



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: CRONOFARMACOLOGÍA Y
VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA**

Autor: Carmen San Román Gutiérrez.

Fecha: Junio 2019.

Tutor: Paloma Bermejo Bescos.

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción y antecedentes	3
3. Objetivos	6
4. Metodología	6
5. Resultados y discusión	6
5.1.Cronofarmacología en la obesidad.....	7
5.1.1.Cronofarmacocinética.....	7
5.1.2.Cronofarmacodinamia.....	9
5.1.3. Cronoterapia.....	11
5.2. Cronofarmacología en la diabetes.....	11
5.2.1.Cronofarmacocinética.....	11
5.2.2. Cronofarmacodinamia.....	12
5.2.3. Cronoterapia.....	13
5.3.Cronofarmacología en la hipertensión arterial.....	14
5.3.1. Cronofarmacocinética.....	14
5.3.2. Cronofarmacodinamia.....	15
5.3.3. Cronoterapia.....	16
6. Conclusiones	20
7. Bibliografía	20

1. RESUMEN

El hecho de que gran parte de los tejidos y procesos fisiológicos estén gobernados por ritmos biológicos generados tanto por el reloj central, situado en el Núcleo Supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), como por los relojes periféricos, se conoce desde antes del siglo XXI. Sin embargo, la importancia de los mismos y la incorporación de la cronofarmacología a la clínica no se ha tenido en cuenta hasta hace relativamente poco. Cada vez con más frecuencia se llevan a cabo estudios considerando el tiempo de administración de los fármacos, así como la influencia de los ritmos biológicos en la farmacocinética y farmacodinamia de estos, haciendo posible el desarrollo de la cronoterapia. La cronoterapia es efectiva tanto para establecer pautas posológicas de fármacos más efectivas y menos tóxicas, como para prevenir o tratar enfermedades cuya etiología puede estar provocada por un desajuste de los ritmos de las funciones orgánicas habituales, a través de medidas que no siempre son farmacológicas. La obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial, importantes factores de riesgo cardiovascular, son algunas de las enfermedades susceptibles de la aplicación de la cronoterapia. Estas patologías no solo se caracterizan por presentar una desincronización de los relojes biológicos, sino que una previa pérdida de ritmicidad, provocada por diversos factores, puede conllevar la aparición de las mismas.

Palabras Clave: cronofarmacocinética, cronofarmacodinamia, cronoterapia, ritmo, circadiano, obesidad, diabetes, hipertensión arterial.

ABSTRACT

The fact that a large part of the tissues and physiological processes are governed by biological rhythms generated both by the central clock, located in the Suprachiasmatic Nucleus of the hypothalamus (SCN), and by the peripheral clocks, has been known since before XXI century. However, the importance of this clocks and the incorporation of chronopharmacology into the clinic, has not been taken into account until relatively recently. More and more frequently studies are carried out considering the time of administration of the drugs, as well as the influence of the biological rhythms in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these, making possible the development of chronotherapy. Chronotherapy is effective both in establishing dosage regimens for more effective and less toxic drugs and in preventing or treating diseases whose aetiology may be caused by maladjustment of the rhythms of normal organic functions, though measures that are not always pharmacological. Obesity, diabetes and hypertension, important cardiovascular risk factors, are some of the diseases susceptible to the application of chronotherapy. These pathologies are not only characterized by a desynchronization of biological clocks, but a previous loss of rhythm, caused by various factors, can lead to their appearance.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Como resultado de vivir en un planeta cuya principal fuente de luz y calor está presente periódicamente, los seres vivos se han adaptado al mismo a lo largo de la evolución portando en sus células un reloj interno capaz de regular el sueño, la temperatura corporal o la presión arterial. El conocimiento de los ritmos biológicos de este reloj abre numerosas puertas en el campo de la farmacología surgiendo así la **cronofarmacología** como ciencia que estudia la influencia del tiempo de administración de los fármacos en sus acciones y efectos sobre el organismo ¹.

Los **ritmos biológicos** son variaciones temporales cíclicas en los procesos orgánicos. Son heredados y regulados de forma endógena, aunque existen estímulos o “zeitgeber”, factores ambientales que influyen considerablemente en ellos como la luz, la temperatura o la alimentación. Un desacoplamiento de la ritmicidad supondría un riesgo en nuestra salud al romper la homeostasis corporal ².

En los mamíferos, los ritmos circadianos son generados por un reloj biológico central, el Núcleo Supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo; y por relojes localizados en otras partes del cerebro y en la mayoría de los tejidos orgánicos como el hígado, el corazón o el tejido adiposo, denominados osciladores periféricos. Las oscilaciones intrínsecas de todos ellos están determinadas por un circuito de genes reloj cuya expresión se regula a través de dos asas de activación/represión transcripcional. Los genes Clock y Bmal1 controlan el asa de señales positivas y los genes Per y Cry, el de señales negativas. A primeras horas de la mañana, el heterodímero formado por las proteínas CLOCK/BMAL1 activa la transcripción de los genes Per y Cry. Al comienzo de la noche, las proteínas PER y CRY forman heterodímeros (PER/CRY) que interactúan con el heterodímero CLOCK/BMAL1, inhibiendo la transcripción de los genes Per y Cry, y actuando, de esta forma, como reguladores negativos. Además, CLOCK/BMAL1 también activa la transcripción de los genes que codifican los receptores Rev-Erb alpha y Ror alpha, que regulan la expresión de Bmal1 inhibiendo o activando su transcripción, respectivamente. Por otro lado, los heterodímeros PER/CRY también inhiben la transcripción de Rev-Erb, estimulando indirectamente la transcripción de Bmal1. De este modo, los niveles de BMAL1 aumentan al final de la noche, formándose los heterodímeros CLOK/BMAL1 que activarán la transcripción de los genes Per y Cry comenzando de nuevo el ciclo. Esta regulación genera los ciclos circadianos de expresión génica y del metabolismo celular.

El reloj supraquiasmático garantiza la sincronización interna ajustando la fase de los osciladores secundarios a través del sistema nervioso autónomo y de las secreciones neurales y hormonales. Existen dos vías de entrada al núcleo, siendo la principal la señal lumínica (luz/oscuridad), detectada por el pigmento melanopsina de la células ganglionares del tracto retinohipotalámico. La vía no fótica va desde el haz geniculohipotalámico y la lámina intergeniculada lateral al NSQ³.

Los ritmos biológicos pueden representarse en forma de función periódica, obteniendo diferentes parámetros que los caracterizan:

- Período o longitud de ciclo (ζ): es la duración de un ciclo completo.
- Acrofase (θ): hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más alto.
- Nadir (N): hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo.
- Amplitud (A): diferencia entre el valor más alto y el valor medio de la variable.
- Mesor (M): media aritmética de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un periodo.

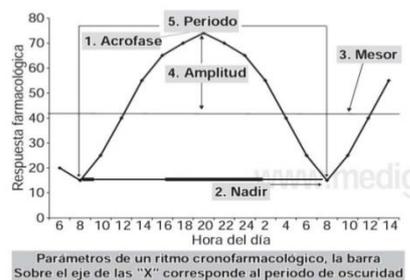


Figura 1. Parámetros cronofarmacológicos ⁴.

El período del ritmo permite clasificarlos en:

- Ritmos ultradianos o de alta frecuencia. Período del ritmo menor a 20 h, como la frecuencia cardiaca y respiratoria, el apetito o la secreción pulsátil de hormonas y factores locales.
- Ritmos infradianos o de baja frecuencia. Período mayor a 28 h (ritmos septanos, mensuales, estacionales o anuales) como el ciclo menstrual o el estado de ánimo.
- Ritmos circadianos. Período oscila entre 20 y 28 h, como el ritmo sueño-vigilia. Se hace hincapié en estos ritmos circadianos puesto que muchas variables fisiológicas oscilan en este patrón temporal ^{2,4}.

Los cambios temporales en el organismo debidos a los ritmos biológicos afectan tanto a la farmacocinética como a la farmacodinamia de los fármacos. De esta forma, la cronofarmacología no podría entenderse sin la cronofarmacocinética y la cronofarmacodinamia. La **cronofarmacocinética** estudia las variaciones a lo largo de tiempo en los procesos de la serie ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de forma que parámetros como el tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima (T_{max}) o la vida media del fármaco(t_{1/2}) cambian según el momento de su administración. La cronofarmacocinética es especialmente importante en aquellos fármacos de estrecho margen terapéutico y gran variabilidad intraindividual como digoxina, ácido valproico, teofilina, litio o carbamazepina. En cuanto a la **cronofarmacodinamia** o cronoestesia, estudia las variaciones a lo largo de tiempo en el número o afinidad de receptores, canales, transportadores o enzimas, así como en las concentraciones de ligandos endógenos, con las que un fármaco interactúa. Un ejemplo, es la variabilidad circadiana del sistema nervioso autónomo, observándose una mayor susceptibilidad al antagonismo β-adrenérgico por la mañana, donde predomina el tono simpático ^{1,2,4}.

Los procesos cronofarmacocinéticos y cronofarmacodinámicos dan como resultado global a la cronoergía, término referido a los efectos de los fármacos dependientes del tiempo en el organismo como un todo ⁴.

Por otro lado, uno de los objetivos principales de la cronofarmacología es optimizar los márgenes de seguridad de los fármacos, de forma que teniendo en cuenta los ritmos biológicos los fármacos se administren en momentos donde los efectos tóxicos sean los mínimos posibles. A este concepto se le denomina **cronotoxicidad**. Muchos sistemas enzimáticos de oxidación presentan ritmos circadianos de actividad, y la existencia de estos ritmos metabólicos constituye uno de los mecanismos fundamentales de la cronotoxicidad farmacológica.

La cronofarmacocinética, la cronofarmacodinamia y la cronotoxicidad, proporcionan las bases principales a la **cronoterapia**, que busca establecer las pautas posológicas de los fármacos adecuadas a los ritmos biológicos, aprovechando los efectos deseados y reduciendo los adversos. La respuesta terapéutica dependerá, sobre todo, de la hora de administración, del fármaco en concreto y del tipo de afección para la que se administra ^{1,2,4}.

Así, existen situaciones más propensas a ser clínicamente relevantes para administrar un fármaco en función de los ritmos biológicos, algunas de ellas son:

- Variaciones circadianas de las concentraciones plasmáticas que modifican el efecto de los fármacos.
- Alta variabilidad interindividual.
- Estrecho margen terapéutico del fármaco.
- Síntomas circadianos de la enfermedad.

-Modificación de las reacciones adversas del fármaco en función de la hora de administración⁵.

Algunas de las patologías que cumplen varios de estos requisitos, y, por tanto, susceptibles de la aplicación de la cronofarmacología, son la **obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial**. Todas ellas se caracterizan por ser factores de riesgo cardiovascular, en las cuales no solo se observa un desajuste de los ritmos biológicos, sino que pueden originarse como consecuencia de una desincronización de los relojes orgánicos. Su prevención y tratamiento son cruciales, puesto que forman parte de las patologías no transmisibles con mayor presencia en los seres humanos. Son consideradas importantes problemas de salud pública mundial, predominando sobre todo en los países desarrollados. La OMS ha definido estas patologías como:

-**Obesidad**: excesiva acumulación de grasa en el organismo que resulta perjudicial para la salud. Un individuo es considerado obeso cuando su índice de masa corporal (IMC) $\geq 30\text{kg/m}^2$.

-**Diabetes**: enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Hay que diferenciar entre la diabetes de tipo 1, caracterizada por la incapacidad de sintetizar insulina; y la diabetes de tipo 2, que se diferencia por presentar resistencia a la insulina. En este trabajo, nos centraremos en la diabetes tipo 2, relacionada con la obesidad y la hipertensión arterial.

-**Hipertensión arterial**: trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Se trata de una patología silenciosa e invisible en sus inicios, cuyas complicaciones causan anualmente 9,4 millones de muertes, suponiendo uno de los mayores factores de riesgo cardiovascular. Además, está fuertemente relacionada con la obesidad y la diabetes⁶.

3. OBJETIVOS

La interrupción de los ritmos circadianos se ha implicado en la patogenia de varias enfermedades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, responsables del mayor número de muertes en España. El objetivo general de este trabajo es evaluar la bibliografía existente sobre la cronofarmacología y la función del reloj molecular en la regulación de los procesos fisiológicos diarios para el desarrollo de tratamientos terapéuticos más eficientes y mejores estrategias preventivas en el manejo de patologías que constituyen factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, la diabetes o la hipertensión arterial.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica entre los años 2000 y 2019, en bases de datos online como Medline/Pubmed, Science direct y Google Scholar; así como revisiones de artículos de instituciones como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y sociedades científicas como la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). También se han consultado libros de farmacología. En la búsqueda se han utilizado como palabras clave: “cronofarmacocinética”, “cronofarmacodinamia”, “cronoterapia”, “ritmo”, “circadiano”, “obesidad”, “diabetes” e “hipertensión arterial”, seleccionando las revisiones más recientes.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1.Cronofarmacología en la obesidad

➤ Cronofarmacocinética

En los individuos con **normopeso**, la absorción se puede ver influenciada por el pH gastrointestinal, la motilidad, el vaciamiento gástrico y el flujo sanguíneo intestinal, de forma aislada o en conjunto. Por ejemplo, durante la noche el contenido del estómago suele ser muy ácido (pH alrededor de 1,3) mientras que durante el día, con la ingestión de alimentos, el pH se eleva, aunque la recuperación de la acidez gástrica es relativamente rápida. Del mismo modo, el vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal son más rápidos durante el día, aumentando la absorción en este período. No se han encontrado estudios que hayan investigado las diferencias cronofarmacocinéticas en el proceso de absorción entre individuos con normopeso y obesos.

En la distribución, puede haber cambios por la variación en la unión a proteínas plasmáticas, el flujo sanguíneo local o la permeabilidad de las membranas celulares. Generalmente, las concentraciones plasmáticas de proteínas alcanzan su acrofase en la mañana y su nadir durante la noche ⁴. Además, el hecho de que el tono simpático sea más alto por la mañana da lugar a un gasto cardiaco elevado y una distribución del flujo sanguíneo a regiones extra-espláncicas, aumentados en la mañana en comparación con la noche, conduciendo a un incremento en la velocidad de absorción y distribución de fármacos. Los horarios de comidas son una excepción, ya que las regiones espláncicas reciben una mayor distribución de gasto cardiaco para facilitar la digestión. El ejercicio físico también afecta al gasto cardiaco. En 1981, Jogstrand observó un cambio significativo en la relación tejido/concentración plasmática de la digoxina durante la actividad física. La mayor captación de digoxina por el músculo esquelético concuerda con la fracción de flujo sanguíneo aumentada hacia el músculo durante el ejercicio y con una disminución de la misma a otras regiones como son los riñones. Como el corazón trabaja más durante el ejercicio, y la actividad física normalmente se lleva a cabo en horario diurno, la relación tejido/plasma sería más alta en el miocardio y el músculo esquelético durante este periodo, en detrimento de otros órganos como el riñón y el tracto gastrointestinal ⁷.

La distribución de los fármacos en pacientes **obesos** está fuertemente condicionada por su mayor o menor liposolubilidad. Estas diferencias en la capacidad de distribución de fármacos cuestiona la utilización del peso total en la predicción del volumen aparente de distribución. En fármacos con elevado volumen aparente de distribución apenas se incrementa el volumen de distribución total en obesos y la predicción del volumen se realiza en base al peso corporal ideal. Fármacos polares cuya distribución está limitada al fluido extracelular experimentan un moderado incremento en su volumen aparente de distribución, no proporcional al aumento en el peso total, como consecuencia del aumento en el fluido extracelular de la grasa que también se produce en los obesos. En estos fármacos se recurre a la utilización de un peso alternativo en la predicción del volumen aparente de distribución denominado "Peso de dosificación". En otros fármacos más apolares, el incremento en el volumen aparente de distribución es proporcional al peso corporal total y, en fármacos altamente liposolubles, el incremento en el volumen aparente de distribución es notablemente superior al incremento de peso.

La unión a proteínas en obesos no se modifica en fármacos que se unen preferentemente a la albúmina; sin embargo, se incrementa en fármacos que se unen a la α 1-glicoproteína ácida, debido a la mayor concentración de esta proteína en individuos obesos. Estos fármacos experimentarán una reducción en la concentración de fármaco libre ⁸.

El metabolismo se puede ver afectado por el flujo sanguíneo hepático o la actividad enzimática. El hígado de los roedores ha sido utilizado como modelo para el análisis de la ritmicidad metabólica en numerosas investigaciones. En el departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Biología perteneciente a la Universidad de Murcia, observaron que las principales enzimas que participan en la degradación de aminoácidos y en la gluconeogénesis alcanzaban su máxima actividad aproximadamente a la misma hora del día, en la primera mitad del periodo de oscuridad. Las enzimas responsables del metabolismo del glucógeno mostraban también amplias oscilaciones. La acrofase para el contenido de glucógeno ocurría en la rata sobre las 2 h al coincidir con el máximo de la glucógeno sintetasa y el mínimo en la glucógeno fosforilasa, manteniéndose estos ritmos en condiciones de ayuno. También existían ritmos en el metabolismo lipídico, de forma que en la rata había un predominio de los procesos lipogénicos durante la noche, mientras que durante el día era la lipólisis la que predominaba. En cuanto a la síntesis proteica, cuando se midió la incorporación de leucina tritiada en proteínas de hígado de rata, se detectó un ritmo circadiano con una acrofase alrededor de las 22 h y un nadir entre las 8 y las 12 h. En animales diurnos, estos procesos están desplazados 12 h ⁹.

En los **obesos** existen modificaciones en el flujo hepático y se produce un aumento de actividad de algunos sistemas enzimáticos, como glucuronación y sulfonación. Todo ello se traduce en un incremento del aclaramiento hepático de diversos fármacos ¹⁰. Por otra parte, el metabolismo de los lípidos está alterado por el aumento de la apolipoproteína B, que predispone a mayor riesgo de enfermedad coronaria. Las anomalías en la función hepática son relativamente comunes y hasta en el 90 % de los pacientes obesos se encuentran alteraciones histológicas ⁸.

Finalmente, la excreción, se puede ver afectada por el flujo sanguíneo renal, el pH urinario, la filtración glomerular o la reabsorción tubular. Un fármaco que pueda producir daño renal debe administrarse hacia el mediodía, cuando el flujo de orina es mayor. Además, la acidez de la orina muestra una variación circadiana, siendo mayor durante la noche, de forma que los fármacos ácidos se excretan sobre todo durante el día, y los básicos durante la noche ⁴. Otra característica importante de la ritmicidad renal es la reducción que se produce en el volumen urinario durante el periodo de reposo o nocturno. Esto no solo es debido a la menor ingesta de agua durante la noche, ya que se sigue produciendo en individuos que ingieren durante las 24 h, a intervalos constantes, pequeñas cantidades de agua ⁹.

La excreción de fármacos en los **obesos** se caracteriza por un aumento del aclaramiento renal creada por el incremento del flujo renal, la filtración glomerular y secreción tubular ⁸.

Así, existen diferencias farmacocinéticas, y, por tanto, cronofarmacocinéticas entre las personas con normopeso y las que presentan obesidad. Estas se encuentran resumidas en la figura siguiente:



Figura 2. Características cronofarmacocinéticas en obesos.

➤ Cronofarmacodinamia

Los diferentes mensajeros químicos del organismo presentan ritmos que condicionan la homeostasis habitual del mismo. La regulación de la ingesta alimentaria está coordinada por el núcleo dorsomedial del hipotálamo en función del estado energético y a través de señales metabólicas circulantes. Junto a esta, existe una regulación circadiana que controla la ritmicidad de las comidas. Algunos de estos mensajeros que destacan por su acción sobre la ingesta alimentaria se muestran en la tabla 1.

Efecto anorexígeno	Efecto orexígeno
<ul style="list-style-type: none"> • Serotonina: receptores 5-HT₃ ↑vigilia • Dopamina: receptores D₁ • Noradrenalina: receptores β₃ • Leptina: ob-R hipotálamo. Producida por adipocitos. ↑noche. En los paciente obesos, la amplitud de los ritmos diarios de leptina está reducida y la concentración media es mucho más elevada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Noradrenalina: receptores α₂. ↑glucosa, corticosterona y vasopresina. ↑ ingesta hidratos de carbono. • Grelina: Producida por células oxínticas. ↑noche En los obesos se pierde la ritmicidad diaria de la grelina, ya que existe un descenso de los niveles nocturnos.

➤ Cronoterapia

El tratamiento actual de la obesidad en función del IMC de los pacientes se establece tal como aparece en la Tabla 2.

Tratamiento	Categoría IMC (kg/m ²)				
	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	≥40
Dieta, actividad física y terapia conductual	Con comorbilidad asociada	Con comorbilidad asociada + 6 meses de tratamiento	+	+	+
Farmacoterapia		Con comorbilidad asociada	+	+	+
Cirugía				Con comorbilidad asociada	

Una **dieta** adecuada es indispensable en las personas obesas. Se han detectado alteraciones en los ritmos cuando la ingesta alimentaria se limita al período de descanso general (noche), dando lugar a desajustes en la glucemia. Se sabe que por la noche las comidas provocan concentraciones de insulina más prolongadas en el tiempo, entrando mayor cantidad de

glucosa en el tejido adiposo y acompañándose de una mayor acumulación de grasas. De este modo, tomar una única comida por la noche favorecería la adipogénesis ³.

Además, estudios liderados por la catedrática M.Garaulet en la Universidad de Murcia, donde llevan estudiando la obesidad más de 20 años, y su relación con la cronobiología, concluyen que tanto en adultos como en niños se cumple que comer o cenar tarde favorece el desarrollo de la obesidad. Durante veinte semanas de tratamiento se observó que los “comedores tempranos” (antes de las 15 h) perdían más peso a partir de la sexta semana que los “comedores tardíos” (después de la 15 h), a pesar de que la cantidad de calorías ingeridas era la misma ¹¹.

La ingesta de alimentos es estimulada en la vigilia e inhibida en el sueño, de forma que el ciclo diario de alimentación-ayuno está estrechamente relacionado con el ritmo de actividad y reposo. El horario de las comidas es un potente sincronizador de los osciladores periféricos, aunque el reloj central es poco sensible al mismo ³.

Del mismo modo, el **descanso** es fundamental para el control de la obesidad. Resultados de los estudios realizados por Hsieh y col. en 8157 japoneses, mostraron que los individuos expuestos a la falta de sueño aumentaban el consumo de comida y el deseo por la misma, a pesar de haber comido y encontrarse en un estado de saciedad. Individuos sanos, con un periodo de vigilia prolongado durante la noche, presentaban una mayor sensación de hambre que en días anteriores durante los cuales su sueño no se había alterado. Se comprobó también que las alteraciones en el ciclo vigilia-sueño inducían cambios en los tipos de alimentos que se tomaban, de forma que aumentaba el consumo de comida rica en grasa mientras que disminuía la ingesta de frutas y verduras. Además, no solo la alteración del sueño puede dar lugar al desarrollo de obesidad, sino que, una vez que esta patología está asentada, puede provocar una alteración de los ritmos biológicos. Por ello, se cree que las personas obesas tardan más tiempo en adaptarse a un desfase horario al existir una desaceleración de la sincronización a la luz ¹².

En cuanto a la **farmacoterapia**, solo se instaurará cuando el $IMC \geq 27$ kg/m² y haya comorbilidades asociadas como diabetes o hipertensión arterial; y si es mayor a 30 kg/m². Actualmente, existen tres fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la obesidad: la tetrahidrolipstatina u Orlistat, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición específica de lipasas gastrointestinales como la lipasa pancreática, gástrica y carboxilester evitando así la hidrólisis de las grasas procedentes de la dieta y reduciendo hasta un 30% su absorción; la liraglutida (Saxenda®), análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología con el GLP-1 humano endógeno, el cual se produce en el intestino regulando la digestión y la ingesta de alimentos, al activar el receptor GLP-1 (GLP-1R); y la combinación de bupropion y naltrexona (Mysimba®), cuyo mecanismo de acción no se conoce en su totalidad, pero ambos actúan sobre las zonas del cerebro que controlan la ingesta y el balance calórico, reduciendo la sensación de placer asociada al consumo de alimentos ¹³⁻¹⁵.

La absorción del Orlistat es mínima, eliminándose aproximadamente el 97% de la dosis administrada por vía fecal y siendo el 83% de ésta Orlistat inalterado ¹³. De esta forma, no se verá afectado por los ritmos farmacocinéticos diarios. Sin embargo, al actuar sobre las lipasas gastrointestinales, las cuales se liberan en mayor proporción en presencia de alimento, tras la distensión de la pared estomacal y, por la liberación de gastrinas e histamina, su acción será más eficaz si se administra en estas circunstancias. La concentración de gastrina posee un

ritmo circadiano, encontrándose los menores valores entre las 3 h. y las 7 h., los mayores durante el día y fluctúa fisiológicamente en relación a las comidas; mientras que la de histamina presenta un pico a las 23 h. y un mínimo por la mañana ¹⁶. La pauta recomendada de Orlistat es de una cápsula de 120mg antes, durante o una hora después de cada comida ¹³. Según lo dicho anteriormente, durante la comida y la cena sería de especial importancia la administración del Orlistat, pues es cuando se produciría una mayor secreción de lipasas que facilitarían la absorción de las grasas.

La Saxenda® es un medicamento muy novedoso, útil para personas que padecen obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. No existen estudios de cronofarmacología con Liraglutida.

En cuanto a Mysimba®, tras su administración con comidas ricas en grasas, se observa un aumento del AUC (1,7 veces en el caso de la naltrexona; 1,1 veces, en el del bupropión) y la C_{máx.} (1,9 veces en el caso de la naltrexona; 1,3 veces en el del bupropión). Así, se conseguiría una mayor eficacia administrándose con las comidas. No se han encontrado otros estudios que relacionen el aumento de eficacia o la disminución de toxicidad con la administración de Mysimba a horas determinadas ¹⁷.

Una de las complicaciones de la obesidad son las dislipemias, caracterizadas por un aumento de los triglicéridos, el colesterol total y las LDL, y asociadas a un mayor riesgo cardiovascular. Se sabe que el colesterol se sintetiza entre la medianoche y la madrugada; por ello, los fármacos destinados a reducir el colesterol serían más eficaces administrándose a última hora de la tarde con el fin de alcanzar su efecto máximo a las dos o tres horas ¹⁸. Sin embargo, se ha encontrado una gran variabilidad interindividual en los ritmos diarios del resto de lípidos, a pesar de ser los metabolitos plasmáticos más regulados por el sistema circadiano. Es necesario realizar más ensayos controlados para poder descubrir los diferentes fenotipos metabólicos circadianos ¹⁹.

5.2.Cronofarmacología en la diabetes

➤ Cronofarmacocinética

Los pacientes diabéticos presentan algunas diferencias en los procesos farmacocinéticos con respecto al resto de la población. La absorción se va a ver enlentecida por alteraciones en la función esofágica; gastroparesia, presentada por entre un 5 y 12% de los pacientes diabéticos según datos epidemiológicos, y consecuencia de la hiperglucemia que puede dañar al nervio vago; y retardo en la contractilidad duodenal. La excreción también puede verse disminuida en los diabéticos con nefropatía diabética incipiente o establecida, los cuales muestran un descenso de la filtración glomerular así como un aumento de la presión arterial ²⁰.

El hígado juega un papel fundamental en mantener el metabolismo glucídico, permitiendo la liberación de glucosa hacia el torrente sanguíneo. La liberación de glucosa se produce gracias a la fosfatasa que actúa sobre la glucosa-6-fosfato, siendo mayor esta última en el diabético. Además, en los individuos diabéticos, la gluconeogénesis estará aumentada por el déficit de insulina o resistencia a la misma, empeorando la hiperglucemia.

Existe una fuerte relación entre los ritmos circadianos hepáticos y el metabolismo glucídico. Estudios realizados por Ines Chaves y col. muestran que los ritmos circadianos hepáticos pueden modularse mediante la señalización de insulina, que regula directamente la actividad

del factor de transcripción FOXO3 a través del eje PI3K (figura 3). Para entender cómo la deficiencia de FOXO3 afectaba al reloj circadiano del hígado, realizaron un estudio de la expresión génica en tejido hepático de ratones Knockout de FOXO3 observando que el oscilador hepático se veía afectado en ausencia de FOXO3 dando lugar a un desacoplamiento del reloj. La oscilación circadiana en la expresión del gen Clock fue una de las más afectadas en el ratón knockout de FOXO3. Una deficiencia de FOXO3 inducía la interrupción de la ritmicidad circadiana hepática y, como consecuencia, una respuesta desregulada a señales metabólicas similares a la insulina²¹.

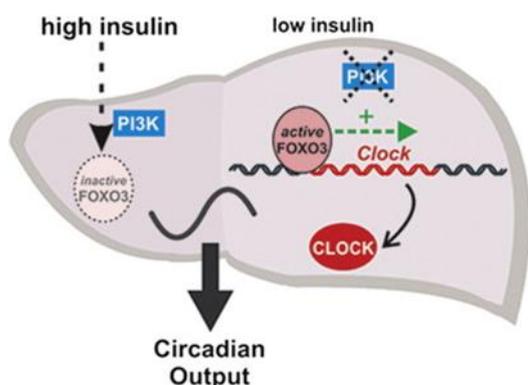


Figura3.Regulación del factor de transcripción FOXO3 por la insulina²¹.

En los diabéticos, la ausencia de insulina o resistencia a la misma podría afectar al mecanismo explicado anteriormente, de forma que FOXO3 no podría ser regulado y existiría un desacoplamiento del reloj hepático.

De la misma forma, un desajuste de los ritmos diarios puede originar problemas en el metabolismo glucídico. Diferentes mutaciones consistentes en la falta de expresión de componentes del reloj circadiano se asocian con una alteración de la homeostasis glucídica. Estudios realizados con ratones portadores de la mutación de $Clock\Delta19/\Delta19$ presentaban unos ritmos de alimentación alterados, hiperfagia, hiperlipidemia, hiperleptinemia, hiperglucemia e hipoinsulinemia. Así, una alteración a nivel de Clock conlleva modificaciones en la secreción de insulina y en la proliferación de los islotes pancreáticos. Además, estudios llevados a cabo por el equipo de Elaine Vieira demostraron que la falta del gen Rev-erb alpha conducía a una menor secreción de insulina y de glucagón²².

➤ Cronofarmacodinamia

Las variaciones diarias en la secreción de insulina, la tolerancia a la glucosa o la respuesta de las células β pancreáticas, afectan a los ritmos del metabolismo glucídico. En un período de 24 horas, las comidas son las responsables del 50% del total de insulina secretada. Después de la ingesta, la secreción de insulina se incrementa con respecto a los valores basales alcanzando un pico a los 60 minutos. Sin embargo, el incremento también se debe a un ritmo circadiano. Se ha observado que ante suministros de calorías idénticos en distintos momentos del día, el mayor pico de secreción se obtiene por la mañana, aunque la respuesta insulínica a la glucosa es más prolongada durante la noche que al comienzo del día. Además, la respuesta a la presencia de glucosa por parte de las células β pancreáticas es mayor por la mañana que en otras partes del día²³. Así lo confirman estudios como el llevado a cabo por la Universidad de Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, donde, en voluntarios sanos jóvenes, la glucemia se incrementó significativamente a las dos horas de la comida y la cena, a diferencia de en el desayuno, en el cual no hubo cambios. Este patrón de predominio matutino de insulina aumentaba en individuos obesos²⁴. Recientemente, Morris y col. realizaron un estudio con 14 adultos sanos no obesos y descubrieron que, aunque los niveles de glucosa en ayunas no se veían afectados por variaciones circadianas, la tolerancia a la glucosa era un 17% más baja y las AUC de glucosa a las 2 horas eran un 12% más altas por la tarde, en comparación con la mañana. Además, las AUC de insulina en fase temprana fueron un 27% más altas y los

niveles de insulina en ayunas fueron más bajos en la noche en comparación con los de la mañana ¹⁹.

Sin embargo, en los individuos **diabéticos** se han encontrado resultados diferentes. Un ensayo clínico en el que se empleó un procedimiento de infusión de glucosa de 24 horas en adultos diabéticos tipo 2 y controles obesos, encontró que los niveles de glucosa eran más altos en la mañana y más bajos a las 19:00 y a las 20:30 horas en adultos obesos y diabéticos, respectivamente. Mientras que el aumento de los niveles de glucosa durante la noche se correlaciona cuantitativa y temporalmente con el aumento de los niveles de cortisol, el aumento nocturno de la tasa de secreción de insulina es paralelo al de la glucosa solo en los sujetos sanos; no observándose un ritmo temporal en la tasa de secreción de insulina en adultos diabéticos ¹⁹. Este ritmo cronopatológico de la glucemia que ocurre en los diabéticos entre las 5h. y las 6h., llamado comúnmente “fenómeno del alba”, puede deberse en parte a las mayores concentraciones de cortisol en los adultos diabéticos frente a los adultos obesos ¹⁶. El cortisol, regulado por el reloj central, inhibe de forma aguda la secreción de insulina e induce resistencia periférica a la misma. Así lo demostró un ensayo llevado a cabo por el Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular de Cuba, donde 200 pacientes diabéticos, a quienes se les determinaron los niveles de cortisol en suero y los niveles de glucemia en ayunas, obtuvieron mayores niveles de cortisol y glucosa en comparación con el grupo control ²⁵.

El aumento del tono simpático en pacientes con diabetes de tipo 2, obesidad e hipertensión arterial también podría favorecer el “fenómeno del alba”. El sistema simpático, cuya acción suele ser mayor por la mañana, inhibe la secreción de insulina (receptores α) y estimula la de glucagón (receptores β) por lo que aumenta los niveles de glucosa en estos individuos ³.

En cuanto al glucagón, su concentración plasmática disminuye en el período de oscuridad, tanto en individuos con valores de glucemia normal como en las personas diabéticas de tipo 1³.

➤ Cronoterapia

El tratamiento de la diabetes se basa en medidas farmacológicas y **no farmacológicas**. Estas últimas son muy similares a las nombradas en la obesidad, puesto que ambas patologías están fuertemente relacionadas, especialmente en los diabéticos de tipo 2. Así, la dieta, el ejercicio físico y dormir correctamente son fundamentales en la prevención y el tratamiento de la diabetes. Como se ha visto, la alteración en los ritmos de comidas y del ciclo vigilia-sueño aumenta, no solo la probabilidad de desarrollar obesidad, sino también de diabetes ¹¹. Por ejemplo, sabiendo que la tolerancia a la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos es mayor por la mañana que por la tarde o por la noche, de manera preventiva, sería óptimo ingerir alimentos más temprano durante el día, evitando su ingesta a horas tardías de la noche. Esto permitiría un mejor control glucémico, aunque se necesitan más estudios para confirmar los resultados.

En los diabéticos de tipo 2, el tratamiento farmacológico debe comenzar si tras 3-6 meses del diagnóstico no se ha alcanzado el control glucémico a través de las medidas no farmacológicas ²⁶. Los fármacos antidiabéticos se prescriben generalmente a las mismas dosis con independencia de la hora del día, teniendo en cuenta el horario de ingestión de los alimentos, pero no las variaciones circadianas que pueden influir en su efecto. Así, algunos de ellos podrían aumentar su eficacia teniendo en cuentas estas fluctuaciones:

-Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2): la expresión de SGLT2 es menor por la noche, de forma que bajas dosis de ISGLT2 administradas por la tarde son más efectivas que aquellas administradas a otras horas del día ²⁷.

-Repaglinida: se trata de un antidiabético hipoglucemiante que estimula la secreción de insulina en la células β pancreáticas y que se administra generalmente preprandrialmente en todas las comidas. Un estudio experimental realizado por Jaime Carranza y Sonia López en la Universidad de Michoacana de San Nicolás de Hidalgo obtuvo como resultados que la repaglinida reducía significativamente la glucemia postprandial en las tres comidas del día, pero su efecto por la noche era la mitad del observado por la mañana y a mediodía. De este modo, habría que valorar su prescripción como tratamiento de la hiperglucemia postprandial nocturna, pensando en aumentar la dosis de la misma por la noche ²³.

-Insulina: los diabéticos tipo 2 se tratan con insulina cuando no alcanzan el objetivo glucémico con el resto de terapias antidiabéticas. La pauta posológica con insulina varía de unos individuos a otros en función de su control glucémico. Como se ha dicho antes, en los diabéticos de tipo 2, los niveles de glucosa son mayores por la mañana. Además, la sensibilidad a la insulina es mayor al final de día, disminuyendo la hiperglucemia. Así lo confirma un ensayo en el que se administró glucosa intravenosa en pacientes diabéticos de tipo 2, observando que la sensibilidad neta a la insulina era mayor sobre las 19:00 h y menor en la mañana ¹⁹. Esto podría indicar que menores dosis de insulina administradas a la hora de cenar ejercerían un efecto similar a aquellas administradas en mayores dosis por la mañana; o lo que es lo mismo, una misma dosis de insulina podría resultar más tóxica (desencadenando hipoglucemia) o efectiva (evitando la hiperglucemia), según las circunstancias, a horas tardías frente a horas tempranas.

Los sistemas de infusión continua de insulina mediante bombas implantables de liberación cronoterápica podrían ser una solución a este desajuste en las concentraciones de glucosa e insulina ¹⁶.

5.3.Cronofarmacología en la hipertensión arterial

➤ Cronofarmacocinética

La farmacocinética de los fármacos en los pacientes hipertensos varía con respecto a la de los normotensos, especialmente en la distribución y la eliminación de los mismos.

La distribución de fármacos a determinados tejidos puede verse reducida en hipertensos. La presión arterial con el paso del tiempo provoca una disminución de la elasticidad de los vasos sanguíneos, favoreciendo la acumulación de grasas y provocando, como consecuencia, un estrechamiento de los mismos que repercutirá en el flujo sanguíneo, quedando este limitado. Además, el corazón se ve obligado a trabajar más para bombear la sangre al resto del cuerpo, lo que puede ocasionar su hipertrofia, limitando aún más el flujo ²⁸.

La eliminación, de esta forma, se verá también reducida. A través del mecanismo explicado anteriormente, la presión arterial puede afectar a los vasos sanguíneos renales provocando una menor filtración glomerular, pudiendo alcanzar niveles tóxicos de algunos fármacos en sangre al verse imposibilitada su excreción ²⁸.

Se ha observado que tanto la presión arterial como la frecuencia cardiaca presentan fluctuaciones circadianas estrechamente relacionadas con el ciclo sueño-vigilia, caracterizadas por un aumento de ambas, antes de despertar y al despertar, respectivamente. Tanto en normotensos como en hipertensos, la presión arterial tiene valores más elevados entre las 10 y 18 h, descendiendo progresivamente hasta alcanzar su nadir a las 3h. Posteriormente comienza un lento aumento, coincidiendo a veces con el período de movimientos oculares rápidos, hasta que sobre las 6 h. comienza a presentar una elevación brusca anterior al despertar que se prolongará de cuatro a seis horas a lo largo de la mañana. Se calcula que el ascenso es de 3 mmHg/h en la presión arterial sistólica y 2 mmHg/h en la diastólica. La diferencia entre hipertensos y normotensos radica en que los primeros presentan este perfil con valores paralelos más elevados ^{29,30}.

➤ Cronofarmacodinamia

La existencia de ritmos circadianos en hormonas y neurotransmisores, relacionados con la presión arterial, explica también el hecho de que esta sea superior por la mañana. Las catecolaminas, cuya acción es vasoconstrictora, y el cortisol, que aumenta la sensibilidad vascular a los vasoconstrictores, poseen picos máximos de secreción por la mañana. Estos ritmos se encuentran sincronizados con el ciclo luz-oscuridad e influidos por los cambios ortostáticos (decúbito a bipedestación) y el sistema nervioso simpático, en el caso de las catecolaminas. Además, la variabilidad de catecolaminas se correlaciona con el ritmo circadiano de la agregación plaquetaria, ya que por la mañana aumentan la viscosidad sanguínea y los valores plasmáticos de fibrinógeno e inhibidores del plasminógeno, dando lugar a un estado de hipercoagulabilidad ³¹. Algunos marcadores de estrés oxidativo ((8-hidroxideoxiguanosina, malondialdehído y 8-isoprostano) tienen también una marcada variación circadiana, con concentraciones máximas a primeras horas de la tarde y valores mínimos durante la noche ³².

Además, todos los componentes del eje renina-angiotensina-aldosterona presentan variaciones en sus concentraciones plasmáticas a lo largo del día. La actividad de renina plasmática (ARP) tiene su máximo entre las 04:00 y las 08:00 horas y su mínimo sobre las 16:00 horas. El principal responsable del ritmo de la ARP parece ser la concentración plasmática de renina, influenciada sobre todo por su producción renal. La secreción de renina parece estar relacionada con el ciclo de actividad-reposo, encontrándose la acrofase al comienzo del ciclo de actividad, durante el período de oscuridad. De este modo, la reversión del ciclo luz-oscuridad durante un período de varias semanas da lugar a un cambio de la acrofase. Las variaciones circadianas de la ARP van a condicionar las variaciones en las concentraciones del resto de factores integrantes del eje renina-angiotensina-aldosterona, como las concentraciones plasmáticas de Angiotensina I y Angiotensina II, siendo el perfil de ambas paralelo al de la ARP. Las catecolaminas también estimulan la liberación de renina, influyendo en su ritmo circadiano ^{31,33}.

En cuanto a la aldosterona, muestra un perfil caracterizado por la existencia de dos picos en 24 horas, el primero alrededor de las 04:00 horas y el segundo entre las 08:00 y las 12:00 horas (Figura 4). Los factores más importantes que afectan a la secreción de aldosterona son la ACTH, la ARP y la concentración plasmática de potasio. El primer aumento circadiano de aldosterona parece ser dependiente de la liberación de ACTH, mientras que el segundo se debe al aumento de la ARP, coincidiendo con cambios ortostáticos.

En individuos que permanecen durante 24 horas en decúbito el ritmo de ARP se mantiene, sin embargo, la excreción urinaria de aldosterona se reduce o incluso llega a ser indetectable, lo que pone en evidencia la existencia de otros factores distintos de la ARP que influyen en el perfil circadiano de la aldosterona, al menos en algunas circunstancias³³.

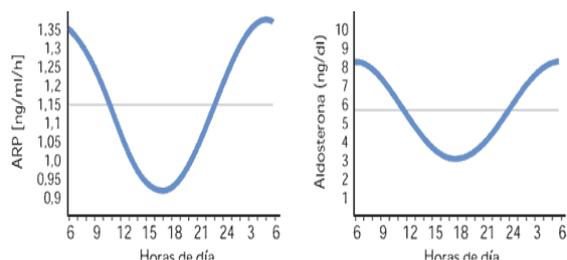


Figura 4. Variaciones circadianas ARP y [AldP]³³.

Todos estos mecanismos disparadores o “triggers” actúan así sinérgicamente aumentando la vulnerabilidad cardíaca y el riesgo de padecer eventos cardiovasculares graves como el infarto agudo de miocardio o la isquemia miocárdica en las primeras horas del día, reproduciéndose diariamente según un patrón cíclico. Así lo han confirmado numerosos estudios, como el llevado a cabo por el Servicio de Emergencia Prehospitalario (SAMUR-PC) de la ciudad de Madrid a 709 pacientes diagnosticados de infarto de miocardio entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009. En él, se demostró la presencia de un pico máximo a las 10:39 y un descenso a las 4:28, mostrando una curva sinusoidal ajustada de aspecto bimodal, con un pico matutino predominante y otro vespertino de menor amplitud (figura 5). Se observó, además, que los pacientes diabéticos presentaban el pico vespertino más tardío y los fumadores mostraban un pico vespertino de mayor amplitud que el matinal, con una acrofase a las 17:44 h³¹.

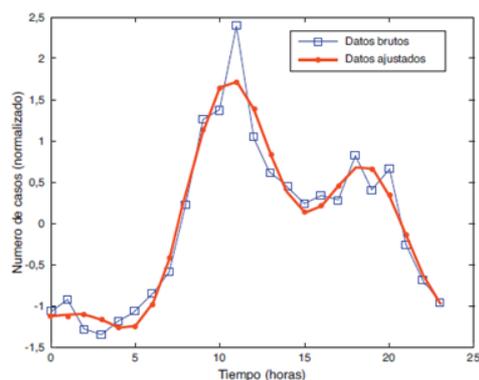


Figura 5. Ritmo circadiano en la hora de inicio de IM. Patrón bimodal, con un doble pico de incidencia, matinal y vespertino, de distinta amplitud en cada caso³¹.

También se ha probado una incidencia matinal mayor para episodios de isquemia, detectándose un aumento de presión arterial y de frecuencia cardíaca previos al trastorno de repolarización del ECG, que influyen en el incremento de la demanda de oxígeno que genera la isquemia transitoria. Así, en pacientes hipertensos cuyos promedios tensionales de 24 h son similares, un mayor ascenso matinal supone una mayor probabilidad de hipertrofia ventricular³¹.

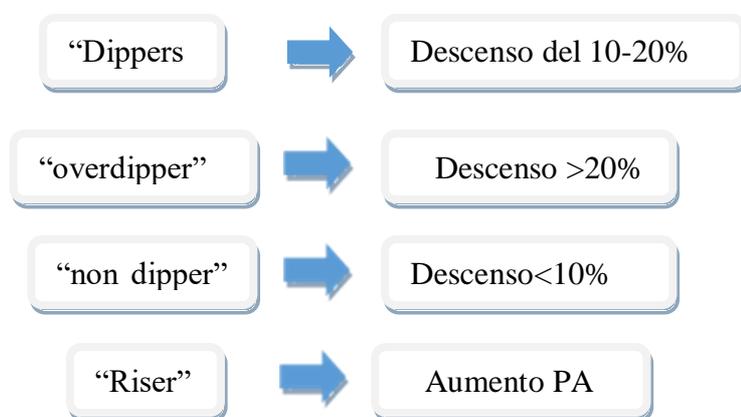
➤ Cronoterapia

La alteración de los ritmos biológicos no solo puede fomentar la aparición de obesidad y diabetes, sino también grandes daños en el sistema cardiovascular. Así lo han confirmado numerosos estudios con ratones cuyos genes encargados de controlar los relojes periféricos han sido alterados. Anea y col. demostraron que la pérdida genética de Bmal1 suprimía la variabilidad circadiana de la presión arterial y disminuía la producción de catecolaminas, además de potenciar el endurecimiento de los vasos sanguíneos. Por otro lado, el desajuste ocasionado en algunos trabajadores con turnos nocturnos, o simplemente en aquellos

expuestos a la luz en período de oscuridad a través de ordenadores, móviles u otros tipos de aparatos electrónicos, puede ser un importante factor de riesgo cardiovascular. Morris y col. así lo corroboraron en un estudio con individuos sanos, viendo como en los que tenían desajustes horarios se producía un aumento de la presión arterial y de los marcadores de la inflamación. De la misma forma, se observó una disminución de la producción de melatonina en pacientes con hipertensión y síndrome coronario agudo.

Por ello, hay que mencionar de nuevo medidas **no farmacológicas** relacionadas con el mantenimiento de los ritmos circadianos para prevenir o tratar la hipertensión arterial y otras alteraciones cardiovasculares, como son la exposición a luz brillante por la mañana y evitar la misma durante la noche, especialmente antes de descansar; medidas dietéticas, como reducir el consumo de sal; y realizar ejercicio físico ³⁴.

En cuanto a las medidas **farmacológicas**, hay que tener en cuenta en primer lugar, los diferentes tipos de pacientes hipertensos en función del descenso de presión arterial nocturna que sufren:



La gran mayoría de los hipertensos presentan comportamiento “dipper”, existiendo en torno a un 22% de pacientes “non dippers”. No es de extrañar la existencia de estos últimos pacientes, pues teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, tanto la actividad de renina plasmática como la concentración de aldosterona alcanzan máximos alrededor de las 4:00 horas. Distintos estudios han demostrado que hay menos daños tisulares y mejor pronóstico cardiovascular en pacientes “dippers” que en “non dippers” o “riser” (media de descanso mayor que la media de actividad). Los pacientes “overdippers” también parecen ser un grupo de mayor riesgo, pues son más frecuentes en ellos los episodios de isquemia miocárdica y las lesiones cerebrovasculares. El tipo de descenso de la presión arterial nocturna tiene, así, valor pronóstico, siendo los normotensos “dippers” los de mejor pronóstico y los hipertensos “non dippers” o “riser” los de peor pronóstico de mortalidad cardiovascular ²⁹.

Ante esta situación, muchos investigadores se han preguntado si se puede reducir la media de descanso de la presión arterial con los antihipertensivos disponibles, surgiendo varios ensayos clínicos aleatorizados con fármacos antihipertensivos de diferente eficacia, duración y seguridad; fundamentalmente diuréticos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio (BCC), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), así como combinaciones de los mismos. Teniendo en cuenta que los factores implicados en la regulación de la presión arterial se caracterizan por tener variaciones circadianas, no es de extrañar que la eficacia de los

antihipertensivos depende de la hora de administración, tanto en sus efectos sobre la presión arterial como en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. De esta forma, han surgido numerosos estudios que muestran que la administración de algunos antihipertensivos a la hora de acostarse, en lugar de al levantarse, reduce en mayor medida la PA nocturna sin perder su eficacia durante las horas de actividad, consiguiendo perfiles de tipo “dipper”³⁵.

Un ejemplo es el proyecto “Hygia”, que podría ser el mayor estudio prospectivo llevado a cabo en riesgo cardiovascular. En este proyecto, realizado por investigadores de la Universidad de Vigo y médicos de los centros de salud de Galicia, y donde participaron 18000 pacientes a lo largo de once años, se demostró que las posibilidades de sufrir un accidente vascular se reducen en un 53% cuando el tratamiento antihipertensivo se toma por la noche en lugar de por la mañana. Entre los pacientes con enfermedades de riesgo cardiovascular estudiados, 1.446 tomaban toda la medicación por la mañana, 359 la tomaban al acostarse, y 854 tanto al levantarse como al acostarse. Se observó que la media de descanso de la PA fue significativamente mayor cuando toda la medicación se tomaba al levantarse que con uno o más fármacos al acostarse o toda la medicación al acostarse. Además, la prevalencia del patrón “riser”, fue mucho mayor en los pacientes que tomaban toda la medicación por la mañana que en los que tomaban alguno o todos los medicamentos al acostarse. Se realizó el mismo procedimiento con hipertensos diabéticos de tipo 2 obteniendo los mismos resultados^{35,36}.

De este modo, la administración de los antihipertensivos al acostarse tendría una correlación directa con la reducción de la presión arterial de descanso y de los perfiles “non dipper”. Así también lo documentaron en el estudio MAPEC (Monitorización Ambulatoria de la Presión arterial y Eventos Cardiovasculares) realizado en España tras la administración vespertina de al menos un fármaco antihipertensivo durante un seguimiento medio de 5,6 años, indicando que, aunque las mediciones en la consulta no variaban, la presión ambulatoria se reducía²⁹.

Sin embargo, entre los fármacos antihipertensivos, existen algunas excepciones que no modifican la presión arterial igual que el resto cuando se administran al acostarse.

Grupo farmacológico	Fármaco	Acción sobre PA
BCC	-Verapamilo de acción retardada -Nifedipino GITS	- ↓PA actividad en mayor medida ^a -No cronodependiente ^b
IECA	Imidapril	No cronodependiente ^c
β-Bloqueantes	Nebivolol	No cronodependiente ^d

a) En el estudio CONVINCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints) se observó que la administración de verapamilo de acción retardada al acostarse reducía en mayor medida la presión arterial de actividad que la de descanso, no siendo adecuada para perfiles “non dippers”.

b) Greminger P y col. concluyeron que la hora de administración de 30 mg/día de Nifedipino GITS no influía en el control de la presión arterial.

c) Kohno et col. no encontraron diferencias significativas en la reducción de PA nocturna cuando se administró por la noche 10 mg de Imidapril³².

d) Un estudio, llevado a cabo en la Universidad de Alabama en Birmingham, no encontró diferencias significativas en la presión arterial nocturna tras la administración de Nebivolol al

acostarse, aunque sí observó una reducción de la presión arterial importante previa a levantarse ³⁷.

Por otro lado, existen otros fármacos cuya administración nocturna favorece también la disminución de la presión arterial de descanso. 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 ³². La **melatonina**, también podría reducir la presión arterial nocturna tras su administración antes de dormir. Así lo documenta un estudio llevado a cabo por Sheer y col., donde observaron cómo la ingesta repetida de melatonina a la hora de acostarse (2,5 mg de liberación controlada) reducía la presión arterial aproximadamente 5 mmHg en pacientes con hipertensión no tratada en comparación con placebo. Sin embargo, los efectos beneficiosos a largo plazo no fueron demostrados. Además, otro estudio demostró que una combinación de melatonina y nifedipino administrada a medianoche empeoró la hipertensión, a través de un mecanismo desconocido. Esto lo confirma un metaanálisis reciente de más de 7 ensayos clínicos controlados, que sugiere que solo el complemento de liberación controlada de melatonina podría mejorar la hipertensión nocturna. Sin embargo, la melatonina todavía no se recomienda para tratar la hipertensión ³⁴.

Finalmente, la presión arterial puede desencadenar situaciones patológicas que aumentan aún más el riesgo cardiovascular, como la **aterosclerosis**. El equipo liderado por el profesor Oliver Sohnlein de la Universidad de Múnich, ha demostrado la influencia de los ritmos circadianos en la aterosclerosis, situación patológica que favorece la aparición de accidentes cardiovasculares. En la aterosclerosis, se forman depósitos lipídicos en la pared vascular interna de las grandes arterias, lo que provoca la migración leucocitaria a la zona dañada atrayendo a cada vez más células. Esta migración de leucocitos depende de la liberación rítmica de la proteína quimioatrayentes de monocitos 1 (CCL2) derivado de células mieloides, de forma que sabiendo la ritmicidad de la liberación, es posible inhibirla en los momentos más adecuados para detener el reclutamiento solo en áreas ateroscleróticas. De este modo, la aterosclerosis podría también verse beneficiada del uso de la cronoterapia ³⁸.

CONCLUSIONES

Según la revisión realizada de la bibliografía existente, podemos concluir que:

-Una ingesta de alimentos a horas inhabituales o una desincronización crónica del ciclo vigilia-sueño son algunos de los factores que pueden llevar al desarrollo de obesidad, diabetes e hipertensión arterial; al igual que éstas, una vez asentadas, pueden provocar modificaciones en la organización temporal de los órganos periféricos y del reloj central, alterando los diferentes procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Aun así, el por qué y cómo se alteran estos ritmos circadianos en humanos es un área importante de investigación.

-El conocimiento cronofarmacológico de la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial nos permite la aplicación de la cronoterapia en las mismas a través de medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las medidas no farmacológicas que se podrían aplicar en todas ellas para su prevención y tratamiento son: evitar una ingesta alimentaria mayor por la noche, comer antes de las 15h y no interrumpir el ciclo vigilia-sueño de manera crónica. En cuanto al tratamiento farmacológico, sería conveniente tener en cuenta que:

- **En la obesidad:** la administración de Orlistat en dosis mayores en la comida y la cena, de Mysimba® con las comidas y de fármacos hipocolesterolemiantes a última hora de la tarde, podría aumentar la eficacia de los mismos.
- **En la Diabetes tipo 2:** la administración de ISGLT2 a bajas dosis a última hora de la tarde tiene un efecto mayor que a otras horas del día. El aumento de la dosis de repaglinida por la noche podría suponer un mejor control glucémico. La hiperglucemia disminuye al final del día y es superior por la mañana en los diabéticos, por lo que, teniendo en cuenta este hecho, los diabéticos podrían regular la administración de insulina aumentando su eficacia o disminuyendo su toxicidad.
- **En la Hipertensión arterial:** la administración de antihipertensivos, a excepción del Verapamilo de acción retardada, el Nifedipino GITS, el Imidapril y el nevigolol, administrados a la hora de acostarse, en lugar de al levantarse, reducen en mayor medida la presión arterial nocturna sin perder su eficacia durante las horas de actividad, consiguiendo perfiles “dipper” de pacientes hipertensos frente a los “non dipper”, cuyo riesgo de padecer accidentes cardiovasculares es mayor.

-Los ensayos de cronoterapia en humanos necesitan una mayor inversión de tiempo, y por tanto, económica, ya que deben estudiar los efectos farmacológicos a horas diferentes del día. Realizando más estudios y poniendo en común todos los conocimientos existentes sobre la cronofarmacología de la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial, probablemente se reduciría la mortalidad por enfermedad cardiovascular, considerada la primera causa de muerte en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morera LD. Conceptos de cronofarmacología. Cent Inf Medicam y Farmacoter Hosp San Juan Dios. 2015; 5 (1): 1-6.
2. Tamosiunas G, Toledo M. Chronopharmacology: a new variable that could account for the variability of the therapeutic response. Arch Med Interna. 2010; 32(4): 65-69.
3. Challet.E. Cronobiología Bases y aplicaciones en la nutrición. Madrid: Medica Panamericana; 2012.
4. Efraín A, Sepúlveda C, Antonio L, Ruiz M, Patiño NM. Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a los medicamentos. Fac Med UNAM. 2008; 51 (2): 70-74.
5. Fernández MS, Ruiz M. Cronofarmacología. Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica. 2a. Madrid: Medica Panamericana; 2013. 239-246.
6. OMS: Organización Mundial de la Salud [Internet]. Disponible en <https://www.who.int/es>
7. Vázquez M, Fagiolino P, Eiraldi R, Maldonado C. Influencia del género, del envejecimiento y de los ritmos circadianos en la farmacocinética de las drogas. En: Beas C, Ureña ME, Rivera M, Camins A, editores. Tópicos de actualización en Neurobiología: Excitotoxicidad y cognición en enfermedades neurodegenerativas. 1ª Barcelona; 2010. 355-368.
8. Pérez Y. Farmacología en el paciente obeso. Anest. 2011.
9. Madrid J. Cronobiología y Experimentación Animal. Res Surg. 2000;9:10-24.
10. Calvo M, García MJ, Martínez J, Fernández M. Farmacocinética clínica. En: SEFH. Farm Hosp. 2002; 12 (2):632-633.
11. Garaulet M. Ritmos circadianos y crononutrición. Rev esp pedr. 2017; 73(4):255-258.
12. Hsieh S, Muto T, Murase T, Tsuji H, Arase Y. Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioural factors in Japanese men. Internal medicine. 2011; 50(21): 2499-2502.
13. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Orlistat [Internet]. Disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78962/78962_ft.pdf
14. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Saxenda [Internet]. Disponible en :

- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html
15. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica mysimba [Internet]. Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/p/114988001/P_114988001.pdf
 16. Martínez-Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin.* 2004;123(6):230–235.
 17. Ximena Raimann T. Obesidad y sus complicaciones. *Rev Med Clin Condes.* 2011;22(1):20–26.
 18. Molina Cabrera R. Review of the chronopharmacology in the pharmacotherapeutic response. *Gac Med Bol.* 2015;38 (1):28–29.
 19. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson C. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018; 84: 11-27.
 20. Sánchez Y, Meixuero A, García K, Remes J. Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados. *Rev med.* 2019; 10(2):185-190.
 21. Chaves I, van der Horst G, Schellevis R, Holstege F, Smidt M, Hoekman M. Insulin-FOXO3 Signaling Modulates Circadian Rhythms via Regulation of Clock Transcription. *Curr Biol.* 2014; 24(11): 1248-1255.
 22. Vieira E. La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes. *Rev End Diab Nutr.* 2015; 31(2): 45-80.
 23. Carranza J, López S. Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. *Cronofarmacología de la repaglinida.* *Med Int Mex.* 2012;28(6):564-567.
 24. Hellman B, Gylfe E, Grapengiesser E, Dansk H, Salehi A. Insulin oscillations clinically important rhythm. Antidiabetics should increase the pulsative component of the insulin release. *Klin Och Vet.* 2007; 104(33):2236-2239.
 25. Mahia M, Díaz A, García M, Hernández J, Alonso C. Estudio de los niveles de cortisol sérico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Mex Patol Clin.* 2009; 56(4):257-261.
 26. SED: Sociedad Española de Diabetes [Internet]. Disponible en: <http://www.sediabetes.org/>
 27. Sulli G, Manoogian E, Taub P, Panda S. Training the circadian Clock, Clocking the Drugs, and Drugging the Clock to Prevent, Manage, and Treat Chronic Diseases. *Trends Pharm Scienc.* 2018; 39(9):812-827.
 28. Santamaría R, Gorostidi M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Rev nefr.* 2013; 5(1): 1-88.
 29. Bendersky M. Cronoterapia en hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(3):119-124.
 30. Crnko S, Cour M, Van Laake L, Lecour S. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction. *Vasc Pharm.* 2018; 108: 1-7.
 31. Barneto MC, Garmendia JR, Fernández J, Casaseca JP, Andrés JM, Corral E. Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Med Clin.* 2012;139(12):515-521.
 32. Calvo C, Hermida R. Hipertensión arterial y cronoterapia. *Gac Med Bilbao.* 2006;103:19-29.
 33. Marín M, Bendersky M, Páez O y col. Variaciones circadianas con repercusión cardiovascular. *Soc Arg Hypertens.* 2018.
 34. Crnko S, Cour M, Van Laake L, Lecour S. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction. *Vasc Pharm.* 2018; 108:1-7.
 35. Hermida R. Cronoterapia con antihipertensivos para mejorar el control de la presión arterial y reducir el riesgo vascular. *Med Clin.* 2015;144(2):62-64.
 36. Ayala D, Crespo J, Dominguez M, Moya A, Otero A, Rios M y col. Comparative Prognostic value of different Ambulatory Blood Pressure Parameters as Predictor of Stroke: The Hygia Project. *J Am Soc Hypertens.* 2015; 9(4):121-125.
 37. Becker B, Zhang D, Soliman R, Pollock D. Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Auton Neurosci.* 2019; 217:58-65.
 38. Winter C, Silvestre C, Ortega A, Lemnitzer P, Poelman H, Schumski A y col. Chrono-pharmacological Targeting of the CCL2-CCR2 Axis Ameliorates Atherosclerosis. *Metabolism.* 2018;28(1):175-182.