



Conociendo la cronofarmacología: *parte II*

Ayud. Br. Martín Díaz, Asist. Q.F. Lucia Lueiro, Asist. Dr. Stefano Fabbiani.

Resumen

La cronobiología estudia los ciclos biológicos regulados por relojes internos que se sincronizan con señales externas como luz, comidas o actividad social. Durante el embarazo, la madre transmite ritmos circadianos al feto a través de la placenta mediante hormonas como melatonina, dopamina y glucocorticoides. En la infancia, los ritmos circadianos se consolidan entre las 6–12 semanas, regulando sueño, hormonas y metabolismo. Alteraciones tempranas pueden predisponer a patologías metabólicas, cardiovasculares y cognitivas. En adultos mayores, los ritmos circadianos se atenúan, con menor producción de melatonina, fragmentación del sueño y aplanamiento de oscilaciones endocrinas y metabólicas. Esto contribuye a cronopatologías vinculadas a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

En el presente boletín, segundo en una propuesta de varios números, se abordan la cronobiología y cronofarmacología en poblaciones fisiológicamente especiales, como son embarazo, infancia y adultos mayores.

Palabras clave. Cronobiología; cronofarmacología; poblaciones especiales.

Introducción

Continuando con la propuesta del boletín anterior, en esta oportunidad se hará énfasis en la cronofarmacología en diferentes poblaciones como son pediatría, embarazo y adulto mayor y su impacto en la variabilidad en la respuesta terapéutica.

Repasando, 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.(1-3)

Distintas señales durante el embarazo pueden sincronizar los ritmos diarios entre la madre y el feto, así como también ocurren cambios en los ciclos biológicos vinculados a las horas de sueño en población pediátrica y en el adulto mayor, quienes a su vez tienen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios de las edades en los extremos de la vida. Se analizarán por grupo.

Cronobiología en el embarazo

Durante la gestación, a través de la placenta, la madre regula la temperatura y provee oxígeno, nutrientes y hormonas. Inevitablemente, esto implica que el feto está expuesto a los ritmos diarios de la actividad materna, la ingesta de alimentos y hormonas como la melatonina y el cortisol (4).

La sincronización circadiana por parte de la madre ocurre principalmente a través de la detección del ciclo luz-oscuridad mediante las células ganglionares retinianas fotosensibles (pRGCs), que envían proyecciones a los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), tanto en fetos masculinos como femeninos. Como fue mencionado en el boletín previo, los NSQ son considerados el “marcapasos” circadiano maestro. Las interrelaciones cronobiológicas entre la madre y el feto se describen en la figura 1.(5)

Existe un sesgo hacia la investigación de la cronobiología en hombres por lo que la evidencia en mujeres embarazadas es escasa. Se describen a continuación algunos datos.

El sistema visual y circadiano humano se desarrolla gradualmente durante el período fetal y postnatal temprano. El desarrollo del ojo humano comienza en la semana 4 de gestación, mientras que el NSQ fetal ha sido visualizado mediante marcaje radiactivo desde la semana 18, mostrando características de maduración a partir de ese momento (Reppert et al., 1988; Rivkees y Lachowicz, 1997). El NSQ materno desempeña un papel importante en la transmisión de señales circadianas de sincronización al feto, que funcionan como “*Zeitgebers*” o señales ambientales para el feto durante todo el embarazo. Las señales maternas responsables de la comunicación circadiana materno-fetal incluyen melatonina, corticosterona y dopamina (5). Sin embargo, ninguna de ellas es suficiente para el ajuste del ritmo circadiano fetal, lo que indica la existencia de vías paralelas o compensatorias mediante las cuales la madre puede coordinar la sincronización diaria de su descendencia (5). Los estudios citados no aclaran si esta evidencia experimental fue realizada en fetos masculinos, femeninos o ambos.

La melatonina se sintetiza de manera circadiana en la glándula pineal materna y es capaz de atravesar la placenta. Durante el día, los niveles plasmáticos de melatonina son bajos y aumentan durante la noche, y se considera que la comunicación entre el sistema circadiano materno y fetal ocurre principalmente a través de estas variaciones en los niveles plasmáticos de melatonina. De manera interesante, los receptores de melatonina se expresan en muchos tejidos fetales y participarían en la sincronización.(6)

La expresión diaria de dopamina durante el embarazo no se ha estudiado ni en humanos ni en roedores. En humanos se ha estudiado en hombres, en donde se observa que los niveles plasmáticos alcanzan su punto máximo alrededor del despertar y su punto más bajo en medio del sueño (aproximadamente las 3:00 a. m.). La prolactina, los estrógenos y la dopamina tienen una relación antagónica en el cerebro, donde los niveles de dopamina aumentan cuando los de prolactina disminuyen, y viceversa. Estudios en embarazadas mostraron un aumento de 15 veces en la concentración de dopamina en el líquido amniótico entre el segundo trimestre (15-20 semanas de gestación) y el tercer trimestre (36-41 semanas). Es probable que en parte se explique por la conversión de L-dopa fetal, pero se desconoce qué proporción de los niveles de dopamina en el líquido amniótico provienen de la madre y el feto. Se sabe que la melatonina y la dopamina

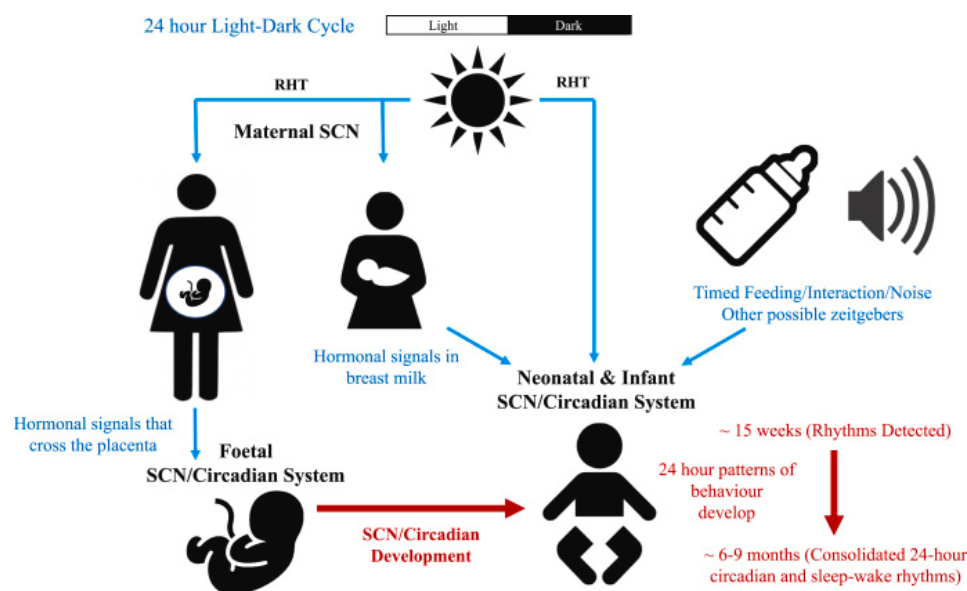
actúan de forma antagónica, pero aún se desconoce sobre cuándo y cómo la dopamina endógena puede influir en el feto (7).

La corticosterona plasmática alcanza su nivel máximo en la mañana temprana, para preparar el organismo para la actividad diaria, impulsado por el NSQ. Esto ocurre también durante el embarazo, sin embargo, los datos son limitados sobre la expresión rítmica de glucocorticoides en este periodo, pero se ha descrito un aumento progresivo entre las semanas 11 y 22 de gestación, que se mantiene alto hasta el inicio del parto.

La placenta regula el paso de glucocorticoides de la madre al feto a través de la 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2), que metaboliza la mayoría de los glucocorticoides maternos, impidiendo que atraviesen la placenta y entren en la sangre fetal y se ha observado que sus niveles son máximos durante la noche. Estudios *in vitro* demostraron que la exposición crónica a dexametasona prolonga el período circadiano. Sin embargo, la exposición aguda desplaza la expresión máxima de genes vinculados al ritmo circadiano (PER2; *periódicos*) en función de la hora del día. A pesar de estos estudios experimentales se desconoce si los glucocorticoides sincronizan los ritmos circadianos fetales, pero están bien posicionados para desempeñar un rol importante(7).

No se especifica en los estudios que describen estas señales fueron en fetos masculinos o femeninos.

Figura 1. Factores cronobiológicos que influyen en los sistemas circadianos prenatales y postnatales.



Extraído de. Lewis, Philip et al. Sleep medicine reviews vol. 73 (2024).(6)

Azul = Señales de tiempo circadiano; Rojo = Objetivos/Resultados.

Prenatal: La madre embarazada transmite señales a los núcleos supraquiasmáticos (SCN) a través del tracto retinohipotalámico (RHT), proporcionando información de tiempo rítmico al feto en desarrollo. Postnatal: Aunque existe una variación significativa, los recién nacidos pueden pasar aproximadamente el 70 % de su tiempo dormidos sin un patrón obvio de 24 horas. El sueño ocurre en intervalos de ~4 h en la segunda semana, los patrones rítmicos de ~25 h surgen en la quinta semana, y la mayoría de los bebés pueden dormir

cada vez más en episodios de 6+ horas en la noche entre los seis y nueve meses . Se cree que estos cambios son impulsados por el desarrollo del sistema circadiano y los procesos homeostáticos que regulan el tiempo del sueño.

A la fecha no se sabe con exactitud si la ritmicidad observada está impulsada por la maduración del NSQ fetal (es decir, por el aumento de la ritmicidad intrínseca) o por la sincronización a través de señales maternas externas (7).

La evidencia del uso de medicamentos influenciados por las señales mencionadas durante el embarazo es escasa. Algunos estudios han demostrado que la duración de la analgesia epidural durante el parto se ve afectada significativamente por el momento de administración, con una diferencia media de 27% entre su administración durante el día (12:00 -18:00 h) en comparación con la noche (20:00 - 22:00), siendo mayor durante el día (8,9).

Desde el punto de vista terapéutico, considerando que el útero materno es un ambiente oscuro, se ha planteado que los prematuros deberían ser atendidos en condiciones de casi oscuridad en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) para promover el crecimiento, el sueño y el neurodesarrollo, lo que además reduciría los días de ventilación mecánica y la estadía hospitalaria. Asimismo, la exposición al ruido puede alterar la expresión del gen del reloj en el NSQ, pero aún no se han estudiado los efectos del ruido cíclico en la ritmicidad circadiana en la UCIN.(10)

Es necesario mayores estudios que evalúen la repercusión de la administración de medicamentos durante el embarazo en distintos períodos del día.

Cronobiología en pediatría

Los ciclos diarios en la etapa pediátrica se comienzan a establecer desde la etapa intrauterina como fue mencionado, y se continúan desarrollando posterior al nacimiento. En este sentido, se establece un ritmo de temperatura a partir del primer mes de vida y entre las 6-12 semanas los ciclos de sueño/vigilia y los ritmos circadianos en la producción hormonal. Se plantea que tras una cronodisrupción gestacional y periconcepcional se producirían alteraciones en los ritmos de la glucosa, insulina, glucocorticoides, leptina y triglicéridos, que conduciría a enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Esto podría explicarse porque las **algunas exposiciones ambientales** como sueño insuficiente, exposición a la luz artificial durante la noche, trabajo por turnos y viajes a través de zonas horarias **durante el período periconcepcional y en las primeras etapas de la vida pueden conducir a adaptaciones epigenéticas y del desarrollo, que podrían aumentar el riesgo de enfermedades en etapas posteriores de la vida** (10). Del mismo modo, una revisión de la literatura que incluyó revisiones sistemáticas sobre la salud del sueño pediátrico entre el año 2002 y 2022, evidenció que una duración adecuada del sueño es crucial para el crecimiento y el desarrollo de niños, niñas y adolescentes. La corta duración del sueño se correlaciona con obesidad, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, déficit atencional e hiperactividad, deterioro de la memoria a corto plazo, menor rendimiento académico y conductas negativas (11,12). La revisión no especifica si los estudios incluyen población femenina o

masculina o ambas. Es necesario realizar estudios clínicos y metaanálisis para determinar causalidad.

Un ejemplo de la aplicación de la cronofarmacología en pediatría es la Fenitoína. Se ha observado una mayor excreción durante el día (75%) en comparación con la noche (25%) en niños y niñas, por lo que podría existir variabilidad en la respuesta en estos períodos. Asimismo, la administración de glucocorticoides en la acrofase plasmática de cortisol (en la madrugada y mañana temprana) tendría mejores resultados en varones con asma, así como también reduciría los efectos adversos de estos medicamentos, habiéndose demostrado que su administración en este período tendrían efectos negativos sobre el crecimiento. (Reinberg, A., Smolensky, M., Labrecque, G., & Hallek, M. (1987). Aspects of chronopharmacology and chronotherapy in children. *Chronobiologia*, 14(3), 303–325.)

Es necesario mayor evidencia que apoye estos hallazgos y revele nuevas aplicaciones terapéuticas de la cronofarmacología en población pediátrica.

Cronobiología en el adulto mayor

Los adultos mayores presentan pluripatologías y en consecuencia polifarmacia, lo que conlleva un alto riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas. Además esta población presenta alteraciones farmacocinéticas propias del envejecimiento, que no se abordarán en el presente boletín, sin embargo, los ritmos circadianos en adultos mayores afectan el metabolismo, la nutrición y alimentación, el ciclo de sueño/vigilia, la temperatura corporal, niveles plasmáticos de cortisol y melatonina. A pesar de estos cambios biológicos, se conoce muy poco acerca de cómo envejece el sistema circadiano. **Las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares están influenciadas por ritmos biológicos, lo que evidencia una denominada cronopatología** (es decir, diferencias predecibles en el tiempo en el riesgo y la gravedad de eventos mórbidos e incluso mortales durante ciclos diarios, meses y años). (13,14)

Se han descrito numerosas alteraciones del ciclo sueño/vigilia en ancianos, que se caracterizan por despertares más frecuentes y tiempos de sueño más cortos, por lo tanto, el ritmo de sueño/vigilia comienza a fraccionarse y su capacidad para dormir por la noche disminuye dramáticamente. Estos cambios estarían mediados por una menor producción y liberación de melatonina (14). Asociado a estas alteraciones del ritmo de sueño/vigilia, se sabe que otros ritmos endocrinos y metabólicos sufren una disminución en su amplitud y va desapareciendo la diferencia de oscilación entre el día y la noche que caracteriza a estas variables, hasta que se presentan en valores constantes, o dicho de otro modo, sufren un aplanamiento en el ritmo circadiano (15).

Se han realizado numerosos estudios cronofarmacológicos en esta población, en particular con medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión, el cáncer y la artritis.

Por ejemplo, una pequeña muestra de adultos mayores, tanto hombres como mujeres, recibió una dosis de 0,5 mg de digoxina oral aleatorizados por orden horario. Se observó que el pico

plasmático fue significativamente mayor tras la ingesta matutina que tras la ingesta vespertina. Esto podría tener impacto en un fármaco cuya cinética es compleja.

Otro ejemplo es la variación diurna en la absorción de teofilina oral de liberación prolongada de 225 mg ya sea por la mañana o por la noche, que se ha evidenciado en estudios de dosis única aguda y en estado estacionario en un ensayo con adultos mayores. La concentración máxima disminuyó significativamente tras la administración vespertina, sin embargo, el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo fue significativamente mayor tras la administración matutina. Estas modificaciones cronocinéticas podrían resultar en niveles subterapéuticos de teofilina durante la noche. El estudio no especifica si los pacientes incluidos fueron hombres o mujeres.

Conclusiones

Los ritmos circadianos se ven influenciados en distintas situaciones fisiológicas como los extremos de la vida y el embarazo, lo que podría tener impacto en la terapéutica farmacológica, como se mencionaron algunos ejemplos. La evidencia en torno a estas poblaciones es aún escasa y es necesario más estudios que respalden las recomendaciones de prescripción y uso de medicamentos atendiendo a la cronofarmacología de estos grupos.

A medida que se tiene información más sólida sobre el impacto de la cronobiología en los efectos de los medicamentos se hará necesario incluirlo en las pautas posológicas como un ítem más de las mismas, además de la dosis, vías, forma farmacéutica, intervalo y duración del tratamiento. Es posible que los momentos de administración e intervalos deban adaptarse justamente a estos aspectos. Sin embargo falta evidencia para que estos datos se “sumen” y compaginen con otros factores que pueden hacer variar la respuesta terapéutica.

En el próximo número del boletín se discutirán aspectos cronofarmacológicos aplicados en distintas patologías.

Es claro que con esta información podremos no solo adaptar las pautas posológicas, tal como se comentó en líneas anteriores, sino monitorizar los tratamientos y evaluar si ante ausencia del resultado terapéutico es viable considerar el momento del día en que se administró el medicamento. Y tomar este aspecto como atributo para su rendimiento (respuesta) final en el paciente.

Bibliografía

- (1) Díaz, M., Fabbiani, S., & Garafoni, F. Conociendo la cronofarmacología. Boletín Farmacológico [Internet]. 2025; 16(1). 6 p. [Citado: año, mes].
- (2) Kuhlman, S. J., et al. Introduction to Chronobiology. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10:a033613.
- (3) Dallmann, R., Brown, S. A., & Gachon, F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2014;54:339–361. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923>
- (4) Bates, K., & Herzog, E. D. Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:198. doi:10.3389/fendo.2020.00198
- (5) Lewis, P., Wild, U., Pillow, J. J., Foster, R. G., & Erren, T. C. A systematic review of chronobiology for neonatal care units: What we know and what we should consider. Sleep Medicine Reviews. 2024;73:101872. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079223001284>
- (6) Lewis, P., Wild, U., Pillow, J. J., Foster, R. G., & Erren, T. C. A systematic review of chronobiology for neonatal care units: What we know and what we should consider. Sleep Medicine Reviews. 2024;73:101872. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079223001284>
- (7) Van Gilst, D., Puchkina, A. V., Roelants, J. A., Kervezee, L., Dudink, J., Reiss, I. K. M., Van Der Horst, G. T. J., Vermeulen, M. J., & Chaves, I. Effects of the neonatal intensive care environment on circadian health and development of preterm infants. Front Physiol.
- (8) Pan, P. H., Lee, S., & Harris, L. (2005). Chronobiology of subarachnoid fentanyl for labor analgesia. Anesthesiology, 103(3), 595–599. <https://doi.org/10.1097/00000542-200509000-00023>
- (9) Touitou Y, Dispersyn G, Pain L. Labor pain, analgesia, and chronobiology: what factor matters? Anesth Analg. 2010 Oct;111(4):838-40. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ee85d9. PMID: 20870981.
- (10) Van Gilst, D., Puchkina, A. V., Roelants, J. A., Kervezee, L., Dudink, J., Reiss, I. K. M., Van Der Horst, G. T. J., Vermeulen, M. J., & Chaves, I. (2023). Effects of the neonatal intensive care environment on circadian health and development of preterm infants. Frontiers in physiology, 14, 1243162. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1243162>
- (11) 2024 Hyun Sunwoo, Yaeji Lee, Yu-Jin Kwon. Sixteen-Year Secular Trends in Sleep Duration Among Korean Children and Adolescents. Chronobiology in Medicine 2024;6(3):121-128. DOI: <https://doi.org/10.33069/cim.2024.0014>
- (12) Mark PJ, Crew RC, Wharfe MD, Waddell BJ. Rhythmic three-part harmony: the complex interaction of maternal, placental and fetal circadian systems. *J Biol Rhythms*. (2017) 32:534–49. doi: 10.1177/0748730417728671
- (13) Vazquez M, Fagiolino P, Eiraldi R, Maldonado C. Influencia del género, del envejecimiento y del los ritmos circadianos en la farmacocinética de las drogas. Departamento de Farmacología y Biofarmacéutica, Facultad de Química, Universidad de la República de Uruguay, Montevideo, Uruguay. “Tópicos de Actualización en Neurobiología” (2010); 24:355-371.
- (14) Tosini G, Owino S, Guillame J-L, Jockers R. Melatonin receptors: latest insights from mouse models. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. (2014) 36:778–87. doi: 10.1002/bies.201400017
- (15) Ángeles-Castellanos M, Becerril C, Cervantes G, Rojas-Granados A, Salgado-Delgado R, Escobar C. Envejecimiento de un reloj (cronobiología de la vejez). Rev Fac Med (Méx) [Internet]. 2011 Abr [citado 2025 Ago 25];54(2):33-40. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000200005&lng=es&nrm=iso