

Cronofarmacología

En condiciones fisiológicas, casi todos los procesos biológicos varían rítmicamente a lo largo del tiempo, alternándose periodos de máxima actividad con periodos de actividad escasa o nula. Estas fluctuaciones periódicas de las funciones biológicas constituyen los *ritmos biológicos* y la disciplina que los estudia se denomina **cronobiología**.

Los ritmos biológicos más estudiados y de mayor importancia en biomedicina son los **ritmos circadianos**, es decir, aquellos que se repiten en intervalos regulares de aproximadamente 24 horas. También existen ritmos con un periodo inferior a 24 horas, denominados **ultradianos**, y otros con un periodo mayor, llamados **infradianos**; hablamos así de ciclos de 7 días (circaseptanos), mensuales (circamensuales) o anuales (circanuales). También hay ritmos circamareales y circalunares.

El "reloj principal" que controla los ritmos circadianos del organismo es el núcleo supraquiasmático (NSQ) que sincroniza los relojes biológicos en los tejidos periféricos del cuerpo, principalmente a través del sistema nervioso autónomo, la glándula pineal (que libera melatonina) y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Un **reloj circadiano** es un mecanismo de temporización transcripcional que está presente en todas las células de los mamíferos y que implica la interacción de diversos mecanismos de retroalimentación positiva y negativa que regulan la transcripción rítmica de los "genes reloj". Los mecanismos de retroalimentación positiva están controlados por los genes *Clock* y *Bmal1* y los negativos, por los genes *Per* y *Cry*.

La incidencia e intensidad de los síntomas de algunas enfermedades siguen un patrón circadiano,

aumentando en un determinado momento del día. Un buen ejemplo de ellos son las **enfermedades cardiovasculares**:

- Las cifras de **presión arterial** (PA) sistólica/diastólica presentan variaciones características a lo largo del día, observándose dos picos diurnos (9:00 a.m. y 6:00 p.m.) separados por una pequeña caída al comienzo de la tarde y una reducción más pronunciada por la noche.
- En las arterias coronarias de los pacientes con angina crónica estable que presentan lesiones arterioscleróticas se observa que el **tono vascular** aumenta por la mañana (6.00-12.00 a.m.) y disminuye por la tarde (8.00 p.m.). Ello se acompaña de una mayor respuesta a agentes vasoconstrictores y/o a vasodilatadores por la mañana que por la tarde.
- En casos de **isquemia miocárdica**, el comienzo de los síntomas, la duración de los episodios isquémicos y la incidencia de infarto de miocardio transmural muestran un ritmo circadiano, siendo máxima su incidencia entre las 6:00-12:00 a.m., con un segundo pico, de menor magnitud, entre las 5:00-9:00 p.m. Su incidencia disminuye durante el sueño.
- Las **arritmias auriculares** presentan una mayor incidencia durante el día. La excepción es la **fibrilación auricular paroxística**, que presenta un doble pico durante el día y un marcado descenso durante la noche. La incidencia de **extrasístoles, taquicardia y/o fibrilación ventricular** alcanza un primer pico por la mañana y otro al final de la tarde; la menor incidencia de **arritmias ventriculares** tiene lugar durante las horas de sueño. Tam-

bién existe un ritmo circadiano en la aparición de la **muerte súbita cardíaca**, que aumenta un 29% entre las 7:00 y 12:00 a.m., mientras que la incidencia más baja tiene lugar durante el periodo de sueño.

- La incidencia de **accidentes cerebrovasculares** es más frecuente entre las 8:00 y las 12:00 a.m. Sin embargo, los ictus trombótico y lacunar aparecen con mayor frecuencia durante el sueño. El riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales es mayor por la mañana y menor a mediodía y por la noche.
- Las **enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares** presentan también un ritmo semanal (siendo mínima su incidencia los domingos y máxima los lunes) y un ritmo estacional, siendo la incidencia máxima en los meses invernales (diciembre-marzo) y mínima durante el verano (junio-septiembre). La **presión arterial** alcanza valores más elevados en invierno que en verano. Igualmente, los **eventos coronarios** se correlacionan de forma inversa con la temperatura corporal.

La **cronofarmacología** tiene como objetivo incorporar el conocimiento de los ritmos circadianos a la terapéutica clínica diaria y conocer cómo varían la eficacia y la seguridad de los fármacos, según la hora del día en que se administran.

CRONOFARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR

La mayoría de los eventos cardiovasculares siguen un ritmo circadiano y presentan una mayor

incidencia en las horas que preceden y siguen al despertar.

- En pacientes *dippers*, se recomienda administrar **fármacos antihipertensivos** con una dosis diaria y a primeras horas de la mañana. Sin embargo, en pacientes tratados con dos o más fármacos antihipertensivos, es preferible administrar, al menos uno de ellos, por la tarde o antes de acostarse para asegurar un control adecuado de la presión arterial (PA) durante el sueño y en las primeras horas de la mañana. Esta práctica es obligatoria en pacientes hipertensos *no-dippers*.
- Los **bloqueantes beta-adrenérgicos** reducen el aumento de la PA, frecuencia cardíaca y demandas miocárdicas de O₂, la incidencia de angina de pecho, infarto de miocardio no fatal, taquiarritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, que aparecen en las primeras horas de la mañana (6:00-12:00 a.m.).
- El ácido acetilsalicílico produce menos irritación de la mucosa gástrica cuando se administra por la noche; ello permite, además, prevenir el aumento de agregación plaquetaria y los cuadros de oclusión coronaria e infarto de miocardio que aparecen a primeras horas de la mañana. La eficacia de la infusión intravenosa de **heparina no fraccionada** es máxima durante el descanso nocturno y mínima a las 8:00 a.m.
- La perfusión coronaria producida por el **activador tisular del plasminógeno** (t-PA) es más marcada cuando se administra entre las 6:00-12:00 p.m. que cuando se administra entre las 6:00-12:00 a.m.
- Para proteger al paciente de episodios isquémicos matutinos, se recomienda administrar una formulación de liberación retardada de **beta-bloqueantes** o **calcioantagonistas** por la tarde-noche y colocar los

parches de nitratos al despertar que es cuando es mayor su capacidad para suprimir los cuadros de vasoespasma coronario.

- La eficacia de los **diuréticos** es mayor por la mañana.
- Las **estatinas** deben administrarse por la tarde, a fin de producir la máxima reducción en los niveles circulantes de LDL-colesterol puesto que la síntesis hepática de colesterol y la expresión de los receptores para las LDL alcanzan valores máximos entre las 10:00 p.m. y las 2:00 a.m.
- La **digoxina** debe administrarse por la mañana.

CRONOFARMACOLOGÍA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

- Los **antihistamínicos anti-H₂** deben administrarse con la cena, cuando la secreción ácida está aumentando.
- Los **inhibidores de la bomba de protones** producen una inhibición irreversible que se prolonga durante más de 24 horas, por lo que pueden administrarse a cualquier hora del día.

CRONOFARMACOLOGÍA DE LA RINITIS Y DE MANIFESTACIONES ALÉRGICAS CUTÁNEAS

- La reducción de la rinorrea y de la congestión nasal producida por los **antihistamínicos H₁** es máxima cuando se administran por la tarde-noche.
- Los **glucocorticoides intranasales** se administran por la mañana.
- **Montelukast** y **zafirlukast** mejoran los síntomas y reducen la eosinofilia de forma más clara cuando se administran por la noche.

CRONOFARMACOLOGÍA DE LOS PROCESOS REUMÁTICOS

- Los síntomas de la artritis reumatoide empeoran por la mañana, con el inicio de la actividad diaria. Los **fármacos antirreumáticos** deben administrarse 4-8 horas antes del momento en el que la sensibilidad dolorosa es máxima. Sin embargo, algunas reacciones adversas de los **AINE** son más frecuentes si se administran por la mañana, por lo que lo ideal es administrar formulaciones de acción prolongada para administrar la tarde-noche anterior.

CRONOFARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

- Los cambios circadianos en la actividad de la monoaminoxidasa A y en los niveles cerebrales de serotonina repercuten en la efectividad de los fármacos que modulan el tono serotoninérgico (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos y antieméticos).
- La acción del **haloperidol** es mayor cuando se administra a última hora de la tarde.
- La **clomipramina** presenta una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos cuando se administra a mediodía.
- El grado de ebriedad que produce el **alcohol** es mayor cuando se toma a las 11:00 a.m.
- La intensidad y duración de la acción anestésica de la **lidocaína** es máxima si se administra a las 3:00 p.m.
- En ratones, el efecto de la **morfina** es máximo cuando se administra por la noche y el del **fentanilo**, cuando se administra durante el día.

CRONOFARMACOLOGÍA DEL ASMA

- Los **fármacos antiasmáticos** deben administrarse teniendo presente que los episodios asmáticos presentan un patrón circadiano. La **teofilina** debe administrarse en una dosis única de una formulación retardada por la tarde para tratar el asma nocturno. Los **agonistas beta₂-adrenérgicos**, los **anticolinérgicos**, los **corticoides** y los **antagonistas del receptor CysLT1** son más eficaces administrados por la tarde.

CRONOFARMACOLOGÍA HORMONAL

- La secreción hormonal sigue un ciclo circadiano. La administración de **glucocorticoides** con fines antiinflamatorios o inmunosupresores debe realizarse por la mañana en pacientes reumáticos. Si se administran en dos tomas, la mayor debe darse por la mañana (7:00-11:00 a.m.) y la menor, por la tarde.
- La **hormona liberadora de gonadotropinas hipotalámica (GnRH)** se libera de forma intermitente o pulsátil. Para inducir la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipotalámico, se administra GnRH de forma pulsátil. Por el contrario su administración continua desensibiliza sus receptores y suprime la liberación de gonadotropinas.

CRONOFARMACOLOGÍA ANTICANCEROSA

- Estudios epidemiológicos recientes sugieren que los trastornos del ritmo circadiano constituyen un factor de riesgo

para el desarrollo del cáncer. Se ha observado, además, que en los tejidos tumorales los ritmos circadianos son distintos de los tejidos normales.

- El análisis de la expresión génica en biopsias de diversos tipos de cáncer humanos ha permitido demostrar una disminución en la expresión de los genes reloj, en particular de los genes *Per1-3*. Los genes *Per1* y *Per2* también actúan como genes supresores de tumores.
- Los ritmos de mitosis varían en los distintos tejidos. Esto hace pensar que los agentes antitumorales podrían aplicarse con mayor eficacia, idealmente, cuando la división celular está en su punto más bajo en las células de la médula ósea y de la mucosa digestiva para evitar el daño a los tejidos sanos.
- La respuesta inmunitaria varía a lo largo del día, alcanzando los niveles máximos de linfocitos T-CD4⁺ o *helper* a las 4:00 a.m. Este hallazgo sugiere que, en determinadas ocasiones, los fármacos inmunosupresores deberían administrarse por la tarde-noche, para conseguir una inmunodepresión adecuada.

La **cronofarmacocinética** estudia las variaciones rítmicas en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos en función del momento del ciclo biológico en el que se administran y cómo dichos cambios pueden modificar las concentraciones de fármaco libre en su lugar de acción y, como consecuencia, su seguridad y eficacia.

VARIACIONES EN LA ABSORCIÓN

- La absorción de los fármacos es más lenta (y su $T_{máx}$ se prolonga) cuando se administran a última hora de la tarde, aun-

que ello no implica cambios en su biodisponibilidad o en el AUC de sus niveles plasmáticos.

- Los fármacos lipofílicos se absorben mejor y más rápido, de tal forma que las $C_{máx}$ son mayores, la $T_{máx}$ más corta y la biodisponibilidad un 40% mayor cuando se administran por la mañana. Por el contrario, la absorción disminuye y/o el efecto de primer paso aumenta por la tarde (7:00 p.m.). Estas variaciones no se observan con fármacos hidrofílicos o cuando se administran en una formulación de liberación retardada.

VARIACIONES EN LA DISTRIBUCIÓN

- En el hombre, las concentraciones de proteínas plasmáticas alcanzan su nadir durante el descanso nocturno y su acrofase por la mañana. Estos cambios son mayores en ancianos.
- En el adulto joven, la unión a proteínas plasmáticas de algunos fármacos es máxima durante el día. Sin embargo, estas variaciones suelen tener una mínima repercusión clínica salvo en fármacos que se unen >90% a proteínas y presentan un pobre volumen de distribución.

VARIACIONES EN LA BIOTRANSFORMACIÓN

- En voluntarios sanos el flujo sanguíneo hepático es máximo a las 8:00 a.m., lo que podría explicar por qué las $C_{máx}$ son mayores y los $T_{máx}$ más cortos cuando los fármacos lipofílicos se administran por la mañana.
- En roedores, los procesos de hidrólisis, conjugación y oxida-

ción presentan un ritmo circadiano, que alcanza su máximo durante la fase de vigilia y su nadir durante el reposo.

- La actividad de las glucuroniltransferasas es mayor durante el periodo de actividad nocturna, mientras que la sulfoconjugación es máxima durante el periodo diurno de reposo.

VARIACIONES EN LA EXCRECIÓN

- El flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular, la reabsorción tubular y el pH urinario presentan una distribución circadiana, siendo sus valores más altos

durante el día en el humano y durante la noche en roedores.

- En voluntarios sanos, la velocidad de filtración glomerular es máxima a las 10:00 a.m., el flujo urinario a la 1:00 p.m. y la excreción urinaria de sodio a las 10:00 a.m.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	9:00-19:00 h., de lunes a viernes
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾ :		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:00 h., de lunes a viernes
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾ :		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:30-18:00 h / V: 9:00-14:00

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7.º - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	http://formacion.portalfarma.com

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Actualización en Farmacología y Farmacoterapia (Programa completo 2ª Edición)</i>	Cerrado	25/7/16	25/1/17
<i>Fundamentos del Medicamento (2º edición)</i>			
<i>Trastornos infecciosos y parasitarios</i>	Hasta 9/2016	10/2016	4/2017
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (2ª Edición)</i>	20/6/16 – 10/10/16	17/10/16	19/12/16
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación (3ª Edición)</i>	6/6/16 – 12/9/16	19/9/16	21/11/16

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA

Curso	Créditos asignados (*)
<i>Búsqueda de información en Bot PLUS 2.0 y Bot PLUS 2.0 App</i>	7
<i>Sistemas Personalizados de Dosificación</i>	3
<i>Farmacia Asistencial a Pacientes Anticoagulados</i>	Pendiente
<i>Fundamentos del Medicamento</i>	Pendiente
<i>Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos</i>	Pendiente

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.