



Aplicando conocimientos de cronofarmacología en la terapéutica

Ayud. Br. Martín Díaz, Prof. Adj. Dr. Stefano Fabbiani.

Resumen

La cronoterapia es una disciplina que integra conocimientos de cronobiología y cronofarmacología para ajustar la administración de medicamentos según los ritmos biológicos del organismo, con el objetivo de optimizar los efectos terapéuticos y reducir los efectos adversos. Aunque este campo se encuentra en desarrollo y su aplicación clínica aún es limitada, resulta especialmente relevante en patologías cuyos síntomas presentan variaciones circadianas o poseen un importante componente neurohormonal, como la hipertensión arterial, la diabetes y otros trastornos metabólicos.

En la hipertensión arterial, la presión arterial sigue un ritmo circadiano caracterizado por valores más elevados durante la mañana y menores durante la noche. Además, los pacientes hipertensos pueden presentar diferentes perfiles de variación nocturna de la presión arterial, como los perfiles dipper, non-dipper, overdipper y riser. La identificación de estos patrones permite optimizar el tratamiento antihipertensivo, ya que diversos estudios sugieren que la administración nocturna de algunos fármacos puede mejorar el control de la presión arterial nocturna y reducir complicaciones cardiovasculares.

En la diabetes, los ritmos biológicos también influyen en la farmacocinética y en la respuesta a los tratamientos. La tolerancia a la glucosa y el metabolismo de los lípidos varían a lo largo del día, lo que podría justificar la administración matutina de algunos antidiabéticos o ajustes en las dosis de insulina. No obstante, la evidencia clínica sobre la eficacia de la cronoterapia aún es limitada, por lo que se requieren más estudios para definir su impacto terapéutico.

Palabras clave. Cronoterapia, cronofarmacología, hipertensión arterial, diabetes, metabolismo.

Introducción

En los números previos se abordaron aspectos generales de cronobiología y cronofarmacología, con énfasis en diferentes poblaciones. Estas áreas del conocimiento se encuentran en pleno desarrollo, sin embargo, su aplicación clínica aún es poco explorada como factor contribuyente a la variabilidad de la respuesta terapéutica. En este número se describen escenarios clínicos de posible uso de los ritmos biológicos para individualizar los tratamientos.

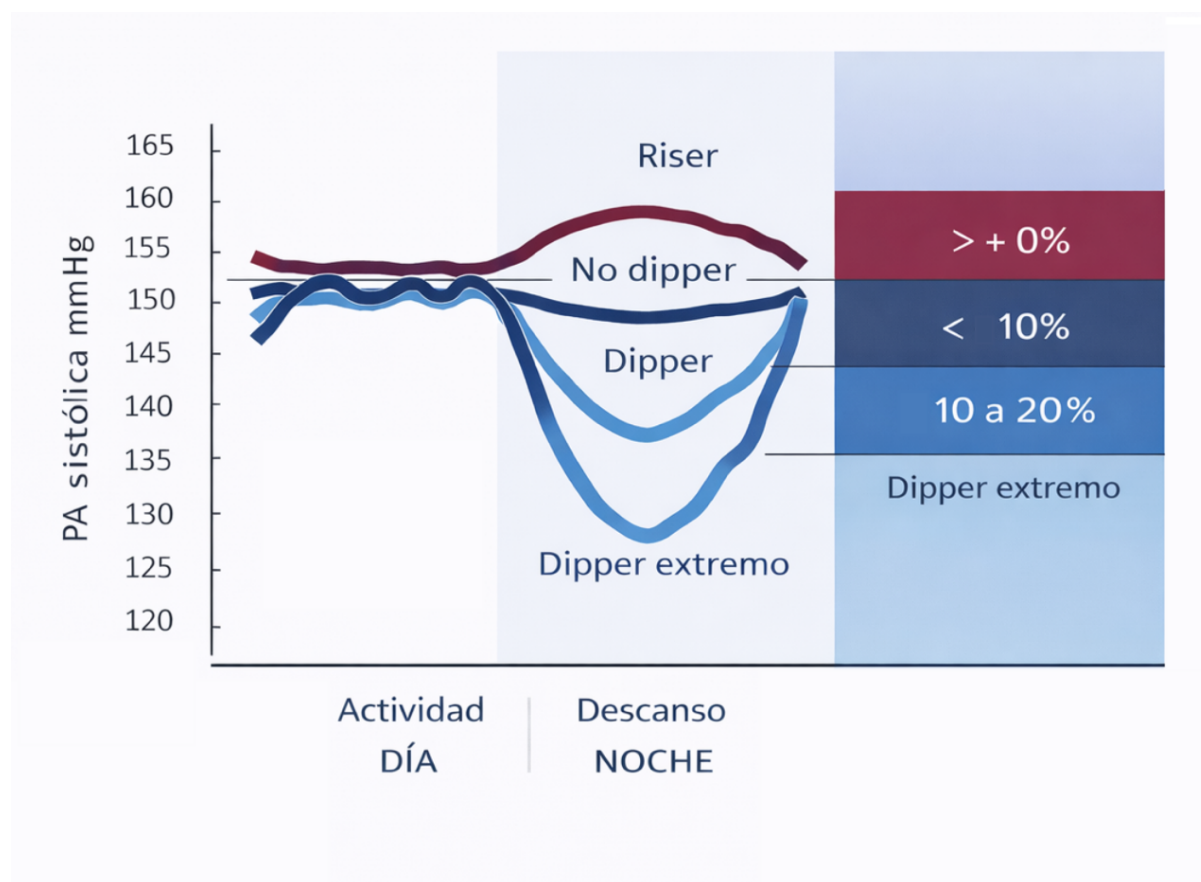
La **cronoterapia** es una disciplina que estudia las pautas posológicas de los fármacos, considerando los ritmos biológicos, integrando conceptos de cronobiología y cronofarmacología, con el objetivo de favorecer los efectos deseados y reducir los adversos. Sin embargo, aún no es posible aplicar la cronoterapia a todas las patologías, al menos en el estado del arte actual. Entre los fármacos a considerar se encuentran aquellos que presentan variaciones circadianas de las concentraciones plasmáticas o alta variabilidad de las concentraciones plasmáticas entre individuos, y entre las patologías aquellas con síntomas que cambian en función del momento del día o con un componente neuro-hormonal considerable, en particular las metabólicas como hipertensión arterial o diabetes, obesidad.

Cronoterapia en la hipertensión arterial

La presión arterial sigue un ritmo circadiano con valores sistólicos y diastólicos máximos por la mañana y mínimos a últimas horas de la noche. En pacientes con hipertensión arterial se ha observado que la farmacocinética de los antihipertensivos siguen modificaciones circadianas en comparación con individuos sanos, especialmente en los procesos de distribución y eliminación.

Tanto en normotensos como en hipertensos la presión arterial fluctúa, presentando valores más elevados entre las 10 y 18 horas, descendiendo progresivamente hasta alcanzar su nadir tres horas posteriores a este periodo de tiempo, manteniéndose en un rango estable durante el resto del día. Posteriormente en la noche comienza un lento aumento, coincidiendo durante el sueño con el periodo de movimientos oculares rápidos, hasta que sobre las primeras horas de la mañana presenta una elevación brusca previo al despertar, que se prolongará de cuatro a seis horas a lo largo de la mañana (producto de aumento de síntesis y liberación de catecolaminas y cortisol). Teniendo en cuenta este fenómeno sería lógico pensar que la efectividad de los antihipertensivos dependa de la hora de su administración. Numerosos estudios muestran que la administración de algunos antihipertensivos a la hora de acostarse reduce en mayor medida la presión arterial nocturna sin perder su efecto durante las horas de actividad y reduce sus complicaciones cardiovasculares. Estos resultados pueden tener mayor impacto en pacientes con elevaciones nocturnas de la presión arterial (PA) más significativas. De este modo se deben considerar los perfiles de la variación circadiana de la PA. Se denomina perfil “Dipper” a aquellos pacientes normotensos que presentan un descenso del 10 al 20% de su PA nocturna (el perfil más frecuente), perfil “Non dippers” cuando el descenso es <10% (20% de los pacientes hipertensos), perfil “Overdipper” cuando el descenso es >20% y “Riser” cuando tienes aumentos nocturnos de su PA (ver Figura 1). Identificar estos últimos perfiles de pacientes y los No dippers permitiría optimizar sus tratamientos antihipertensivos administrados previo al descanso nocturno. (1-3)

Figura 1. Perfiles circadianos de la presión arterial.



Asimismo, la farmacocinética en personas con hipertensión podría tener impacto en las concentraciones plasmáticas de medicamentos y en sus resultados clínicos. La distribución puede verse reducida en hipertensos como consecuencia de la rigidez arterial producida por la presión arterial elevada sostenida en el tiempo, favorecido por la acumulación de lípidos a nivel vascular provocando un estrechamiento de la luz vascular reduciendo el flujo sanguíneo tisular. En cuanto a la eliminación, esta también se ve reducida o aumentada. Por ejemplo, se produce una disminución del filtrado glomerular por rigidez vascular renal, reduciendo la excreción de fármacos eliminados por esta vía, con riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas. La relevancia clínica de estos cambios farmacocinéticos aún no se conoce. (4)

Cronoterapia en la diabetes

Los pacientes con diabetes presentan algunas diferencias en los procesos farmacocinéticos con respecto al resto de la población que podrían tener impacto en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que reciben. La absorción puede verse enlentecida por alteraciones en la función esofágica y gastroparesia. La excreción también puede verse disminuida por nefropatía diabética. El impacto de estas alteraciones sobre los tratamientos farmacológicos no se conoce. (5)

La tolerancia a la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos es mayor por la mañana y la sensibilidad a la insulina mayor por la noche, siendo la hiperglucemia más frecuente durante el día, por lo que la administración de antidiabéticos podría tener mayor efectividad

administrándose en la mañana. Las dosis de insulina necesarias para el control glicémico pueden ser mayores por la mañana o requerir menores dosis cuando son administradas a la en la noche. Estas fluctuaciones en el efecto insulínico deben considerarse en las pautas posológicas para optimizar el control glucémico y disminuir el riesgo de hipoglucemia. Asimismo, sería posible administrar insulinas de larga duración de acción una única vez en la mañana, realizando ajustes pertinentes de ser necesario. Otro ejemplo, las dosis necesarias de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) son menores cuando se administran en la tarde dado que la expresión de los receptores es mayor en esta hora del día.

Otra estrategia es utilizar las bombas de infusión continua de insulina mediante bombas implantables de liberación cronoterapia.(6-7)

Conclusiones

El conocimiento del comportamiento circadiano de la hipertensión arterial y la diabetes permite la aplicación de la cronoterapia.

Es relevante identificar los diferentes perfiles de comportamiento biológico de la presión arterial para optimizar el tratamiento antihipertensivo. En la diabetes la hiperglucemia disminuye al final del día y es superior por la mañana por lo que la administración de insulina y antidiabéticos orales puede individualizarse considerando estos factores.

La evidencia del impacto clínico sobre la cronoterapia es aún limitada y es necesario mayor investigación en esta área.

Bibliografía

1. Santamaría R, Gorostidi M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Revnefr.* 2013; 5(1): 1-88.
2. Bendersky M. Cronoterapia en hipertensión arterial. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(3):119-124.
3. Crnko S, Cour M, Van Laake L, Lecour S. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction. *Vasc Pharm.* 2018; 108: 1-7.
4. 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
5. Sánchez Y, Meixuero A, García K, Remes J. Manifestaciones gastrointestinales en Diabetes Mellitus y factores asociados. *Rev med.* 2019; 10(2):185 -190.
6. 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.
7. 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.

Cómo citar este artículo

Díaz M, Fabbiani S. Aplicando conocimientos de cronofarmacología en la terapéutica. *Boletín Farmacológico.* [Internet]. 2026. [Citado: año, mes] 2026; 17(1). 6 p.
