

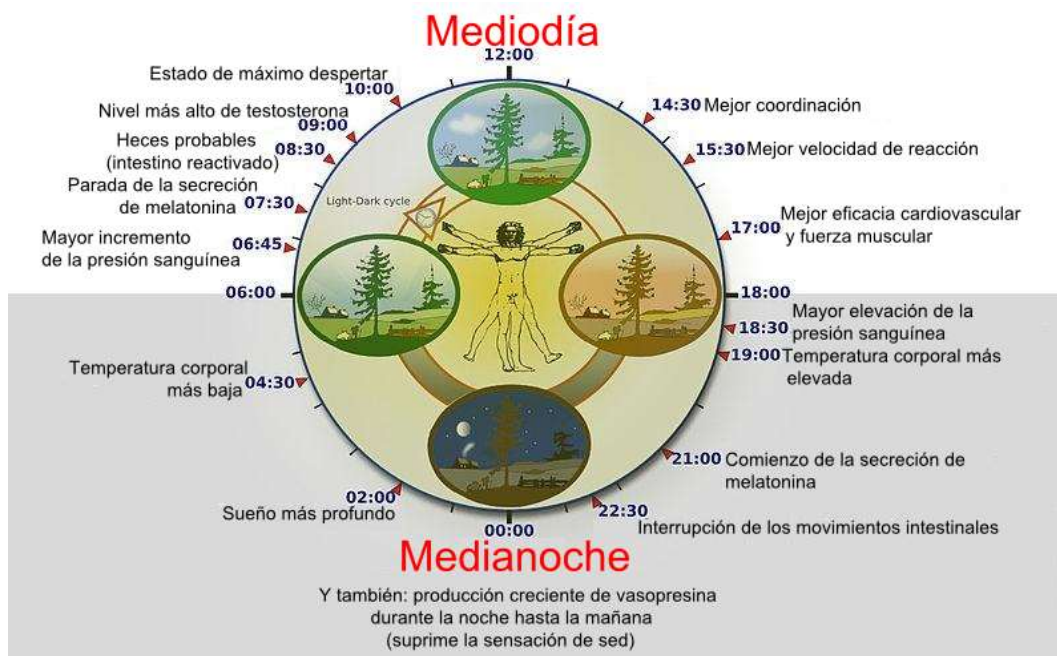
RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MEDICAMENTOS

BASADAS EN LA CRONOTERAPIA

La actividad y funciones de los seres vivos se manifiestan como variaciones periódicas o rítmicas y no como un proceso continuo. A estas variaciones se les conoce como ritmos biológicos, los que tienen una periodicidad cercana a las 24 horas se conocen como circadianos (el ciclo de dormir y despertar, la liberación de ciertas hormonas, etc). Estos ritmos están determinados genéticamente, son generados por un sistema o red de relojes, con un reloj biológico central o “maestro”, localizado en unas estructuras hipotalámicas llamadas núcleos supraquiasmáticos (NSQ) en el sistema nervioso central, y por relojes localizados en las células de diversos tejidos, conocidos como osciladores periféricos.

La **cronoterapia** es la administración de medicamentos temporalizada, en sincronización con los ritmos biológicos de los pacientes, para optimizar la eficacia terapéutica y minimizar los posibles efectos adversos.

Es importante considerar los criterios de la cronoterapia con el fin de optimizar la farmacoterapia de los pacientes, logrando resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida de los pacientes.



Considerar los principios de la cronoterapia en la administración de medicamentos, permite utilizar información valiosa al momento de definir horarios de administración en internación, y también para asesorar a los pacientes, tanto al momento de la prescripción como en la dispensación.

Mediante el rastreo de información científica en PubMed, Drugs y Google Académico, usando como palabras clave: "cronoterapia", "cronobiología", "ritmos biológicos", y el nombre de los principios activos más prescritos por vía oral a los pacientes internados en salas generales del Hospital (durante el primer semestre de 2016), se rescataron monografías, artículos científicos y recomendaciones de las sociedades científicas para 13 de los 22 medicamentos más prescritos.

En base a esa información científica se presentan las siguientes recomendaciones basadas en cronoterapia para optimizar el uso de medicamentos.

Horarios más convenientes de administración:

- Mañana:

Betametasona, Prednisona:

La secreción de hormonas del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal (hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa ó CRH, hormona adrenocorticotropa ó ACTH y Glucocorticoides) presenta un ritmo circadiano de secreción que está relacionado con los períodos de sueño-vigilia. Dicho ritmo presenta un máximo de secreción por la mañana temprano justo antes o al tiempo de levantarse, con una disminución paulatina durante el día y un mínimo antes de dormir. En los individuos que cambian de turno de trabajo, diurno a nocturno o viceversa, o en aquellos que se trasladan a zonas geográficas con distinto huso horario, se produce un cambio total de los períodos de sueño y vigilia que se acompaña de una modificación paralela del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal. La adaptación de dicho perfil de secreción al nuevo horario se produce lentamente, necesitándose un período de entre 5 y 10 días para restablecerse totalmente. Además de la variación circadiana, se ha encontrado una secreción episódica de ACTH y cortisol sobreimpuesta a los ritmos circadianos de estas hormonas a lo largo del día, la mayoría de estos episodios pulsátiles ocurren con mayor frecuencia de manera paralela al aumento circadiano entre las 03:00 y las 09:00 horas El organismo libera corticoides al máximo en torno a las ocho de la mañana.

Por ello conviene adaptar la administración a este ritmo circadiano, administrándolo a la misma hora: entre 8 y 9 de la mañana.

- Tarde:

Simvastatina, Atorvastatina La síntesis de colesterol sigue un ritmo circadiano de tal forma que la actividad de la HGM CoA-reductasa, enzima participante en el principio del ciclo metabólico de la síntesis del colesterol, es mayor por la noche tanto en las células sistémicas como en el hígado, por este motivo, ***las estatinas son más eficaces cuando se ingieren al final del día.***

Losartán, Enalapril y Carvedilol:

Todos los componentes del eje renina-angiotensina-aldosterona presentan una variación de sus concentraciones plasmáticas a lo largo del día. La renina valorada como actividad de renina plasmática (ARP) tiene su máximo entre las 04:00 y las 08:00 horas y su

mínimo alrededor de las 16:00 horas La tensión arterial (TA) siguen un ritmo circadiano que está estrechamente asociado al ciclo de sueño-vigilia. Por la noche, durante el reposo, se produce una disminución importante de la TA y la frecuencia cardíaca (FC). Por la mañana se produce un aumento acusado de la presión arterial coincidente con el despertar y el inicio de la actividad, y durante las horas de vigilia diurnas se observan amplias oscilaciones tanto de la TA como de la FC, que podrían estar asociadas a las condiciones ambientales.

Durante el día, asimismo, cabe diferenciar dos picos, uno que ocurre alrededor de las 09:00 horas y otro alrededor de las 19:00 horas, junto con un pequeño valle alrededor de las 15:00 horas de la tarde. Los factores responsables de las variaciones de la TA y la FC en los períodos sueño-vigilia son principalmente el sistema nervioso simpático y las catecolaminas adrenomedulares y otros sistemas presores como el eje renina-angiotensina-aldosterona, **se propone como estrategia terapéutica la administración nocturna del fármaco antihipertensivo, de forma que alcance concentraciones plasmáticas altas en el período nocturno y atenúe el incremento matinal de la presión arterial.**

Hidroclorotiazida, Furseמידا:(para tratamiento de HTA): la eficacia es mayor con la administración nocturna.

Acido acetilsalicílico: la administración a la hora de acostarse en pacientes con hipertensión leve reduce significativamente sus niveles de presión arterial. **La dosificación a la hora de acostarse protege en el esquema circadiano de la ocurrencia de accidentes cerebro-vasculares**, resultando de esta manera en una protección más efectiva.

Ranitidina: La secreción ácida gástrica es máxima entre las 21:00 y las 24:00 hs, y mínima por la mañana. Se recomienda **administrar los antagonistas H2 coincidiendo con la cena, cuando la secreción ácida está aumentando.**

Horario indistinto:

Omeprazol: Los inhibidores de la bomba de protones producen una inhibición irreversible que se prolonga durante más de 24 horas, pueden administrarse a cualquier hora del día.

Levotiroxina: en los estudios realizados el patrón del ritmo circadiano se mantuvo intacto durante la administración a la mañana y a la hora de acostarse, si bien en uno de ellos se observó que la administración antes de acostarse mejoraba significativamente los perfiles de hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo primario.

Considerar:Omeprazol y Levotiroxina deben administrarse en ayuna independientemente del ciclo circadiano.

BIBLIOGRAFIA:

- Kaur G y col. Timing of Administration: For Commonly-Prescribed Medicines in Australia. *Pharmaceutics*. 2016;8(2):13.
- Kumar R y col. Chronotherapy: New Approach for Treatment. *Middle-East J Scientific Research*. 2015; 23(7):1280-1285.
- Calvo C y col. Hipertensión arterial y cronoterapia. VIII Reunión SOVASHTA-2006. España.
- Serra H y col. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina (Bs As)* 2012.
- González F. Revisión bibliográfica: Cronofarmacología Aplicada a Cardiología. Tesis. 2013. Disponible en: <https://juanromocasanueva.files.wordpress.com/2013/05/monografia-corregida.pdf>
- Bolk N y col. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol*. 2007;66: 43–48