

la filtración glomerular, afectando en consecuencia la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos. Ej:

- En los medicamentos administrados por vía oral se observan diferencias en los procesos de absorción a lo largo del día ya que influyen sobre ésta, los ritmos circadianos de los procesos fisiológicos del tracto gastrointestinal. El vaciado gástrico y el flujo sanguíneo al estómago son mayores en la mañana, mientras que existe una mayor secreción gástrica durante la tarde.
- Las concentraciones de albúmina en la sangre oscilan a lo largo del día con aumentos durante la mañana y tarde, disminuyendo significativamente durante la noche y madrugada (Jubiz et al., 1972), en consecuencia esta variación puede afectar la farmacocinética (distribución) de los medicamentos afines a ésta.
- A nivel hepático se han demostrado variaciones circadianas de la actividad del citocromo P450 (CYP 4 A3) y la N-acetil transferasa, actuando en las fases I y II del metabolismo de fármacos. Esto puede aumentar o disminuir el efecto de primer paso hepático según el momento de la administración.
- Las variaciones cíclicas del pH urinario influyen en la eliminación de bases débiles como los alcaloides o los antidepresivos tricíclicos y de los ácidos tipo sulfamidas o salicilatos.

La cronofarmacocinética podría tener un papel importante en las sustancias que tienen estrecho rango terapéutico y gran variabilidad intraindividual, como litio, carbamazepina y ácido valproico.

B. Cronoestesia o Cronofarmacodinamia

Existen ritmos significativos, tanto diarios como estacionales en la respuesta de distintos tejidos y órganos.

El concepto de cronoestesia describe la variación en la respuesta de un sistema celular a un medicamento, en función de la hora y ante la perfusión constante del mismo.

Los fenómenos cronoestésicos son consecuencia directa de los ritmos circadianos en los receptores y sustancias endógenas presentes en distintos tejidos. Estos ritmos condicionan que la sensibilidad de un tejido cambie en forma horaria, independientemente de los niveles plasmáticos constantes de un fármaco. Estudios han demostrado que varios receptores tienen oscilaciones a lo largo del día, principalmente por su cantidad en las células y por la intensidad de su respuesta al unirse al fármaco. Ej.: interferón β , el cual es una citosina con actividad antitumoral y antiviral utilizado en la terapia contra el cáncer y la hepatitis (Baron et

al., 1991). Estudios en laboratorio demostraron que cuando se administraba por la mañana, antes de encender la luz, se obtenía mejor efecto que cuando se administraba por la tarde. Este fenómeno fue atribuido a la mayor cantidad de receptores a interferón en las células blanco, en este estudio no se observaron cambios en la tasa de eliminación, lo cual sugiere que la variación en su efecto a lo largo del día obedece principalmente a un proceso farmacodinámico.

La morfina posee una acción analgésica muy potente y, para inducirla, esta molécula debe unirse a un sitio específico en la célula denominado receptor opioide μ . Estudios en laboratorio demostraron que la disminución del dolor se prolonga cuando se administra durante la noche, en comparación con la aplicación en el día. Esta diferencia fue atribuida a la mayor cantidad del receptor el cual, en la especie en estudio, aumenta durante la noche y disminuye en el día (Yoshida et al., 2003).

Actividad broncodilatadora de la teofilina, es mucho más pronunciada por la noche, aun en presencia de niveles plasmáticos que no varían o son menores, que a la mañana. También se ha determinado que existen ritmos circadianos en las reacciones eritematosas de la piel ante fármacos o alérgenos, o en la duración de la anestesia local.

C. Cronoergia

Toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas. Ej:

❖ Administración de glucocorticoides en la mañana.

Debido a sus características cronofarmacocinéticas (mejor absorción matinal) y cronoestésicas, (una mayor síntesis y mayor secreción matinal endógena de los corticoides).

4. CRONOTOXICOLOGÍA

Estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de los medicamentos o de otras sustancias en función de los ritmos biológicos.

Cuando se utilizan fármacos muy tóxicos como los agentes antitumorales se debe optimizar la efectividad de la droga minimizando su toxicidad. Se han realizado estudios con diferentes citostáticos modificando el patrón de administración para lograr una menor incidencia de efectos adversos.

Los efectos del etanol son más nocivos en el comienzo de la fase de actividad (por la mañana) que hacia la noche.

Ejemplos de cronotoxicidad hepática (efectos del cloroformo), renal (acción de diferentes antibióticos, citostáticos), gastrointestinal (aspirina, antibióticos, etanol), hemática (fármacos citostáticos) y neural (ototoxicidad de antibióticos).

5. CRONOTERAPIA

Es la encargada de aplicar la Cronofarmacología a la práctica clínica.

Objetivos:

❖ Restauración de la estructura temporal alterada o perdida que se observa en la mayoría de las enfermedades crónicas. Por ejemplo, en una insuficiencia corticosuprarrenal, la administración de 2/3 de la dosis de cortisol a las 08:00 h restablece el ritmo circadiano de corticoides, que es a su vez responsable de los ritmos circadianos en una gran variedad de funciones orgánicas.

❖ Optimización de la hora de administración de un medicamento, teniendo en cuenta tanto su tolerancia como su efecto terapéutico.

(Distintos tratamientos en Oncología son analizados para determinar el período de máxima actividad y menores efectos adversos).

❖ Detección de las variaciones rítmicas en los signos y síntomas de la enfermedad a fin de decidir el momento más adecuado para la administración del medicamento.

Ej. el infarto de miocardio se produce con mayor frecuencia en horas de la mañana, momento en que la agregación plaquetaria es también mayor. El agente antiagregante Ácido Acetil Salicílico es menos tóxico para la pared gástrica en horas de la noche, en consecuencia es lógico utilizarlo en horarios nocturnos para prevenir el aumento de agregabilidad plaquetaria y así reducir el riesgo del infarto de miocardio.

A. CRONOTERAPIA ONCOLÓGICA

Es en el campo de la oncología donde más se ha ensayado la cronofarmacoterapia debido a la elevada toxicidad y la especificidad de ciclo de muchos de los esquemas quimioterápicos empleados.

La administración de la quimioterapia en un intervalo de tiempo determinado origina una menor

toxicidad, y por tanto una terapia más segura.

Cada agente antineoplásico posee una hora óptima de administración que depende de multitud de factores regidos por ritmos circadianos.

La existencia de ritmos circadianos afecta, también, la cronofarmacocinética de los fármacos antineoplásicos.

El cisplatino se une irreversiblemente a las proteínas plasmáticas que están a su vez afectadas por variaciones circadianas a lo largo del día, apareciendo concentraciones más elevadas por la noche.

En el Cisplatino y sus análogos, se observa una toxicidad menor al final de la mañana y comienzo de la tarde.

Según estudios, se observó que comparando una perfusión continua de fluorodeoxiuridina (FUDR) con una perfusión circadiana de la misma, la toxicidad era menor, de menos intensidad y de aparición más tardía.

<https://www.sefh.es/revistas/vol22/n5/2205261.PDF>

La actividad de la enzima que degrada el fluorouracilo y la floxuridina tiene su máxima actividad a medianoche, momento en el que ambos fármacos son menos tóxicos en la médula ósea, el tracto digestivo y el hígado.

Doxorrubicina presenta menor toxicidad al ser administrada por la mañana.

Grupo de Cronoterapia, INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) U776 "Ritmos biológicos y cáncer", Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia.

Se desarrollan tratamientos quimioterápicos basados en los ritmos del paciente con el propósito de maximizar la eficacia del tratamiento y minimizar los efectos secundarios que éste tiene sobre los pacientes.

Premisas a tener en cuenta:

1. Las células cancerígenas se dividen y proliferan a lo largo del día de modo prácticamente constante.
2. Las células sanas de nuestro cuerpo presentan ritmos de proliferación a lo largo del día, habiendo momentos en los que se encuentran expuestas al daño producido por los agentes quimioterápicos y momentos en los que están más protegidas.

3. El organismo es capaz de metabolizar y eliminar sustancias nocivas para él en unos momentos del día de modo más eficaz que en otros.

Se estudian los ritmos de detoxificación, es decir, los ritmos de limpieza y desecho de los compuestos tóxicos para el organismo, y de proliferación celular de las células sanas para encontrar el mejor momento de administración del tratamiento. Se crea una serie de **protocolos cronomodulados** (tratamientos que tienen en cuenta la hora de administración para cada uno de los compuestos utilizados). Los mismos se administran en el ámbito domiciliario a través de una bomba con esquemas de perfusión circadiana, siguiendo el protocolo determinado por el oncólogo.

Ventajas con respecto a los tratamientos convencionales:

- reducción del tiempo de hospitalización,
- disminución del coste por tratamiento para cada sesión de quimioterapia
- mejora de la calidad de vida

Se debe evaluar el estado y la fase de los ritmos biológicos del paciente antes de administrar un tratamiento cronomodulado, con el fin de adaptar el tratamiento y maximizar la eficacia.

Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia (Laboratorio de Cronobiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia) <http://hdl.handle.net/10201/45894>

B. CRONOTERAPIA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Se ha establecido una relación entre enfermedad cardiovascular y ritmo circadiano. A primera hora de la mañana se produce un aumento de la agregabilidad plaquetaria, un estado hipercoagulable, así como una activación del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), mecanismos todos ellos que conducen a una situación protrombótica, proarritmogénica y presora, esto condiciona un incremento en el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares agudas.

Estas variaciones fisiológicas, al incidir sobre una persona con patología cardiovascular y/o factores de riesgo para sufrirla, pueden desencadenar complicaciones cardiovasculares isquémicas o eléctricas como el síndrome coronario agudo, el ictus (isquémico o hemorrágico) o la muerte súbita.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ha permitido demostrar una variabilidad a lo largo del día de las cifras fisiológicas de presión arterial (PA) con un patrón circadiano.

Esta variabilidad se ve modificada por un gran número de factores extrínsecos e intrínsecos,

estos últimos también sometidos a un ciclo circadiano paralelo (por ej. niveles de aldosterona, fibrinógeno plasmático, colesterol o triglicéridos).

En la hipertensión arterial los registros continuos de presión indican, que tanto los normotensos como los hipertensos presentan ritmos diarios con aumentos a partir de la última parte de la noche, máximos diurnos, y disminuciones durante el reposo y el sueño.

Se ha demostrado una reducción fisiológica de la PA durante el sueño, que no tiene que coincidir necesariamente con el periodo nocturno.

Existe una caracterización de varios patrones o perfiles de comportamiento de la PA a lo largo de las 24 horas:

– **DIPPER:** descenso nocturno de la PA que oscila entre un 10-20% en relación a los valores diurnos. Es el comportamiento más fisiológico de la PA.

– **NON-DIPPER:** no se produce ese descenso nocturno o es < 10%.

– **RISER:** no solo no se produce el descenso nocturno, si no que la PA nocturna supera a la PA diurna.

– **DIPPER EXTREMO (HIPER-DIPPER):** descenso pronunciado de la PA durante la noche (> 20%).

Las personas hipertensas “non dippers” o “riser” presentan un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular.

En consecuencia, se debe normalizar la PA, tanto durante el período de actividad como en el del descanso, modulando el patrón circadiano hacia un patrón DIPPER de menor riesgo cardiovascular.

El ácido acetil salicílico (AAS) es capaz de prevenir la hipertensión arterial y la hipertrofia cardiovascular a través de sus propiedades antioxidantes, así como vasodilatadoras al inducir la liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular. Estudios han demostrado que su acción sobre la PA nocturna es mayor cuando la administración de AAS, a dosis bajas, se realiza a la hora de acostarse (se logra además una máxima antiagregación plaquetaria en el momento de mayor riesgo).

Se han realizado diferentes ensayos clínicos que proponen cambiar el horario habitual de administración de la medicación antihipertensiva, pasando de la tradicional administración matutina a una vespertina, para asegurar un mejor descenso nocturno de la presión arterial.

Estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares): el diagnóstico de HTA se realizó por medio de monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). Muestra que la cronoterapia a la hora de acostarse, en comparación con el tratamiento convencional al despertar, con todos los medicamentos, mejoró de manera más efectiva el

control de la PA, disminuyó la prevalencia de patrón non dipper y redujo significativamente la morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares.

Estudio Hygia Chronotherapy, ensayo multicéntrico, controlado y prospectivo: mejoría de la función renal, perfil lipídico, y reducción en la mortalidad cardiovascular.

La principal limitación del estudio de cronoterapia Hygia es que los hallazgos requieren validación y extrapolación a otros grupos étnicos.

MAPEC e Hygia han sido ampliamente cuestionados, tanto por su metodología como por la magnitud del beneficio, superior al que los antiguos estudios mostraban entre tomar medicación antihipertensiva o placebo.

Más recientemente se ha publicado el estudio "Treatment in Morning versus Evening" (TIME). El estudio concluye que no se observan ventajas de la dosificación vespertina frente a la matutina de la medicación antihipertensiva con respecto a mortalidad ni a los principales eventos cardiovasculares.

Son necesarios nuevos ensayos con algoritmos de tratamiento estandarizados y realizados por diversos grupos de investigación para obtener una evidencia contundente sobre el efecto favorable de la cronoterapia sobre la morbimortalidad cardiovascular.

En fármacos de larga vida media cuya cobertura se sostiene 24 horas, el horario de administración es indistinto.

Hay un ritmo circadiano en la actividad de la enzima HGM-CoA reductasa, lo que hace que la biosíntesis de colesterol sea más importante entre las 0 y las 5 a. m. debido a esto, las estatinas comenzaron a ser prescritas de noche para que alcancen su pico de actividad en ese periodo.

Esto se justifica con las primeras estatinas (lovastatina, fluvastatina y pravastatina), cuya vida media oscilaba entre 2 y 4 horas y con Simvastatina ya que su vida media es inferior a 5 horas.

"Atorvastatina, rosuvastatina y las formas de liberación prolongada, tienen una vida media plasmática mucho más larga, lo que nos hace sospechar que la influencia del horario de administración sobre la biosíntesis del colesterol no sería tan importante". Dr. Giunta (Coordinador del Área de Lípidos y Aterosclerosis Fundación Favaloro).

<https://espanol.medscape.com/vercoleccion/590086>

C. CRONOTERAPIA Y PSIQUIATRÍA

Un elemento de interrupción circadiana, como la alteración del ciclo sueño-vigilia, es tenido en cuenta en la descompensación de muchos trastornos psiquiátricos.

Considerando la Cronobiología, han surgido alternativas terapéuticas con el propósito de restaurar

o estabilizar el ritmo biológico, siendo la fototerapia y los cronobióticos los principales ejemplos.

- **Fototerapia** (luminoterapia)

La fototerapia se basa en el papel que tiene la luz como sincronizador de los sistemas biológicos.

En psiquiatría se aprobó su uso para el síndrome afectivo estacional, depresiones estacionales e inclusive se postula su uso en la demencia para evitar el efecto de puesta de sol (sundowning).

Contraindicada en retinopatía, pacientes con glaucoma y catarata.

- **Cronobióticos**

Melatonina: Es sintetizada y secretada por la glándula pineal, actúa como un sincronizador estacional de ritmos anuales endógenos.

La concentración plasmática aumenta durante el período de oscuridad y su pico máximo o acrofase es a las 2:00 a.m.

Como sustancia cronobiótica, la melatonina administrada en forma oral, tiene tanto un efecto sincronizador del oscilador circadiano como un efecto promotor del sueño, en consecuencia es de utilidad en trastornos circadianos del sueño, como el síndrome de fase retardada del sueño, el jet-lag, trastornos del trabajo en turnos, el insomnio en la edad avanzada y las alteraciones periódicas del sueño, como las que se observan en ciertos tipos de ceguera.

Otra aplicación de importancia para la melatonina es en los trastornos del sueño presentes en la enfermedad de Alzheimer, atribuidos a la severa alteración de los NSQ en estos pacientes.

En distintos estudios se ha verificado su eficacia tanto para mejorar el cuadro de disrupción cronobiológica como para aminorar el deterioro cognitivo.

La dosis farmacológica habitual es de 2 a 3 mg en la noche.

Interacciones farmacológicas que pueden ser significativas con los betabloqueantes y benzodiazepinas, ya que suprimen la secreción endógena de melatonina. Los hipnóticos pueden potenciar los efectos sedativos. El consumo de tabaco y la carbamazepina puede disminuir su biodisponibilidad.

- **Cronobióticos para el insomnio**

Ramelteon

Es el primer agonista del receptor de melatonina aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento del insomnio caracterizado por dificultades para iniciar el sueño. Es un cronobiótico e hipnótico, se ha demostrado que promueve el inicio y

el mantenimiento del sueño. Estudios indicaron que carecía de potencial de abuso y tenía un riesgo mínimo de producir dependencia o efectos adversos sobre el rendimiento cognitivo o psicomotor.

En la actualidad, el medicamento debe prescribirse con precaución sólo para tratamientos a corto plazo.

- **Cronobióticos para la depresión**

Agomelatina

Es agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2, por lo cual modularía la actividad melatoninérgica a nivel del núcleo supraquiasmático (NSQ) resincronizando la función circadiana normal. Se ha descrito una actividad antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, que estimula la dopamina y noradrenalina a nivel del córtex prefrontal, siendo una hipótesis plausible del mecanismo de acción antidepresivo, induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

Se utiliza en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor.

Se administra por vía oral a una dosis de 25 a 50 mg en la noche.

ANMAT establece el monitoreo en forma periódica de la función hepática de los pacientes tratados con Agomelatina.

Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y precauciones en su uso con pacientes diagnosticados de trastorno bipolar I.

Se necesita mayor evidencia de la modulación circadiana a largo plazo principalmente con las sustancias cronobióticas, para establecer su relación riesgo-beneficio y su relevancia clínica.

D. CRONOTERAPIA Y ASMA

El asma bronquial se caracteriza por inflamación crónica de las vías respiratorias y limitación reversible del flujo de aire.

La génesis de las crisis nocturnas de asma bronquial, estaría vinculada a la existencia de ritmos diarios en la función del sistema nervioso autónomo y del sistema endocrino, que se exteriorizan en cambios en el diámetro bronquial, en la secreción de cortisol, catecolaminas y en la respuesta bronquial a estas hormonas. Además, se observa que el flujo respiratorio presenta una función óptima en horas de la tarde y desmejora por la mañana, esto se debe tener en cuenta para pruebas diagnósticas.

En la administración de corticosteroides para el tratamiento del asma, se comprobó que la dosis única matinal inhibía en menor medida la función suprarrenal comparando con la misma dosis fraccionada en 3 o 4 tomas a lo largo del día, esto se debe a que a primera hora de la mañana los corticoides endógenos están aumentados y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal es más insensible.

En el uso de corticosteroides inhalados, se ha demostrado que administrados por la tarde provocan una menor presencia de células inflamatorias en las vías respiratorias durante la noche, produciéndose una mejora en los síntomas del asma nocturna. Se pueden administrar divididos en tres dosis diarias, siendo la mayor en horas de la tarde. (Sociedade Brasileira de Pediatría, 2003).

E. CRONOTERAPIA Y DIABETES

El ritmo circadiano y ultradiano de la glucemia hace que la administración de insulina deba sincronizarse con las horas de actividad y reposo, siendo menor la necesidad por la noche y mayor por la mañana. Esto puede deberse a que el ritmo circadiano y el ciclo sueño-vigilia son factores que afectan la tolerancia a la glucosa y las tasas de secreción de la insulina (Martínez-Carpio et al., 2004).

F. CRONOTERAPIA Y SISTEMA DIGESTIVO

La gastritis y la úlcera péptica se relacionan con el pico de secreción de ácido gástrico, máxima a primera hora de la mañana y mínima por la noche. También se observa que las recidivas ulcerosas son más frecuentes en primavera (ritmo cronopatológico circanual).

Inhibidor de la Bomba de Protones, omeprazol, debe ingerirse antes de las comidas, preferiblemente por la mañana.

https://www.sefh.es/revistas/vol21/n5/243_256.PDF

El incumplimiento de esta pauta podría ser causa de ERGE (Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico) refractario al tratamiento. (CEVIME: Centro Vasco de Información de Medicamentos. Boletín INFAC).

- **Sistemas cronoterapéuticos de liberación de fármacos: “Chrono-Drug Delivery System” (ChrDDS) o sistemas cronotrópicos.**

Administran el fármaco en el momento adecuado, en el lugar de acción adecuado y en la cantidad adecuada, lo que proporciona más beneficios que las dosis convencionales y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Estos sistemas son beneficiosos para fármacos con

comportamiento cronofarmacológico.

Se desarrollaron para:

- a) dar tratamientos específicos a enfermedades en las cuales los ritmos circadianos influyen considerablemente en su patología, por ej. el asma, donde se pueden presentar cuadros agudos después de la media noche o en las mañanas.
- b) evitar la degradación del fármaco en el tracto gastrointestinal cuando éste es liberado.
- c) la liberación programada de hormonas, debido a que la liberación constante de hormonas exógenas puede afectar el mecanismo natural de secreción glandular de la hormona homóloga en nuestro organismo, como es el caso de la cortisona, secretada con ritmicidad circadiana por las glándulas suprarrenales, las cuales pueden inhibirse irreversiblemente por la administración continua de medicamentos desinflamatorios esteroides.
- d) para controlar la liberación de fármacos que deben ser metabolizados antes de alcanzar el lugar específico de acción dentro del organismo (Nagar et al., 2010)

1. Sistemas de liberación controlada por tiempo; los productos son integrados por dos elementos, uno de liberación inmediata y otro de efecto liberador retardado. En estos productos el fármaco generalmente está inmerso en agentes con solubilidad dependiente de las características fisicoquímicas del medio.

2. Sistemas de liberación inducida por estímulos; generalmente son compuestos susceptibles a las condiciones del medio donde se encuentran, modificando su estructura y permitiendo así la liberación del fármaco. Pueden responder a los cambios de temperatura o a los cambios químicos. Los primeros pueden ser activados por la temperatura corporal que varía de manera natural a lo largo del día, las temperaturas más bajas se presentan durante la mañana temprano; también podrían ser estimulados por los cambios de temperatura inducidos durante los procesos febriles de enfermedades infecciosas.

Los sistemas que responden a estímulos químicos generalmente pueden ser activados por cambios en el pH del medio o por sustancias liberadas durante los procesos inflamatorios, incluso por los niveles de anticuerpos circulantes en la sangre.

Un ejemplo de este sistema son los dispositivos diseñados para la liberación controlada de insulina en el organismo, en pacientes con diabetes mellitus tipo I y II. Estos dispositivos reaccionan cuando las concentraciones de glucosa en sangre aumentan y son convertidas en ácido glucónico por la enzima glucosa-oxidasa, alterando el pH de la sangre. Una ligera disminución del pH sanguíneo modifica la estructura del sistema permitiendo la liberación de insulina.

3. Sistemas de liberación dependiente de estímulos externos. Los estímulos generalmente son campos magnéticos, ultrasónicos, eléctricos o irradiaciones, y cuando estas señales alcanzan el dispositivo lo accionan permitiendo la salida del medicamento hasta que el estímulo es eliminado.

Ej.: El clorhidrato de verapamil (COER-24) se ha convertido en el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA para la hipertensión arterial. Este diseño permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación por 4 a 6 horas, proporcionando así mayores concentraciones de la droga en sangre durante las primeras horas de la mañana, momento del día que se incrementan los niveles de presión arterial.

Otros sistemas de cronoliberación son: CONTIN®, OROS®, CODAS®, CEFORM®, TIMERx®, GEOCLOCK,® ,desarrollándose probablemente en el futuro nuevas tecnologías aplicando la nanomedicina.

***“La cronobiología da una dimensión temporal a la medicina.
Al ¿CUÁL, QUÉ Y CÓMO? se agrega el ¿CUÁNDO?”.
Cronobiólogo Michael Smolensky.***

BIBLIOGRAFÍA

1. Tresguerres, J. A. F. (Director). (2005). Fisiología humana (3a ed.). McGraw Hill-Interamericana de España.
2. Carpio, P.A., & Vilardell, A.C. (2004). Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Medicina Clinica*, 123, 230-235.
3. Caba, Mario et al. "Ritmos circadianos. De la célula al ser humano." (2015).
4. Tamosiunas, G., & Toledo, M. (2010). La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica *Chronopharmacology: a new variable that could account for the variability of the therapeutic response*.
5. Núñez, M.T. (2013). Cronoterapia y psiquiatría: aspectos a considerar en la clínica.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-CIMA (Centro de Información de Medicamentos de AEMPS)

SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)