



Los ritmos biológicos y la terapéutica

Jaime Peña MD. M.sc. Profesor Asistente de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

En 1994 se realizó en Bratislava (Eslovaquia) una reunión a la que asistieron con igual entusiasmo estudiantes de estadística, matemáticos, astrónomos, esoteristas, biólogos y médicos de todas las disciplinas; el tema que atrajo a tan variado público no fue otro que la cronobiología, la ciencia que estudia la acción de los ritmos biológicos en los seres vivos; (1). y es que desde el inicio de la vida, la actividad de los seres vivos ha estado marcada por la ritmicidad, por la presencia del día y la noche, de las estaciones y de otras claves temporales que afectan a todas las funciones de los organismos vivos.

Los primeros estudios sobre cronobiología se hicieron hace dos siglos en Europa cuando Johann Heinrich Ferdinand Autenrieth publicó un tratado sobre los cambios registrados en el pulso y la temperatura corporal en periodos de 24 horas, desde entonces se utiliza el término circadiano para denominar periodos de 24 horas (*Circa: circulo y dies: día*) (2). En los últimos años esta disciplina ha despertado mucho interés en el campo de la medicina y hoy se reconoce ampliamente la importancia de los ritmos en las diferentes funciones biológicas, se han acumulado experiencias sobre la acción de los ritmos en los signos vitales, la agregabilidad plaquetaria, la circulación de los linfocitos, la función de los electrolitos, la secreción hormonal, la vida del hombre en el espacio etc., (3,4)

Los ritmos biológicos en fisiología

Los ritmos biológicos cubren un amplio espectro, existen ritmos de muy alta frecuencia, como los flujos de iones que tienen una periodicidad de milisegundos o la actividad de las células marcapaso cardiacas con periodicidad de segundos, y ritmos de baja frecuencia como la incidencia de enfermedades con variación estacional o los ritmos de reproducción animal de las regiones subtropicales, la cual ocurre principalmente en épocas de primavera para que así los recién nacidos puedan llegar más fuertes a la época de invierno; estos ritmos se denominan ritmos circa-anales porque ocurren una sola vez al año.

Los ritmos mejor conocidos son los ritmos diarios o circadianos; en los seres humanos se han identificado en todas las funciones vitales como la temperatura corporal, la presión sistólica y diastólica, la frecuencia cardiaca, las funciones respiratorias (volumen minuto y resistencia bronquial), las funciones renales (flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular, etc.) así como en las funciones cerebrales (estado de ánimo, funciones cognitivas, concentración, etc.). Además las concentraciones plasmáticas de varias hormonas incluyendo cortisol, ACTH, insulina, TSH, renina, angiotensina, aldosterona, adrenalina, noradrenalina, tiroxina,

melatonina, etc. exhiben ritmos circadianos. De igual manera, diversas investigaciones han permitido demostrar que los constituyentes de la sangre (número de glóbulos rojos y leucocitos) no son constantes en un periodo de 24 horas. (5).

Estos nuevos avances científicos contrastan con el tradicional concepto de homeostasis, defendido por los fisiólogos, según el cual el medio interno se mantiene constante en el tiempo por medio de mecanismos de retroalimentación especiales; este axioma tan arraigado en la medicina clásica ha contribuido sin duda a la lenta aceptación de la cronobiología por la ciencia médica, ya que esta nueva visión obliga a reconsiderar no solo la fisiología clásica sino también la práctica clínica y la terapéutica actualmente aceptada.

Los ritmos en biología en patología

Para muchas enfermedades los signos y síntomas no son constantes en un periodo de 24 horas tales como el asma y la artritis que exhiben signos y síntomas variables día y noche. (Ver tabla 1), (6,7,8). Los eventos cardiacos serios ocurren principalmente en horas de la mañana, también son más frecuentes los días lunes y en época de invierno ya que como indicaba el profesor Franz Halberg, estudioso de la cronobiología, "al corazón no le gusta el frío"(1).

Tabla 1. Enfermedades con cronología variable durante el día

Asma	Síntomas ampliamente mayores en la noche.
Rinitis Alérgica	Empeora al levantarse, mejora hacia el medio día.
Angina Clásica	Más común durante las primeras horas de actividad diaria.
Angina de Prinzmetal	Principalmente en periodo de sueño.
Infarto de Miocardio	Más común durante las primeras horas de actividad diaria.
Accidente cerebro vascular	Más común en las primeras horas de la mañana.
Hipertensión Arterial	Declina en las últimas horas del atardecer y se incrementa de nuevo en las primeras horas de la mañana.
Artritis reumatoidea	Sintomatología más intensa al despertar.
Osteoartritis	Sintomatología más intensa hacia la mitad o segunda parte del periodo de actividad.
Migraña	Sintomatología más frecuente en la mañana.
Enfermedad acidopéptica	El dolor se exacerba en la noche en horas de sueño.
Epilepsia	La incidencia de convulsiones usualmente se presenta en similares horas del día o de la noche dependiendo del paciente

Los ritmos biológicos en farmacología cronofarmacología

Tomando en consideración la información presentada anteriormente no es de extrañar que la efectividad, la toxicidad y la farmacocinética de los medicamentos sea influenciada por los ritmos biológicos, por ejemplo la hora de administración de un medicamento con relación a la fase del ritmo circadiano de uno de los eventos más estudiados, ya que el ritmo biológico puede afectar la acción del fármaco pero también hay fármacos como la melatonina que pueden afectar los ritmos biológicos, (9,10).

La cronofarmacología cuestiona ciertas hipótesis clásicas de la farmacología; así, la reacción de nuestro organismo frente a un fármaco depende de la hora en que se toma, por lo tanto, no es útil o incluso puede ser perjudicial el administrar los medicamento en dosis iguales y repetidas a lo largo de las 24 horas. Los sistemas objetivo (Células, tejidos u órganos) son sensibles a la acción benéfica o tóxica de un fármaco según la fase del ritmo circadiano en que se encuentran a la hora de administrar el producto.(11).

Las investigaciones sobre cronofarmacología han hecho necesario

proponer nuevos conceptos:

Cronofarmacocinética: Las variaciones circadianas de la concentración de los fármacos: A lo largo de su tránsito por el organismo un fármaco puede difundirse en varios espacios biológicos o compartimientos; que puede ser modificado por alguna enzimas, en particular enzimas hepáticas y que sería finalmente eliminado por las vías renal, biliar u otras vías alternas como el sudor o la leche. Ahora bien, en cada una de las etapas de este trayecto pueden intervenir los ritmos circadianos de las células del tubo digestivo, del hígado, del riñón etc.; las vías pueden estar abiertas o cerradas, ser directas o derivadas según la hora en la escala de las 24 horas (5).

Cronoestesia y Cronoergia: Las variaciones circadianas en la susceptibilidad de los tejidos u órganos blancos (*Cronoestesia*) o de los organismos completos (*Cronoergia*): La sensibilidad respectiva puede ser débil o moderada para una hora determinada, para una dosis un agente dado y muy grande a otra hora (5).

La cronoterapéutica

La comprensión de estos fenómenos ha dado origen a una nueva rama de la

farmacología denominada cronoterapéutica, la cual trata de adaptar la terapéutica a los ritmos biológicos naturales, estrategia que permite optimizar los efectos benéficos y minimizar los efectos indeseables ya que se ha comprobado que la seguridad de los medicamentos varía de acuerdo a la hora del día en que éste se suministre.

Esta conducta terapéutica no es en realidad una conducta nueva ya que desde los años sesenta se viene recomendando la administración matutina de la prednisona y además de tiempo atrás se sabe que la administración de una dosis de cimetidina o famotidina luego de la comida de la noche es tan efectiva como la utilización de dos tomas al día para el control de la úlcera péptica, (13,14).

En igual forma se han diseñado sistemas de liberación sostenida de teofilina y beta-agonistas los cuales se administran una vez al día al acostarse y producen picos a la media noche y protegen contra el ataque nocturno de asma bronquial, ya que la mayor incidencia de ataques de asma se producen en la noche, debido a que en este periodo hay mayor tono vagal y los niveles de adrenalina son más bajos (14).

Un avance más reciente se ha dado en el suministro de hipolipemiantes tipo inhibidores de la HMG-CoA los cuales se están recomendando en una sola toma con la comida de la noche, dado que hay investigaciones que avalan la teoría de que la síntesis de lípidos obedece a ritmos biológicos de 24 horas, siendo los lípidos de más alto riesgo sintetizados hacia el atardecer; según esto, no sería necesario administrar medicamentos de liberación programada que mantengan niveles constantes las 24 horas del día sino administrar formas farmacéuticas convencionales a la hora apropiada (15).

La industria farmacéutica ha comenzado a preocuparse por el tema y

recientemente se lanzó al mercado una presentación de verapamilo en sistema de liberación programada diseñado especialmente para adaptarse a las necesidades de los ritmos biológicos de pacientes afectados con problemas de hipertensión y angina. Este nuevo sistema bautizado COER-24 se administra a la hora de acostarse y comienza a liberarse cuatro o cinco horas después con el objeto de brindar bajas concentraciones en las primeras horas de sueño y altas concentraciones unas tres horas antes de levantarse, tiempo de mayor riesgo de eventos cardiovasculares serios, pues la tensión arterial y la frecuencia cardiaca están en su periodo de acrofase. Los diseñadores del medicamento afirman que en las primeras horas de la mañana los medicamentos disponibles se encuentran en su nivel plasmático más bajo y los pacientes usualmente esperan una o dos horas luego de levantarse para ingerir la medicación. Si adicionalmente el medicamento se demora una o dos horas para comenzar a actuar hay un tiempo de vulnerabilidad evidente en las primeras horas de la mañana. Esta es sin duda una idea interesante y el producto fue aprobado

por la FDA, pero falta esperar los resultados de estudios a gran escala para ver si este nuevo diseño tiene incidencia en la reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares (15).

La cronofarmacología y el cáncer

Uno de los más apasionantes aportes de la cronofarmacología se ha dado en el tratamiento del cáncer. En 1985 el Dr. Ruard y su equipo reportó un estudio realizado con 118 niños canadienses afectados con leucemia linfoblástica; estos niños recibieron vincristina semanal y prednisona mensual, un grupo recibió tratamiento en las horas de la mañana antes de las diez am. y otro en la tarde luego de las cinco pm. Los resultados mostraron una clara ventaja de los niños que fueron tratados al atardecer, de hecho la sobrevivencia de este grupo a cinco años fue 30% superior a la del grupo contrario. Como resultado de este estudio algunos hospitales de Estados Unidos prescriben el tratamiento de la leucemia en horas de la tarde y no en horas de la mañana. Una teoría considera que la síntesis del DNA en las células normales obedece a ritmos circadianos con picos de síntesis

más pronunciados en horas de la mañana y síntesis menos importante en horas de la tarde; por el contrario en las células cancerígenas la síntesis de DNA no sigue ritmos circadianos. Si se administra un tratamiento anticancerígeno en horas del atardecer es posible que se golpee en forma más especial a las células cancerígenas protegiendo a las células normales, (16,17).

Los médicos y la cronofarmacología

Una encuesta realizada a 320 médicos en Estados Unidos por la firma Gallup y contratada por la *American Medical Association* demostró que aun cuando un 49% de los encuestados conocía el término, en general el conocimiento de cronobiología por parte de los médicos era bastante limitado y tan solo 5% demostró amplia familiaridad con el tema. De todas maneras la apertura hacia esta rama del conocimiento fue bastante buena y la totalidad de los médicos consideró que era necesario mayor educación al respecto, además el 85% se mostraba partidario de educar a los pacientes sobre la importancia de los ritmos biológicos con la idea de reconocer mejor los patrones de su enfermedad (3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Dunea George.** Chronobiology; *BMJ* 1994; 309: 613.
2. **Autenrieth JHF.** Hanbuch der emipitischen physiologie, Teil I. Jacob Fiedrich Heerbrandt. Tuningen 1801.
3. **Lynn Barbara.** Chronobiology: The basic concepts; *DN&P* March 1996; 121-122.
4. **Cornelissen G, Zaslavskaya RM, Kamagai MD** et al; Chronopharmacologic issues in space. *J. Clin. Pharmacol* 1994; 32: 543-551.
5. **Lemmer Bjor and Labrecque Gaston.** Chronopharmacology, Chronotherapeutics: Definitios and Concepts. Chronobiology International; 1987, vol 4 (3): 319-239.
6. **Rabsky SW, Mathewson FAL, Tate RB:** Chronobiology of cardiac sudden death in men, *JAMA* 1980, 244: 1357-8.
7. **Kumagai y, Shiga T** et al; Usefulness of circadian amplitude of blood pressure in predicting hypertensive cardiac involvement, *Chronobiologia* 1992; 19:43-58.
8. **Halberg F.** The sphygmochron for chronobiological blood pressure and hearth rate assessment. *Dialogue in Hypertension* 1989; 4(2):4-8, (3):1-3.
9. **Dawson D. and Armstrong SM.;** Chronobiotics-drugs that shift rhythms; *Pharmacol. Ther* 1996; 69:15-36
10. **Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ** et al, Melatonin as a chronobiotic drug; *DN&P* July 1996:325-332.
11. **Barinaga Marcia;** Clock Photoreceptor Shared by plants and animals, *Science*, Nov 1998,182: 1628-1630
12. **Bianchi PG.** Famotidine in the treatment of gastric and duodenal ulceration: overview of clinical experience. *Digestion*, 1985, 32, Suppl 1, 62-69,.
13. **Szabo S., Pfeiffer DC., Oishi T.** The pharmacology of drug induced gastric and duodenal ulcers. *Ann Rev Chronopharmacology*, 1986; 3:383-4.
14. **Smolensky MH, Scott PH, Barnes PH, Jonkman JHG,** the chronopahrmacology and chronotheray of asthma; *Ann Rev Chronopahrmacology*, 1986, 2, 229-273.
15. **Faigen Nancy.** A time to treat: The chronotherapeutic approach, *Scrip Magazine*, May 1996:30-32
16. **Halberg F, Halberg J, Halber E.** Chronobiology, radiobiology and steps toward the timing of cancer radiotherapy, in Kaiser H, Golson AL (eds.): *Cancer Growth and Progression*, vol 9. Dordrecht: *Kluwer Academic Publishers*, 1989: 227-53.
17. **Cornelissen G, Klee GG, O'Sullivan M** et al; Toward a chronotherapy of high bood pressure and cancer. University of Minesota/Medtronic Chronobiology Seminar Series, N°4, December 1991.