

ARTÍCULO DE REVISIÓN
CRONOTERAPIAS DIRIGIDAS
A ENFERMEDADES CRÓNICAS

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CRONOTERAPIAS DIRIGIDAS A LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES CRÓNICAS EN MÉXICO

Oscar Samuel Ávila Rosales (1), Jesús Javier Espinosa Aguirre (1),
Rafael Camacho Carranza* (1)

1 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: rcamacho@iibiomedicas.unam.mx

RESUMEN

En México, el 80% de la población mayor a 50 años padece alguna enfermedad crónica. Múltiples reportes sugieren que la mayoría de las patologías presentan climax en periodos de 24 h en los que las manifestaciones clínicas son más severas. Lo anterior ha sido el punto de partida para la determinación de tiempos en la administración de los fármacos, denominada cronoterapia. En el presente trabajo revisamos el panorama actual de las cronoterapias para diferentes enfermedades crónicas.

PALABRAS

CLAVE:

Hipertensión arterial, artritis reumatoide, diabetes, cáncer, cronoterapia, homeostasis

ABSTRACT

In Mexico, 80% of the population over 50 suffers from some chronic disease. Multiple reports suggest that most pathologies present a climax in 24-h periods in which the clinical manifestations are more severe. This has been the starting point for determining times for the administration of drugs, which is called chronotherapy. This paper reviews the current panorama of chronotherapies for different chronic diseases.

KEYWORDS:

Arterial hypertension, rheumatoid arthritis, diabetes, cancer, chronotherapy, homeostasis

Introducción

La mayoría de los organismos presenta adaptaciones a los ciclos de luz y oscuridad que se manifiestan en una amplia variedad de procesos fisiológicos y conductuales en periodos de 24 h aproximadamente y que son denominados ritmos circadianos (1). Los periodos de alimentación, ciclos de sueño/vigilia, niveles

hormonales, y temperatura corporal son algunos reflejos de dicha función (2).

Múltiples reportes asocian las fluctuaciones en las manifestaciones clínicas de diferentes patologías a ciertos momentos del día (3). Este marco teórico ha sido el punto de inicio para el diseño de estrategias terapéuticas basadas en los puntos de mayor intensidad de las manifestacio-

nes clínicas en conjunto con los tiempos de mayor efectividad terapéutica (4). Las terapias dirigidas a las patologías crónicas son de especial interés ya que éstas requieren tratamiento constante desde su detección (5).

Actualmente en México, aproximadamente el 60% de hombres y 84 % de mujeres mayores a 50 años reportan padecer hipertensión, diabetes mellitus o artritis reumatoide (6). Por otra parte, el cáncer de mama, que representa el 37% de morbilidad en mujeres, requiere asistencia hospitalaria; mientras que, en hombres, el cáncer en órganos digestivos representa el 23%, con una tasa de mortalidad que se incrementa con la edad (7). Si bien ya se tienen estrategias de prevención y cuidados para estas enfermedades, múltiples reportes clínicos y experimentales sobre el uso de cronoterapias han demostrado que su empleo mejora la efectividad del tratamiento y por lo tanto, incrementa la calidad de vida de las personas que las padecen (8).

Por lo anterior, en este trabajo se revisan recientes consideraciones al concepto de homeostasis y su papel en la comprensión de las estrategias terapéuticas basadas en los ritmos circadianos; así como de la inclusión de éstas en el tratamiento para la hipertensión, artritis reumatoide, diabetes mellitus, y cáncer.

Estructura del ritmo circadiano

En mamíferos, el principal marcapaso del ritmo circadiano es el núcleo supraquiasmático (NSQ), el cual modula la homeostasis del organismo en función de las condiciones ambientales, teniendo a la luz como el principal agente sincronizador. Ésta se percibe a través de la retina, generando un pulso nervioso que se traslada por el tracto retino-hipotalámico hasta llegar al NSQ, donde será interpretado y donde se promoverá el envío de señales neuronales y humorales hacia los órganos periféricos con el objetivo de mantener el ritmo de los eventos fisiológicos y conductuales (Fig. 1A) (9).

En las neuronas del NSQ se expresa una batería de genes cuya transcripción y traducción se realiza con una periodicidad aproximada de 24 h. Entre los genes clave que se activan están los que codifican para el heterodímero activador, formado por las proteínas CLOCK y BMAL1, cuyos blancos son los genes *CRY* y *PER*. El heterodímero CLOCK:BMAL1 es a su vez un represor para su propia transcripción. Otros genes, como *ROR α* y *Reverse-erba*, contribuyen en la regulación y precisión de la respuesta mediante la activación o represión de *Bmal1*. (Fig. 1B) (10).

La expresión de los genes clave del control del ciclo circadiano no se limita a las neuronas del

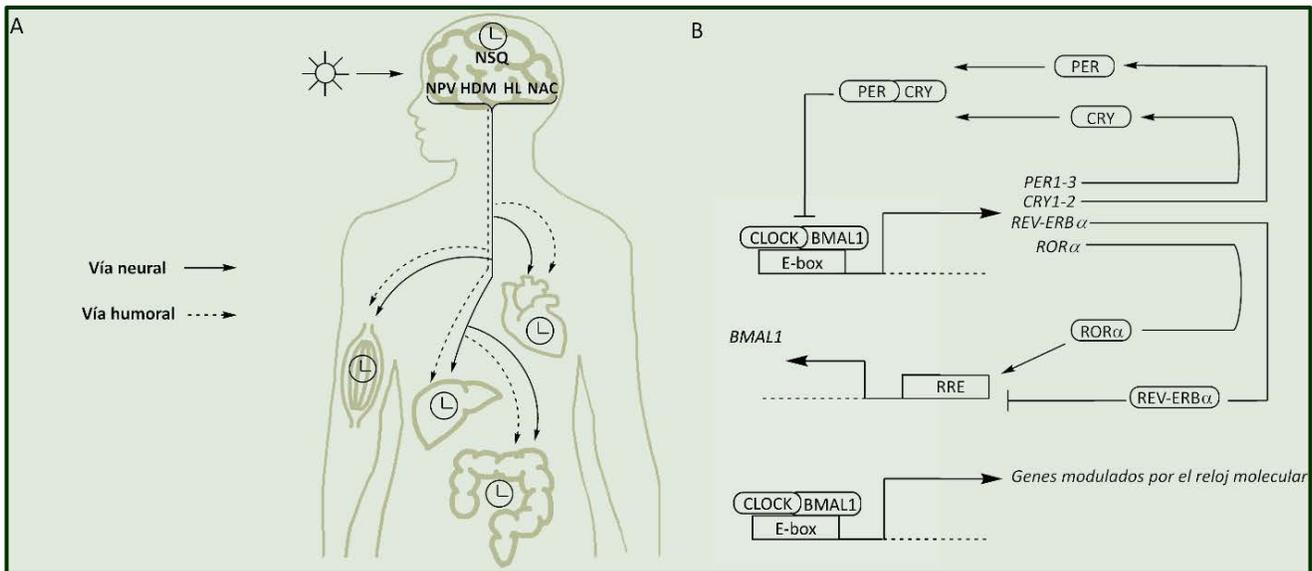


Figura 1. En A, esquema del efecto de la luz en los ritmos circadianos. La luz es percibida a través de la retina, cuyo estímulo viaja por el tracto retino-hipotalámico sincronizando el reloj del NSQ, el cual controla el ritmo de los tejidos periféricos y sus actividades fisiológicas por medio de vías humorales y neurales. **En B, Esquema de los componentes del reloj molecular.** El reloj molecular está formado por el heterodímero CLOCK:BMAL1, este reconoce las E-box presentes en el promotor de PER y CRY y promueve su transcripción. El heterodímero PER:CRY inhibe la actividad de CLOCK:BMAL1 y con ello disminuye su expresión. Adicionalmente, por esta vía es modulada la expresión de múltiples genes involucrados en la fisiología celular.

NSQ. Se ha observado que núcleos cerebrales y órganos como el hígado, páncreas e intestino también los expresan en forma rítmica y que sus ciclos persisten en ausencia de la influencia del NSQ por lo que son considerados como osciladores endógenos y periféricos. Acoplados a estos ciclos, se encuentran múltiples genes involucrados en funciones estructurales, de comunicación celular y aprovechamiento de nutrientes (Fig. 1B) (11).

Definición de homeostasis y cronofarmacología

En principio, la homeostasis se definía como la propiedad de un sistema en el cual las variables son reguladas para que las condiciones fisiológicas permanezcan estables o relativamente constantes. Actualmente, se considera que la homeostasis opera en periodos cortos de tiempo con el objetivo de mantener los parámetros fisiológicos dentro de un intervalo. La homeostasis opera a través de un sensor para los cambios del ambiente o propios del organismo, y un centro de integración, donde se procesa la información obtenida por los sensores, proyectando una señal hacia un efector que ajusta los parámetros fisiológicos (Fig. 2) (12). A la expresión de procesos regulatorios basados en un sistema de tiempo que modula los parámetros fisiológicos de forma periódica se le considera cronostasis; mientras que los ajustes de los parámetros fisiológicos basados en cambios de acuerdo con las necesida-

des del organismo o condiciones ambientales son denominados reostasis (13).

Por otra parte, la cronofarmacología tiene como objeto de estudio las variaciones de los efectos de los fármacos con respecto al ritmo circadiano; permitiendo predecir cambios en los efectos terapéuticos y/o toxicológicos, así como la tolerancia a los medicamentos (14, 15). La cronofarmacología incorpora conceptos como cronofarmacodinamia, que describe las diferencias rítmicas en la sensibilidad de un blanco biológico a un fármaco, así como cronofarmacocinética, en la cual se consideran las variaciones temporales involucradas en el proceso de absorción, distribución, metabolismo, y excreción del fármaco (15, 16).

La cronoterapia, entonces, se interesa en: 1) la modificación de los patrones de sueño/vigilia del paciente para aminorar las secuelas de la patología; y 2) considera el ritmo circadiano del paciente para incrementar la eficiencia terapéutica (Fig. 2) (16). Con respecto a este último punto, se han derivado múltiples estudios sobre la biodisponibilidad de fármacos, la incidencia en las manifestaciones clínicas de las patologías, y su correlación con las variaciones temporales de las enzimas involucradas en la biotransformación de los fármacos, con resultados muy alentadores; sin embargo, estos resultados aún no han repercutido en la aplicación de la cronoterapia de forma rutinaria en los pacientes. Una de las pri-

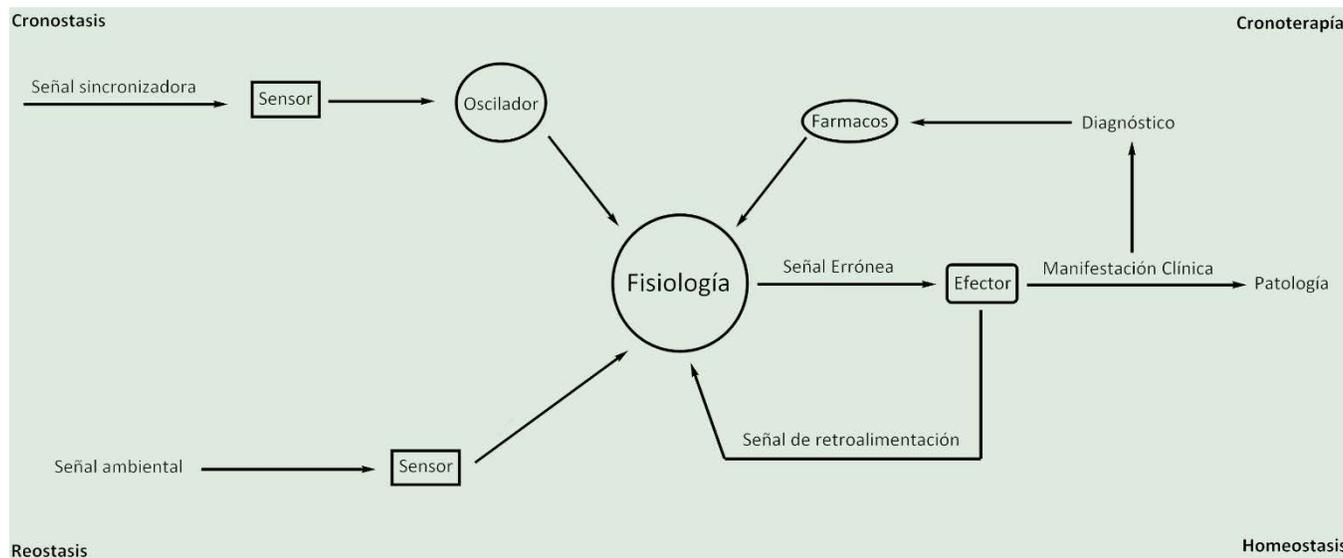


Figura 2. Modelo del control de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos. A través de la cronostasis se integran las señales ambientales rítmicas. Por la reostasis se ajusta la fisiología de acuerdo con las necesidades del organismo, así como de las condiciones ambientales. La homeostasis mantiene los parámetros fisiológicos dentro del intervalo necesario. La cronoterapia permite ajustar las condiciones fisiológicas por medio de la administración de fármacos en el tiempo adecuado, con el objetivo de reducir las manifestaciones clínicas.

meras aproximaciones a su generalización, es mediante las políticas de la agencia de alimentos y fármacos de Estados Unidos (FDA) que sugiere, en sus guías de medicación, horarios para la administración de varios fármacos, de los cuales se presentan ejemplos en la Tabla 1 (17).

Enzimas involucradas en la biotransformación de fármacos

En el humano, el proceso de biotransformación de los fármacos se da, principalmente, en el hígado, intestino, y riñones. A nivel celular, la incorporación del fármaco al interior de la célula se da mediante polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) o transportadores de cationes orgánicos (OCT). Una vez dentro de la

célula, el fármaco será oxidado, reducido, epoxidado o hidrolizado por los citocromos P450 (CYP), las monoamino oxidasas (MAO), la alcohol deshidrogenasa (ALDH), la aldehído deshidrogenasa (ADH), la NADPH: quinona reductasa (NQO), epóxido hidrolasa (EPH), la paraoxonasa (PON) o la carboxilesterasas (CES). Posteriormente, el fármaco será conjugado con moléculas de naturaleza endógena con alta solubilidad en agua por medio de enzimas como glutatión-S-transferasa (GST), UDP-glucuronil-transferasa (UGT), sulfo-transferasa (SULT) y N-acetil transferasa (NAT). La etapa final involucra la exocitosis, cuya movilización está mediada por las proteínas asociadas a resistencia de múltiples fármacos (MRP), la glicoproteína-P (P-gp), o la proteína de

Tabla 1. Fármacos con actual recomendación de horario de administración por la FDA.

Fármaco	Patología	Sugerencia de tiempo de administración
Ambifen	Insomnio	Antes de dormir
Atripla	Hepatitis-B	Antes de dormir, ya que provoca cansancio y mareo
Levermin	Diabetes tipo 1	Antes de dormir, o con la última comida
Nexium	Reflujo gastroesofageal	Antes de la primer comida posterior a un periodo de ayuno
Ritalin	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Se debe de administrar en la mañana ya que causa insomnio
Xarelto	Evento cardiovascular	En la última comida, para favorecer su absorción
Zocor	Hipertrigliceridemia	Para inhibir la biosíntesis de colesterol, en toma nocturna, cuando más se expresa su blanco, la HMG-CoA reductasa

extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE). Diversos estudios, realizados en modelo murino, sugieren que la mayoría de las proteínas involucradas en el metabolismo de los fármacos presentan variaciones temporales (Tabla 2), lo que permite agrupar las etapas de la biotransformación de los fármacos en determinados periodos del ciclo circadiano (18, 19).

Cronoterapia en el tratamiento de patologías crónicas

Hipertensión arterial. La presión arterial (PA) resulta de la fuerza que la sangre ejerce contra el muro de las arterias cuando el corazón bombea (presión sistólica), y de la presión que ejerce la sangre durante el estado de reposo del corazón (presión diastólica). Estas presiones dependen

de la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Fig. 3). La PA presenta un incremento fisiológico durante el periodo de actividad mientras que en el periodo de sueño disminuye. Cuando los valores se presentan por encima de los establecidos (aun en estados de reposo), se considera que hay hipertensión arterial (HTA). Múltiples trabajos sugieren que el incremento matutino de la PA (en presencia o ausencia de HTA) podría ser crucial en la ruptura o vulnerabilidad de los muros arteriales, y podría desencadenar eventos cardiovasculares como infarto al miocardio, embolia pulmonar o eventos cerebrovasculares. Por lo anterior, se ha recomendado la administración de hipotensores durante la mañana (20). Sin embargo, evidencia documentada indica que la regulación nocturna puede ser,

Tabla 2. Resumen de las proteínas involucradas en la incorporación, biotransformación, y excreción de fármacos.

Fase	Clasificación	Familia	Fase de mayor expresión	Parámetro evaluado	Modelo biológico
Captación	Transportadores de aniones orgánicos (OATP)	OATP1, OATP3, OATP5, OATP6 , OATP2, OATP4,	luminosa	mRNA	Ratón
	Transportadores de cationes orgánicos (OCT)	OCT1, OCT2, OCT3	luminosa	mRNA	Ratón
Biotransformación Fase 1	Citocromos P450 (CYP450)	CYP1, CYP2, CYP3, CYP4	Oscura	mRNA y proteína	Rata y ratón
	Alcohol deshidrogenasas (ALDH)	ALDH1, ALDH3, ALDH5, ALDH2, ALDH4, ALDH6	Oscura	mRNA	Rata
	NADP(H): Quinona oxidoreductasas (NQO)	NQO1	NR	NR	NR
	Epóxido hidrolasas (EPH)	EPHX1, EPHX2, EPHX3, EPHX4	NR	NR	NR
	Paraoxonas (PON)	PON1, PON2, PON3	Luminosa	mRNA	Ratón
	Carboxiesterasas (CES)	CES1, CES2, CES3, CES4, CES5	Oscura	mRNA	Ratón
Biotransformación Fase 2	UDP-glucuronosil-transferasas (UGT)	UGT1, UGT2, UGT3, UGT8	Luminosa	mRNA y proteína	Ratón
	Sulfotransferasas (SULT)	SULT1*, SULT2*, SULT4, SULT5~	Ambas	mRNA	Ratón
	Glutación S-Transferasas (GST)	GSTα, * GSTκ, GSTμ*, GSTω, GSTπ*, GSTθ~, GSTζ	Ambas	mRNA	Ratón
	N-acetiltransferasas (NAT)	NAT1, NAT2	Oscura	Proteína	Hámster
Excreción	Proteínas asociadas a resistencia de múltiples fármacos (MRP)	MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6, MRP7	Luminosa	mRNA	Ratón
	Resistencia de múltiples fármacos (MDR)	MDR1, MDR2, MDR3, MDR4, MDR5	Oscura	mRNA	Ratón

incluso, más eficaz en el control de la HTA, ya que la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) se comienza a incrementar durante la noche, por lo que al modular esta actividad se podría reducir el incremento matutino de la PA con la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares (21).

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como Enalapril, Lisinopril, Quinapril, Trandolapril, Zofenopril, así como los bloqueadores del receptor para angiotensina II, como Irbesartan, Olmesartan, Valsartan y Telmisartán, han demostrado que su administración antes de ir a dormir mejoró tanto la presión arterial nocturna como el patrón diurno. Si bien ambas estrategias terapéuticas presentan características farmacocinéticas diferentes, esto refuerza que el sistema renina-angiotensina-aldosterona son blancos para la administración de forma nocturna (21).

Por otra parte, estudios que evaluaron el efecto de los bloqueadores de los canales de calcio como Amlodipina, Cilnidipina, Nisoldipina, no presentan diferencia entre la administración nocturna o matutina (22). Sin embargo, los antagonistas de los α y β adrenoreceptores sí demostraron tener mejor funcionamiento cuando son administrados durante la mañana (23).

La mayoría de las personas hipertensas requiere un tratamiento combinado para mantener los niveles fisiológicos de la PA ya que estos dependen de diferentes factores (previamente mencionados), por lo que es común la implementación de medidas terapéuticas que involucran combinaciones de fármacos: Valsartan-Amlodipina, Amlodipina-Hidroclorotizina o Valsartan-Hidroclorotizina, que han demostrado ser más efectivas cuando son administradas durante la noche (24).

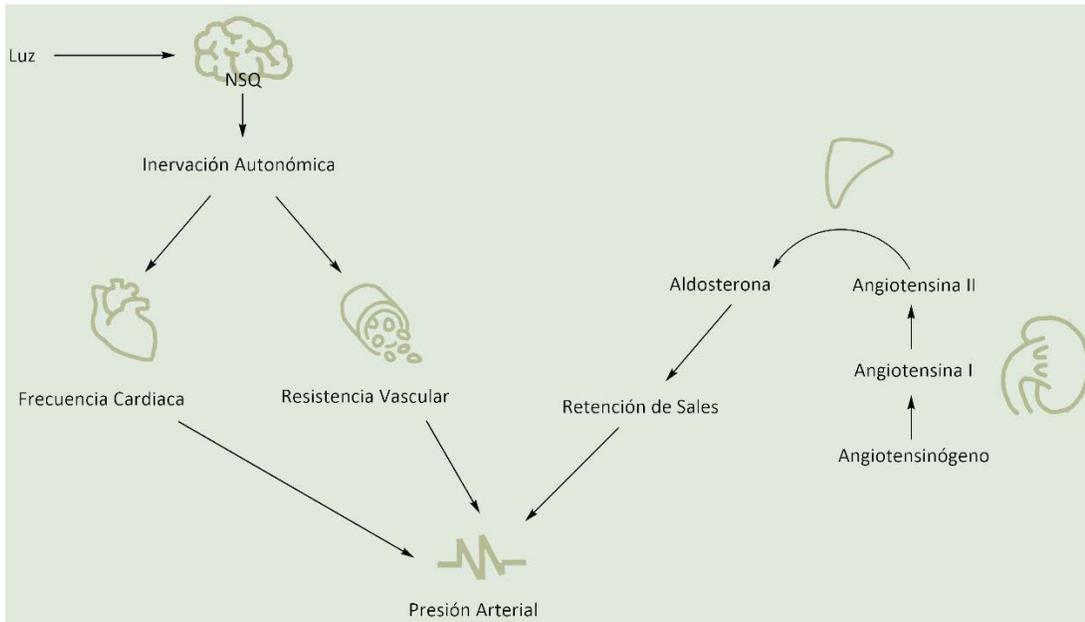


Figura 3. Efecto del sistema nervioso autónomo y su control sobre la presión arterial. La PA presenta un incremento fisiológico durante el periodo de actividad, mientras que en el periodo de sueño disminuye. El mantenimiento de estos patrones depende del bombeo cardíaco y de la resistencia vascular; la cual está influenciada por el sistema nervioso

autónomo, sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y la función endotelial.

Artritis reumatoide. La artritis reumatoide (AR), es una enfermedad crónica, autoinmune, que se caracteriza por el enrojecimiento, dolor, inflamación, y rigidez de las articulaciones de forma simétrica, con tendencia a la progresiva pérdida de función. De forma general, la artritis se puede clasificar en 2 subtipos de acuerdo con la presencia/ausencia de anticuerpos para proteínas citrulinadas. El proceso de citrulinización de las proteínas implica el cambio de la carga positiva de la arginina a una citrulina por medio de la enzima dependiente de calcio

arginina-deiminasa, la cual está presente en el 67% de los pacientes (25).

Si bien las manifestaciones clínicas pueden variar entre días, la rigidez y dolor de las articulaciones en las primeras horas de la mañana es frecuente, y están asociados con el incremento de actividad del sistema inmune en las primeras horas del día (Fig. 4) (26). El tratamiento actual para la AR se basa en la administración de glucocorticoides exógenos, como la prednisona. En 1964 se reportó un mayor efecto terapéutico con la administración nocturna (5 mg/día) de prednisona;

además de reducir el periodo de rigidez y el dolor de las articulaciones, la concentración de interleucina 6 (IL-6) circulante matutina también se redujo. La administración nocturna de la prednisona, derivó de la idea de prevenir el incremento nocturno de la IL-6. Recientemente, un estudio mostró el efecto de la prednisona asociada a un modificador de la liberación de la IL-6, lo que potenció la disminución de la severidad de los síntomas (27). Lo anterior es un ejemplo para el diseño de las formas de administración de fármacos.

Diabetes mellitus. La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultado de varias causas entre las cuales están los defectos en la secreción o función de la insulina, la cual está regulada de por el SCN (Fig. 5). Los síntomas derivados de la hiperglicemia a corto plazo son la poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y visión borrosa; mientras que a largo plazo se presentan complicaciones como retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica y autónoma. La DM es clasificada en tipo 1, la cual deriva de la destruc-

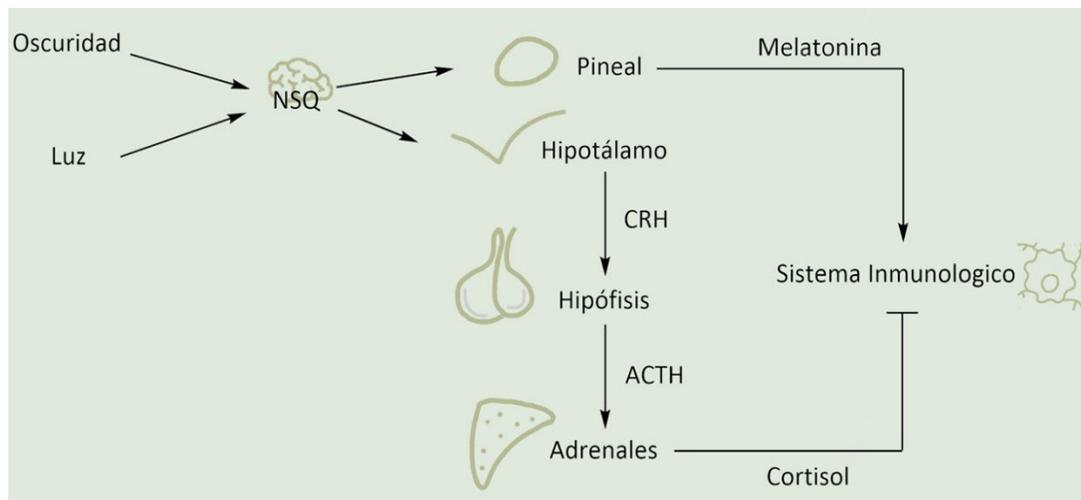


Figura 4. Esquema del control circadiano sobre el sistema inmunológico. El sistema inmune censa moléculas derivadas de patógenos, alimentos y xenobióticos, así como de patrones de moléculas endógenas asociadas a daño; promoviendo un proceso inflamatorio que es necesario para la

reparación del tejido y recuperar la homeostasis. El NSQ estimula al núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), promueve la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y favorece la liberación de los glucocorticoides por parte de las glándulas adrenales. Estos glucocorticoides son capaces de inhibir la síntesis de factores proinflamatorios mientras que promueven la expresión de mediadores antiinflamatorios.

ción de las células β -pancreáticas, lo que conduce a la absoluta deficiencia de insulina; y tipo 2, en la que se presenta una baja producción de insulina, resistencia a la insulina, o una mala movilidad del azúcar en la célula. Existen otros tipos de diabetes, los cuales son transitorios y se asocian a etapas particulares de la vida, como la diabetes asociada con la gestación (28).

El tratamiento para personas que padecen DM tipo 1 está basado en administraciones subcutáneas diarias de insulina; complementado con horarios de alimentación constante de acuerdo con los periodos de acción de la insulina administrada y acompañado de actividad física. El principal reto que presenta la DM tipo 1, es el pico de glucosa que se alcanza durante la mañana, por lo que el control nocturno de la glucosa ha demostrado ser un punto crítico para su tratamiento (29).

El tratamiento para la DM tipo 2 comienza con una dieta moderada, con restricción de calorías (200-500 calorías menos), una reducción en grasas

saturadas, manteniendo los niveles de proteína (10-20%), 35 g aproximadamente de fibra soluble e insoluble y complementado con actividad física. En caso de que la dieta y el ejercicio no permitan alcanzar los niveles aceptables de glicemia, se recurre a estrategias farmacológicas como glipizida, gluiburida, glimepirida, reparglinida, o netaglinida cuya función es estimular la secreción pancreática de insulina (30).

En estudios realizados en roedores con un modelo de diabetes tipo 2, a los que se les limitó el acceso al alimento durante el periodo de actividad, se observó una reducción en la resistencia a la glucosa; lo anterior sugiere que el ajuste de la expresión de las enzimas involucradas en el metabolismo optimizó el aprovechamiento de nutrientes. Estudios recientes en humanos, sugieren que el ejercicio intenso por la tarde reduce la glucosa en sangre, así como la liberación de la glucosa hepática, y que sucede lo contrario cuando el ejercicio se realiza durante la mañana. Por otra parte, se ha observado que los

niveles de melatonina en sangre alteran el ritmo circadiano descrito cuando la persona padece diabetes tipo 2, por lo que tratamientos con análogos de la melatonina en conjunto con reductores de la glucosa permiten controlar mejor los

niveles de glucosa en sangre durante el ayuno y la posprandial. Esto se explica mediante la asociación de la melatonina en la expresión de insulina por las células pancreáticas (31).

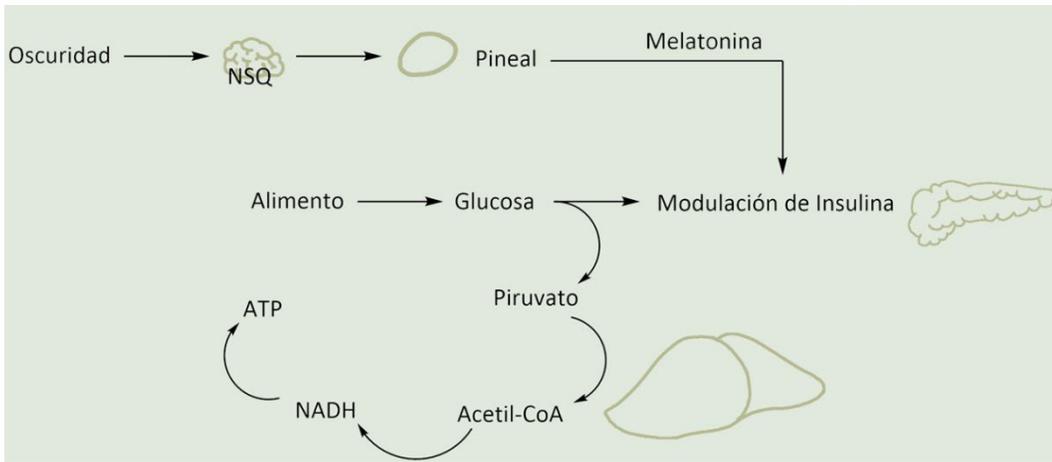


Figura 5. Esquema del efecto de la alimentación y la inducción del metabolismo de la glucosa en el hígado. Después de la ingesta de alimento, se produce un incremento agudo de glucosa en sangre, la cual, al ingresar al páncreas, induce la liberación de insulina al torrente sanguíneo. Esto promueve la incorporación de la glucosa al hígado, en donde,

mediante el proceso de glicólisis (1), el ciclo de Krebs (2) y la fosforilación oxidativa (3) se obtiene la energía. En caso de tener un aporte adicional al requerido de glucosa, se induce su almacenamiento en la forma de glucógeno.

Cáncer. El ciclo celular es la secuencia de eventos específicos que dirigen a la célula a la división celular para generar 2 células hijas (Fig. 6A); sin embargo, si la célula evade puntos de control (*Check points*) en la división celular (Fig. 6B), promoviendo su propia proliferación, se considera que se trata de una célula precursora

de cáncer. Si continúan los ciclos de replicación de manera desregulada, se puede comenzar a formar una masa celular denominada tumor. Las células cancerosas pueden quedarse en el tejido de origen o incorporarse a la sangre o linfa y comenzar el crecimiento de un nuevo tumor en otro órgano (metástasis) (32). Las quimioterapias

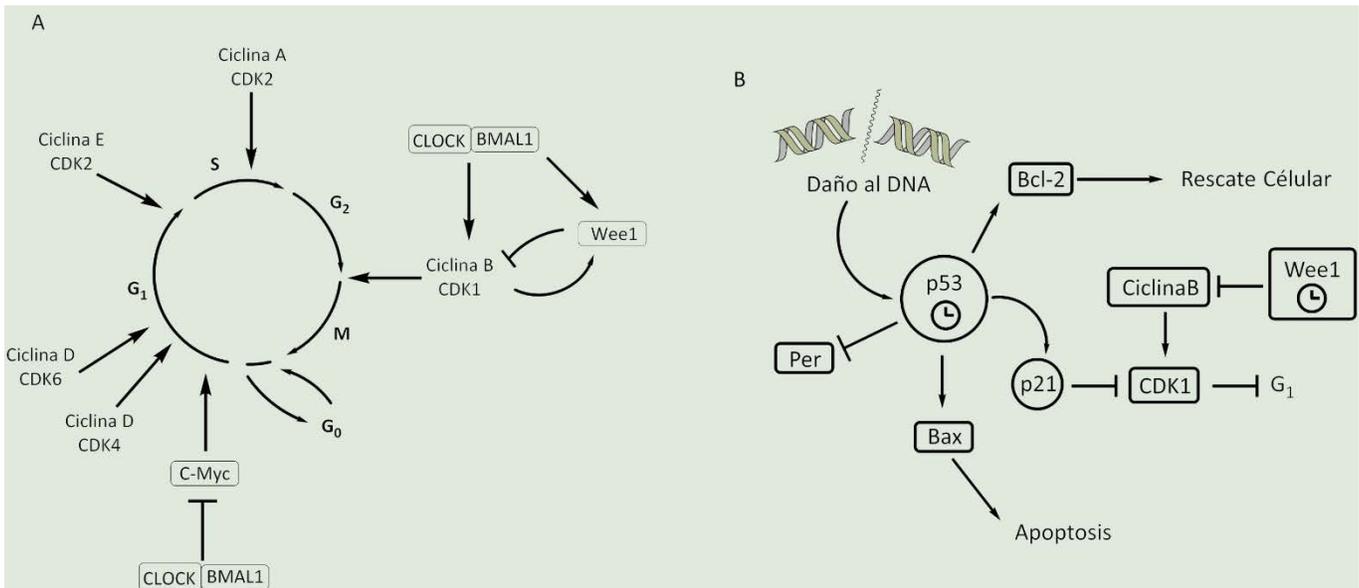


Figura 6. En A, esquema de la progresión del ciclo celular normal, así como la relevancia de las ciclinas y ciclinas dependientes de cinasas en la transición de cada fase. **En B,** punto de control de Wee1 que bloquea la actividad de ciclina B hasta que la célula no haya adquirido el tamaño necesario para entrar a la fase M, mientras que p53 se encarga del arresto del ciclo celular en caso de daño al DNA, el cual puede ser reparado y continuar con el ciclo celular, pero en caso contrario, se desencadenará la cascada de señalización para apoptosis.

implican la administración de fármacos con propiedades citotóxicas con el objetivo de erradicar al tumor o al menos reducir su tamaño junto con los síntomas relacionados (33).

El principal reto que se tiene para el diseño de la quimioterapia radica en que el compuesto también es citotóxico para las células sanas por lo que los primeros tratamientos consideraron la administración en los periodos de mayor tolerancia a los efectos citotóxicos de las células sanas. Particularmente, se observó que fármacos inhibidores de la topoisomerasa como la Doxorubicina y el Irinotecal, antimetabólicos como el Vinorelbina, agentes alquilantes como Docetaxel, así como antimetabolitos como el 5-Fluorouracilo y Gemcitabina, presentan un menor efecto citotóxico en las células sanas cuando son administrados durante el periodo de descanso, probablemente porque en este periodo se encuentran atenuados los mecanismos de reparación del DNA, del ciclo celular, así como los mecanismos de inducción de apoptosis (34, 35).

Perspectivas

En este trabajo recopilamos información sobre las nuevas aproximaciones cronoterapéuticas dirigidas hacia cuatro patologías crónicas frecuentes en México. Si bien su etiología es muy diferente, en los cuatro casos hay evidencia de los efectos que los ritmos circadianos tienen en la incidencia de sus manifestaciones clínicas; lo que permitió hacer mejores aproximaciones farmacológicas.

Siendo la cronofarmacología una parte promisoriosa de la medicina moderna, se requiere hacer más estudios enfocados a la identificación y monitoreo de los marcadores rítmicos de las fisiopatologías, principalmente dirigido a condiciones genéticas, de alimentación, horas de trabajo, ciclos sueño-vigilia, así como a la identificación de disruptores de los genes reloj en la población mexicana. Hoy en día se carece de esquemas de administración que consideren la ritmicidad de la fisiopatología para la mayoría de los medicamentos.



Referencias

1. Chaudhari A, Gupta R, Makwana K, Kondratov R. Circadian clocks, diets and aging. *J Nutr Health Aging*. 2017;4(2):101–112. <https://doi.org/10.3233/NHA-160006>
2. Chaix A, Zarrinpar A, Panda S. The circadian coordination of cell biology. *JCB*. 2017;215(1):15–25. <https://doi.org/10.1083/jcb.201603076>
3. Arellanes-Licea E, Caldela I, De Ita-Pérez D, Díaz-Muñoz M. The circadian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. *Aging Dis*. 2014;5(6):406–418. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500406>
4. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. *J. Biol. Rhythms*. 2021;36(6):503–531. <https://doi.org/10.1177/07487304211044301>
5. Clark NM. Management of chronic disease by patients. *Annu. Rev. Public Health*. 2003;24:289–313. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.24.100901.141021>
6. El INEGI presenta resultados de la quinta edición de la encuesta nacional de salud y envejecimiento [internet]. INEGI comunicado de prensa núm. 450/20. 1 de octubre de 2020 [23 de abril 2023] [28 p.] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2020/ENASEM/Enasem_Nal20.pdf
7. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero) datos nacionales [internet]. INEGI comunicado de prensa núm. 74/22. 2 de febrero de 2022 [23 de abril 2023] [5 p.] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANCER22.pdf
8. Polishchuk NA. Chronotherapy and relativity theory. *Likars'ka sprava*. 2008;(1-2):113–118.
9. Honma S. The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci*. 2018;68(3):207–219. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0597-5>

10. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. 1999;96(2):271–290. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80566-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80566-8)
11. Skene DJ, Skornyyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, Porter KI, Van Dongen H, Gaddameedhi S. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *PNAS USA*. 2018; 115(30): 7825–7830. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801183115>
12. Torday JS. Homeostasis as the Mechanism of Evolution. *Biol*. 2015;4(3):573–590. <https://doi.org/10.3390/biology4030573>
13. Aguilar-Roblero R, Díaz-Muñoz M. Chronostatic adaptations in the liver to restricted feeding: The FEO as an emergent oscillator. *Sleep Biol Rhythms*. 2010;8:9-17. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2009.00415.x>
14. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):430–445. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.03.004>
15. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2010;62(9-10):859–875. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.01.006>
16. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol. Ther*. 2019;202:72–90. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.018>
17. Smith DF, Ruben MD, Francey LJ, Walch OJ, Hogenesch JB. When Should You Take Your Medicines? *J. Biol. Rhythms*. 2019;34(6):582–583. <https://doi.org/10.1177/0748730419892099>
18. Hodgson E. A textbook of modern toxicology 3ra Edición. USA: Jhon Wiley & Sons, INC., Publication; 2004
19. Baojian W, Danyi L, Dong D. Circadian pharmacokinetics 3ra Edición. Singapore: Springer; 2020
20. Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V, Lukac I, Drazic P, Pranjic IK. Resistant hypertension and chronotherapy. *Mater Sociomed*. 2015;27(2):118–121. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.118-121>
21. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH, Fabbian F, Portaluppi F. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol. Int*. 2013;30(1-2):280–314. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.709448>
22. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Isolated Nocturnal Hypertension: What Do We Know and What Can We Do? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:63–69. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S223336>
23. Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, Shuster JE, Brooks AD. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother*. 2015;49(3):323–334. <https://doi.org/10.1177/1060028014563535>
24. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens. Res.: JSH*. 2016;39(5):277–292. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.142>
25. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann. Intern. Med*. 2019;170(1):ITC1–ITC16. <https://doi.org/10.7326/AITC201901010>
26. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine*. 2019;86(3):327–333. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.003>
27. Cutolo M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD open*. 2016;2(1):e000203. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000203>
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2014; 37 (Suppl 1), S81–S90. <https://doi.org/10.4158/EP12042.OR>
29. King AB, Clark D, Wolfe GS. Contribution of the dawn phenomenon to the fasting and postbreakfast hyperglycemia in type 1 diabetes treated with once-nightly insulin glargine. *Endocr Pract*. 2012;18(4):558–562. <https://doi.org/10.4158/EP12042.OR>

30. Kanat M. Is daytime insulin more physiologic and less atherogenic than bedtime insulin? *Med. Hypotheses*. 2007;68(6):1228–1232. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.10.037>
31. Wang JS, Lee IT, Lee WJ, Lin SD, Su SL, Tu ST, Lin SY, Sheu WH. The dawn phenomenon in type 2 diabetes: its association with glucose excursions and changes after oral glucose-lowering drugs. *TACD*. 2021;12, 20406223211033674. <https://doi.org/10.1177/20406223211033674>
32. Schafer KA. The cell cycle: a review. *Vet. Pathol*. 1998;35(6):461–478. <https://doi.org/10.1177/030098589803500601>
33. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
34. Nygren P, SBU-group. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. What is cancer chemotherapy? *Acta Oncol*. 2001;40(2-3):166–174. <https://doi.org/10.1080/02841860151116204>
35. Lévi F, Focan C, Karaboué A, de la Valette V, Focan-Henrard D, Baron B, Kreutz F, Giacchetti S. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2007;59(9-10):1015–1035. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.11.001>