



HOSPITAL  
SAN JUAN  
DE DIOS

SERVICIO DE FARMACIA

CENTRO DE INFORMACIÓN  
DE MEDICAMENTOS Y  
FARMACOTERAPÉUTICA



#### CONTENIDO :

Ritmo Biológico 2

Conceptos Básicos en Cronobiología 2

Ritmos / Reloj Biológico 3

Conceptos de Cronofarmacología 4

Algunos ejemplos aplicables 5

¿SABÍAS QUÉ...? 6

Referencias Bibliográficas 6

# Conceptos de CRONOFRMACOLOGÍA

VOL 5, NÚMERO 1, ENERO 2015

## Definición

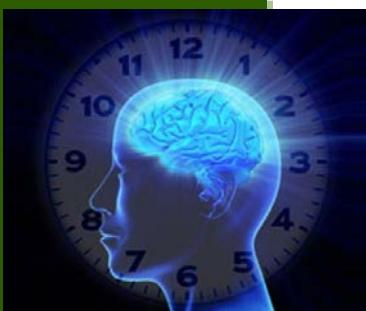
La cronofarmacología es la ciencia que examina, por una parte, la influencia del tiempo de administración de los medicamentos en la respuesta biológica de acuerdo con la estructura temporal del organismo, y, por otro, el efecto de la temporización de un fármaco sobre los ritmos bilógicos y la organización del tiempo biológico.

Es el estudio de la influencia del tiempo de administración de los medicamentos en los ritmos bilógicos, así como en los efectos deseados y no deseados.

Se basa en conceptos de la cronobiología, que estudia la interacción entre los procesos bilógicos (tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno) y los ritmos bilógicos.



## Ritmo Biológico



Es una variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones.

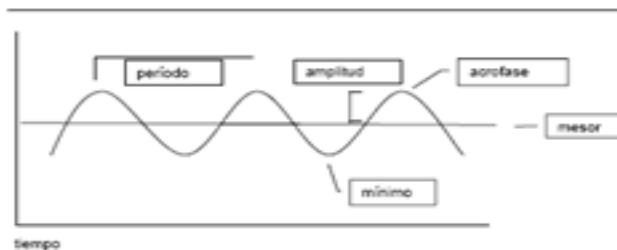
Todos los procesos biológicos, tienen un curso temporal cíclico,

con máximos y mínimos, pasando en forma gradual desde uno a otro estado.

Algunos ejemplo son el ciclo celular, las variaciones circadianas del tono autonómico, el ciclo sexual femenino, el ciclo sueño-vigilia, las variaciones hormo-

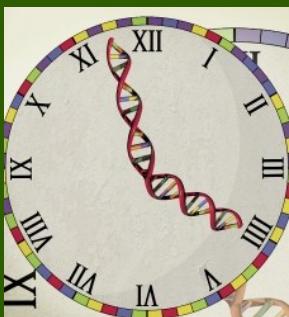
nales de cortisol, o de melatonina. Estos ciclos, en realidad, hacen que el organismo tenga momentos más vulnerables o más aptos, para llevar adelante determinadas acciones.

## Conceptos básicos en cronobiología



**Período:** es el espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos. El período permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia.

**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.



**Amplitud:** es la medida de la variabilidad total del período considerado. Es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor. Este parámetro permite cuantificar la magnitud del ritmo.

**Mesor:** es el valor medio de la función rítmica. Normalmente, es el punto medio entre los valles y picos de la curva coseno.

**Los estudios cronobiológicos** han determinado patrones de funcionamiento variable, de los parámetros bioquímicos, hormonales, fisiológicos y patológicos, donde el periodo del ritmo permite clasificarlos en:

**Ritmos ultradianos o de alta frecuencia** en los que el periodo del ritmo es menor a 20 h. Son ejemplos la actividad cardíaca y respiratoria que duran segundos o minutos. La secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas.

**Ritmos infradianos o de baja frecuencia** donde el periodo es mayor a 28 h. Entre ellos, los ritmos circaseptanos (alrededor de 7 días) como la rutina laboral; los ritmos circamensuales (de alrededor 30 días) como la menstruación, los ritmos circanuales o estacionales.

**Ritmos circadianos** en los que el período oscila entre 20 y 28 h. Un ejemplo típico es el Ritmo sueño-vigilia. Se hace énfasis en estos ritmos (circadianos) ya que muchas variables fisiológicas y fisiopatológicas oscilan en este patrón temporal.



*Cuando el ritmo biológico no está sincronizado, se expresa el ritmo endógeno del organismo que se conoce como ritmo en curso libre o "free running".*

Al considerar al organismo como un sistema abierto, el concepto de homeostasis debería tener en cuenta las variaciones temporales que induce el medio ambiente. La relación entre medio ambiente y organismo está dada por la sincronización y los ritmos biológicos son un componente adaptativo a nuestro medio ambiente.

El sistema circadiano en mamíferos se caracteriza por: un núcleo central (reloj biológico), vías de conexión (afferentes y eferentes) y efectores subsidiarios al núcleo central (osciladores periféricos).

El **reloj biológico** es una estructura orgánica que permite estimar el tiempo, ajustarla al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo. En los mamíferos el principal reloj biológico es el Núcleo Supraquiasmático del hipotálamo.

El organismo posee un reloj biológico que articula (interactúa) hacia el medio ambiente con los sincronizadores (o "zeitgeber") que le informan sobre las condiciones externas.

**En farmacología clínica la variabilidad circadiana podría brindar nuevos márgenes de eficacia y seguridad, así como optimizar e individualizar la terapéutica, haciendo un uso más racional de los medicamentos.**

Los patrones endógenos de los rítmicos biológicos en las funciones bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas, modifican los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y son, también, fuente de variabilidad en la respuesta al efecto farmacológico.

La cronofarmacología le da una dimensión temporal a las ciencias de salud. Al ¿cuál? ¿qué? y ¿cómo? se agrega el ¿cuándo?, los síntomas son más molestos, el riesgo de acontecimientos mórbidos y mortales es mayor, las pruebas diagnósticas deben realizarse y optimizar el tiempo en los tratamientos.





**Si en la naturaleza todo es rítmico, por qué no prestar atención, y proponer la utilización de un modo farmacológico más acorde con una naturaleza rítmica y no estacionaria?**

De la cronofarmacología se destacan algunos conceptos:

### Cronofarmacocinética

Tiene en cuenta la variación temporal de parámetros farmacocinéticos: vida media, tiempo en que se alcanza la concentración máxima y área bajo la curva. Esto se debe a que la variación rítmica en la secreción gastrointestinal, flujo sanguíneo hepático y regional así como la filtración glomerular, afectan la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos, por lo que no puede seguir considerándose uniformes a lo largo del día. La cronofarmacocinética adquiere un rol importante en las sustancias que tienen estrecho rango terapéutico y gran variabilidad intraindividual como digoxina, carbamazepina, teofilina, litio y ácido valproico.



### Cronoestesia

La farmacodinamia focaliza su estudio en la interacción fármaco-receptor y la cronoestesia estudia este fenómeno considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día. Cuando se analiza la variabilidad circadiana del sistema nervioso autónomo, se observa que la susceptibilidad al antagonismo beta adrenérgico es mayor en la mañana, donde predomina el tono simpático.

### Cronoergia

Toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y crono-farmacocinéticas. Permite que el sistema sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes.

### Cronotoxicidad

Estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos. Es importante, cuando se utilizan fármacos muy tóxicos como los agentes antitumorales, optimizar la efectividad de la droga minimizando su toxicidad. Se han realizado estudios con diferentes citostáticos modificando el patrón de administración.

### Cronoterapia

El principio general de la cronoterapia es la optimización de los tratamientos. se refiere al tratamiento de un paciente de acuerdo con el reloj biológico diario, mensual , estacional o anual del mismo, con el fin de maximizar los beneficios para la salud y minimizar los efectos adversos.

Muchos fármacos todavía se administran sin tener en cuenta la hora del día. Para aumentar el beneficio terapéutico y reducir los efectos secundarios de los productos farmacéuticos, la FDA ha sugerido una serie de parámetros adicionales a tomar en cuenta, tales como:

1. Tiempo de administración de los medicamentos.
2. Hábitos y patrones normales de sueño del paciente.
3. Factores biológicos que están relacionados con el tiempo, al igual que los trastornos estacionales.



## Algunos ejemplos aplicables...

Las catecolaminas en sangre tienen su acrofase entre las 5 y 7 AM, la viscosidad de la sangre así como la agregabilidad plaquetaria son mayores en la mañana. La hormona del crecimiento y la melatonina predominan en la noche.

A nivel hepático se han demostrado variaciones circadianas significativas de los citocromos P450 y N-acetiltransferasa, que actúan en la fase I y II del metabolismo de los fármacos, lo que puede aumentar o disminuir el efecto de “primer paso”, según el momento del día de la administración del medicamento.

La respuesta del organismo a la administración de corticoides es mejor en la mañana, por sus características cronofarmacocinéticas (una mejor absorción matinal) y cronoestésicas (mayor síntesis y mayor secreción matinal del cortisol).

La digoxina presenta una  $T_{max}$  significativamente menor cuando se administra el mismo preparado en la mañana que por la noche.

Se observaron diferentes concentraciones de carbamazepina en plasma y saliva cuando se administra en voluntarios sanos en la mañana vs la noche.

Se observó que la susceptibilidad al antagonismo beta adrenérgico es mayor en la mañana, donde predomina el tono simpático.

Algunas pautas cronofarmacológicas en humanos, demostraron un mejor perfil de seguridad de cisplatino al final del día.

La teofilina administrada en la noche tiene mejor perfil de eficacia y seguridad que en otro momento del día.

## ¿SABÍAS QUÉ...?

Hoy en día, se han diseñado sistemas de liberación cronofarmacológicos (“Chrono-Drug Delivery System”-Chrono-DDS). Para la hipertensión arterial, el clorhidrato del verapamil (COER-24) se ha convertido en el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA. Este diseño permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación por 4 a 6 horas. Esto proporciona 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.

### Alertas de Farmacovigilancia

### MICOFENOLATO MOFETILO Y SÓDICO:

#### RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA:



El micofenolato (mofetilo y sódico) administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo y sódico) que desarrollen infecciones recurrentes. En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

### INTERFERON BETA

Se ha asociado el uso de medicamentos que contienen interferón beta con la aparición de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) en pacientes con esclerosis múltiple. La aparición puede darse transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento. Por lo anterior en Centro Nacional de Farmacovigilancia ha solicitado actualizar la información básica para prescribir de los medicamentos que contienen interferón beta en sus formulaciones y que se encuentran registrados en el país.

Elaborado por: Dr. Luis Diego Morera Espinoza, Interno Farmacia UCR, 2015. diegol821@hotmail.com

Revisado por: Dra. Wendy Montoya Vargas, Farmacéutica, Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica, HSJD

En caso de consultas comunicarse con Servicio de Farmacia del Hospital San Juan de Dios al teléfono 2547-8324 o al correo: farmacovigilanciahsjd@gmail.com

### Referencias Bibliográficas

Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Interna* 2010; 32 (4):65-69.

Wang P, Fengmei A, Xingjun Z, Jiao L, Bin Z, Liang L, et al. Chronopharmacology and Mechanism of Antitumor Effect of Erlotinib in Lewis Tumor-Bearing Mice. *PLOS ONE*, 2014; 9(7).

Campos A, Moreno L, Mendoza N. Cronicofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. *Rev Fac Med UNAM*. 2008; 51(2): 71-74.

Lemmer B. DISCOVERIES OF RHYTHMS IN HUMAN BIOLOGICAL FUNCTIONS: A HISTORICAL REVIEW. *Chronobiology International*. 2009; 26(6):1019–1068.

Bruguerolle B. CLINICAL CHRONOPHARMACOLOGY IN THE ELDERLY. *Chronobiology International*. 2008; 25(1): 1–15.

Prakash D, Kumari S, Chetna D. Chronotherapeutics: A Hype or future of chronopharmacology. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013; 45(6): 545-54.

Micofenolato de mofetilo y sódico riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia. Notas informativas de medicamentos de uso humano. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es). Accesado el 03 de febrero del 2015.

Nueva Información de seguridad sobre interferones beta. Alerta 06-14 Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitarios, Centro Nacional de Farmacovigilancia, Ministerio de Salud de Costa Rica. Disponible en: [www.ministeriodesalud.go.cr](http://www.ministeriodesalud.go.cr). Accesado el 02-02-2015