



## Conociendo la cronofarmacología: *parte I*

Ayu. Br. Martín Díaz, Asist. Dr. Stefano Fabbiani, Prof. Adjunto Dr. Federico Garafoni.

### Resumen

Este artículo es el primero de una serie sobre cronofarmacología, la ciencia que estudia cómo los ritmos biológicos afectan la acción de los medicamentos. Se presentan los fundamentos de la cronobiología, incluyendo los relojes biológicos internos, de la cronofarmacocinética, la cronofarmacodinamia, la cronotoxicidad y la cronoterapia, es decir el uso racional del tiempo para optimizar los tratamientos.

**Palabras clave.** Cronobiología. Cronofarmacología. Cronofarmacocinética. Cronofarmacodinamia. Cronoterapia.

### Introducción

Este artículo constituye el primero de una serie dedicada a abordar la cronofarmacología en toda su amplitud. Se iniciará con una revisión de sus conceptos con el objetivo de analizar la misma como contribuyente a la variabilidad en la respuesta terapéutica.

Posteriormente, se explorará su impacto clínico en distintas poblaciones, tales como mujeres embarazadas, pacientes pediátricos, entre otros. Finalmente, se revisarán las potenciales aplicaciones de la cronofarmacología en la práctica clínica, por ejemplo en el manejo de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus como una estrategia para promover el uso racional.

**En este primer número se abordarán las bases biológicas de la cronofarmacología y sus implicancias en la terapéutica.**

### Cronobiología

La cronobiología es la **ciencia que estudia los ciclos biológicos en los organismos vivos**. Estos ciclos están regulados por relojes internos y pueden sincronizarse con señales externas como la luz solar, los horarios de comida o la actividad social.(1-2)

Los tres tipos principales de ciclos biológicos son:

- Ciclos circadianos: aproximadamente de 24 horas, como el sueño y la vigilia.
- Ciclos ultradianos: menores a 24 horas, como el ciclo del hambre o la secreción hormonal.
- Ciclos infradianos: mayores a 24 horas, como el ciclo menstrual.

El mecanismo básico de cronometraje de los ritmos biológicos es autónomo a nivel celular, y existen relojes autosostenidos en la mayoría de las células. Sin embargo, la mayoría de estos relojes se organizan jerárquicamente mediante un "reloj maestro" que se ubica en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo, que recibe luz a través de la retina y comunica señales de sincronización a cronómetros "esclavos" a nivel celular. Este reloj se sincroniza principalmente con la luz, que actúa como el principal sincronizador externo.(1-2)

Este sistema regula funciones vitales, tales como: la secreción de melatonina que induce el sueño, los niveles de cortisol que se elevan al amanecer para acondicionar al cuerpo para la actividad, la temperatura corporal, la presión arterial y otras funciones fisiológicas.(1-2)

Los ritmos biológicos permiten a los organismos adaptarse a los cambios externos diarios. Por ejemplo, cuando se producen modificaciones geográficas (viajes), esto induce cambios en los relojes mencionados, sumando otro fenómeno de variabilidad. Esto se conoce como cronostasis, es decir, los mecanismos responsables que establecen un orden al ritmo biológico con el geofísico. El principal sistema mediante el cual actúa la cronostasis es el ritmo circadiano.(2)

Esta estructura jerárquica de relojes podría tener implicancias para la farmacología, ya que si estos relojes regulan distintos procesos biológicos relacionados con la farmacocinética y el efecto de los fármacos, entender el funcionamiento de estos relojes biológicos podría ser pertinente para la terapéutica.(2)

## Cronofarmacología

La cronofarmacología es la **disciplina que estudia cómo los ritmos biológicos, especialmente los circadianos, influyen en los efectos y la cinética de los fármacos.** Dentro de esta área se distinguen dos ramas principales: la cronofarmacocinética, que analiza cómo los procesos farmacocinéticos se ven afectados por el momento del día en que se administra un medicamento; y la cronofarmacodinamia, que se enfoca en cómo el efecto de un fármaco varía según la hora de su administración.(3)

La farmacocinética de los medicamentos está fuertemente influenciada por los ritmos circadianos, afectando todos sus procesos (absorción, distribución, metabolismo y excreción). En cuanto a la absorción, esta puede variar debido a fluctuaciones en el flujo

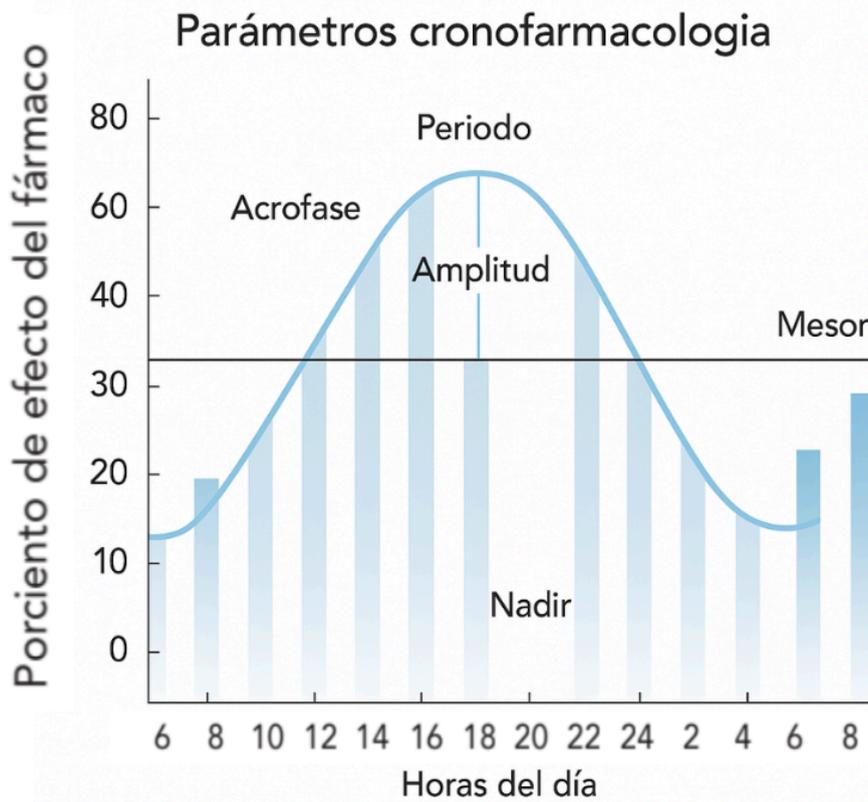
sanguíneo esplácnico, el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal y las secreciones gástricas y enzimáticas; todos estos factores son mayores durante el día, lo que aumenta la absorción diurna. Por ejemplo, la biodisponibilidad de propranolol cambia significativamente dependiendo de la hora en que se administra, absorbiéndose más rápidamente durante una dosis matutina respecto a una nocturna. La distribución también se ve afectada por los ritmos circadianos, en especial por variaciones en el volumen plasmático y en la unión a proteínas plasmáticas como la albúmina, lo cual puede alterar la cantidad de fármaco disponible en los tejidos. Un caso representativo es el de algunos antibióticos cuyo volumen de distribución varía, siendo mayor durante el día que durante la noche.(2-3)

Por otro lado, el metabolismo de los fármacos, especialmente en el hígado, no es constante a lo largo del día. Esto implica que la velocidad de biotransformación de ciertos medicamentos cambia según la hora, como ocurre con la enzima CYP3A4, que alcanza su mayor actividad durante las horas de la tarde o la noche. La síntesis de ácidos biliares también sigue un ritmo diurno y como consecuencia, se ha observado que la excreción biliar de fármacos, como ampicilina, es mayor durante el día. Finalmente, la excreción renal también presenta variaciones circadianas debido a cambios en el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la reabsorción tubular. Se ha observado que los transportadores con afinidad preferencial por aniones orgánicos a nivel renal presentan una mayor expresión diurna. El pH urinario tiene valores más bajos por la mañana pudiendo influir en la eliminación renal de medicamentos. Un ejemplo de esto son los aminoglucósidos, cuya excreción sería menor en la noche, afectando tanto su efectividad como su toxicidad.(2-3)

Por otro lado, la cromodinamia o cronoestesia estudia el cambio de la interacción fármaco-receptor, dado por las variaciones en la disponibilidad de los receptores y en las cascadas de segundos mensajeros. Asimismo, los mecanismos de retroalimentación y regulación receptoral y hormonal varían a lo largo del día, por ejemplo la densidad y capacidad de respuesta de los receptores beta-adrenérgicos es mayor durante el día; por lo que los betabloqueantes podrían ser más efectivos al administrarlos en este período. Del mismo modo, la disponibilidad de los receptores colinérgicos puede aumentar durante la noche, por lo que sería estratégico optimizar los broncodilatadores en este período para el control de la broncoconstricción.(3-4) Estos hallazgos son fundamentalmente descritos en modelos de experimentación, por lo que sería necesario realizar más estudios clínicos que evalúen la relación entre la hora del día de la administración de un fármaco y los resultados clínicos.

Estos procesos cinéticos y dinámicos alcanzan magnitudes diferentes a lo largo del ciclo circadiano. Se entiende por acrofase cuando el proceso es máximo y nadir cuando es mínimo, con un rango denominado amplitud. El valor medio de estos procesos se denomina mesor.(4)

**Figura 1.** Parámetros de cronofarmacología.



Adaptado de Farmacología General. Una guía de estudio.(4)

La cronoergia entonces considera la respuesta farmacológica para determinado paciente en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas. Por otro lado, la cronotoxicidad estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de un fármaco en función de los ritmos biológicos. Los conceptos mencionados se describen en la tabla 1.(4)

Finalmente, la cronoterapia implica la aplicación de los conceptos mencionados para la prescripción y optimización del uso de fármacos basado en ritmos biológicos.

**Tabla 1.** Conceptos básicos de cronofarmacología.

Ritmo biológico	Variación temporal que ocurre de manera regular en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones.
Período	Espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos. Permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia.
Fase o acrofase	Hora del día en que la variable estudiada adopta

	el valor más alto.
Nadir	Hora del día en que la variable estudiada adopta el valor más bajo
Amplitud	Valor medio de la variabilidad total del periodo considerado.
Mesor	Punto medio de todos los valores obtenidos de la variable medida durante un periodo de tiempo.
Ritmos ultradianos o de alta frecuencia	Periodo del ritmo menor a 20 horas; por ejemplo, actividad cardiaca, respiratoria y secreción pulsátil de hormonas.
Ritmos infradianos o de baja frecuencia	Periodo del ritmo mayor a 28 horas; por ejemplo, ritmos circaseptanos (cerca de 7 días), ritmos circamensuales (cerca de 30 días, como la menstruación), ritmos circanuales o estacionales.
Ritmos circadianos	Periodo del ritmo que oscila entre 20 y 28 horas.
Cronofarmacocinética	Variación temporal de los parámetros farmacocinéticos debido a la variación rítmica a lo largo del día.
Cronofarmacodinamia o cronoestesia	Estudia la interacción fármaco-receptor a lo largo del día.
Cronoergia	Respuesta a un fármaco en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas.
Cronotoxicidad	Estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de un fármaco en función de los ritmos biológicos.
Cronoterapia	Prescripción de fármacos basado en ritmos biológicos. Optimiza los tratamientos al considerar el comportamiento de las enfermedades y de la liberación de mediadores inflamatorios y actividad enzimática a lo largo del día.

## Conclusiones

En esta primera entrega se dio una aproximación a aspectos básicos sobre la cronofarmacocinética y cronoestesia y sus potenciales implicancias en la variabilidad de la respuesta terapéutica.

Es importante profundizar en estos conceptos que podrían impactar en los resultados clínicos, denominado cronoterapia, y en la prescripción razonada de medicamentos, con el fin de alcanzar el máximo beneficio con el menor riesgo admisible.

En el próximo número del Boletín se abordarán conceptos de su impacto clínico en diferentes poblaciones.

---

### Cómo citar este artículo

[Díaz, M. Fabbiani, S. Garafoni, F]. [Conociendo la cronofarmacología]. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025; 16(1). 6 p.

---

## Bibliografía

1. S.J. Kuhlman et al. Introduction to Chronobiology. Cold Spring Harb Perspect Biol 2018;10:a033613.
2. Dallmann, R., Brown, S. A., & Gachon, F. (2014). Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annual review of pharmacology and toxicology, 54, 339–361. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923>
3. Baojian, W. Danyi, L. Dong, D. (2020). Circadian Pharmacokinetics. Springer.
4. Hernández, A. Farmacología General. Una guía de estudio. McGraw Hill.