

El ritmo circadiano como modulador de la farmacocinética: Una breve descripción

Circadian rhythm as a modulator of pharmacokinetics: A brief description

Ana L. Robles-Piedras ^a, Alejandro Chehue-Romero ^b, Elena Olvera Hernández ^c

Abstract:

The circadian rhythm, controlled by the body's biological clock, influences pharmacokinetics, affecting the absorption, distribution, metabolism, and elimination of drugs. Absorption can vary due to changes in gastrointestinal function and blood circulation. The distribution of a drug can be affected by tissue perfusion, binding to plasma proteins and cell membrane permeability. These processes, modulated by the circadian rhythm, can have significant implications for the efficacy and safety of pharmacological treatments.

Keywords:

Circadian rhythm, modulator, pharmacokinetics

Resumen:

El ritmo circadiano, controlado por el reloj biológico del cuerpo, influye en la farmacocinética, afectando la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. La absorción puede variar debido a cambios en la función gastrointestinal y la circulación sanguínea. La distribución del fármaco puede ser afectada por la perfusión tisular, la unión a proteínas plasmáticas y la permeabilidad de las membranas celulares. Estos procesos, modulados por el ritmo circadiano, pueden tener implicaciones significativas para la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos.

Palabras Clave:

Ritmo circadiano, modulador, farmacocinética

Introducción

La cronofarmacocinética, un campo emergente dentro de la farmacología, que se centra en el estudio de cómo la administración de los fármacos varía según el ritmo circadiano del organismo. Este enfoque reconoce que los procesos fisiológicos y metabólicos del organismo, experimentan fluctuaciones predecibles a lo largo del día, lo que puede influir significativamente en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. A medida que avanzamos en la comprensión de los

ritmos biológicos, se hace evidente que la hora del día en que se administra un fármaco puede tener un impacto profundo en su eficacia y seguridad. La importancia de la cronofarmacocinética influenciada por el ritmo circadiano radica en su potencial para optimizar el tratamiento farmacológico, maximizando los beneficios terapéuticos, mientras se minimizan los efectos secundarios y los riesgos asociados. Al sincronizar la administración de los medicamentos con el ritmo biológico del paciente, se puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad de los mismos; esto favorece el ofrecer una atención más

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | Pachuca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-8697-605X>, Email: roblesa@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | Pachuca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0003-3054-7544>, Email: chehueca@uaeh.edu.mx

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | Pachuca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-9704-4872>, Email: olverae@uaeh.edu.mx

personalizada y eficiente. Asimismo, la comprensión de la cronofarmacocinética puede tener implicaciones significativas en áreas como la medicina de precisión, la oncología, la cardiología y el tratamiento de trastornos del sueño, entre otros. Para una comprensión integral del impacto del ritmo circadiano en la farmacocinética, es esencial examinar cada etapa del proceso farmacocinético y cómo cada proceso se ve afectado por este ritmo biológico; esto incluye la absorción del fármaco en el organismo a partir de cualquier forma de dosificación, su distribución a los tejidos o unión a proteínas, su metabolismo o transformación química y, finalmente, su eliminación del organismo. (1)

El presente documento tiene como objetivo general, el comprender la importancia del ritmo circadiano en la farmacocinética y su impacto en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. A medida que avanzamos en la comprensión de los ritmos biológicos, se hace evidente que la hora del día en que se administra un fármaco puede tener un impacto profundo en su eficacia y seguridad. La importancia de la cronofarmacocinética influenciada por el ritmo circadiano radica en su potencial para optimizar el tratamiento farmacológico, maximizando los beneficios terapéuticos mientras se minimizan los efectos secundarios y los riesgos asociados.

Al sincronizar la administración de los medicamentos con el ritmo biológico del paciente, se puede mejorar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad de los mismos; esto favorece el ofrecer una atención más personalizada y eficiente. Asimismo, la comprensión de la cronofarmacocinética puede tener implicaciones significativas en áreas como la medicina de precisión, la oncología, la cardiología y el tratamiento de trastornos del sueño, entre otros.

Para lograr este objetivo general, se definen los siguientes objetivos particulares: a) Describir las diferentes etapas de la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación). b) Explicar cómo el ritmo circadiano influye en cada etapa de la farmacocinética. c) Identificar las implicaciones clínicas de la cronofarmacocinética en la administración de fármacos. d) Analizar ejemplos de la aplicación de la cronofarmacocinética en la práctica clínica. Asimismo, este material está diseñado para contribuir a tres tipos de aprendizaje: El de conocimiento, a través de la adquisición de información sobre la cronofarmacocinética y los procesos farmacocinéticos; el procedural, desarrollando habilidades para analizar la influencia del ritmo circadiano en la administración de fármacos y el actitudinal, que consiste en la valoración de la importancia de la cronofarmacocinética en la práctica clínica y la atención al paciente.

A través de este texto, se busca proporcionar una visión resumida pero integral, de la cronofarmacocinética, destacando su relevancia en la optimización de la terapia farmacológica y la mejora de la atención al paciente.

Ritmo circadiano y farmacocinética

El ritmo circadiano es un ciclo natural de aproximadamente 24 horas que regula diversos procesos fisiológicos en el organismo, incluyendo la temperatura corporal, la secreción hormonal y el ciclo sueño-vigilia. Este ritmo está controlado por un "reloj biológico" interno, ubicado en el hipotálamo del cerebro, que se sincroniza con las señales ambientales, principalmente la luz y la oscuridad (ver Figura 1).

La cronofarmacocinética estudia cómo este ritmo circadiano influye en las diferentes etapas de la farmacocinética.

Absorción.

La absorción de un fármaco es un proceso esencial en la farmacocinética. En este proceso se lleva a cabo la transición del fármaco desde el lugar de su administración, hasta la circulación sistémica. La absorción es vital para determinar cuánto de un fármaco llega al sistema circulatorio y, por ende, puede tener un impacto considerable en la eficacia del mismo. Debido a cambios en la función gastrointestinal y en la circulación sanguínea, la tasa y cantidad de fármaco absorbido puede variar a lo largo del día. Por ejemplo, la motilidad gastrointestinal, que se refiere a la habilidad del sistema digestivo para mover su contenido a través de sus canales, y la perfusión sanguínea intestinal, que se refiere al flujo de sangre a través de los vasos sanguíneos en el intestino, pueden fluctuar a lo largo del día. Estas fluctuaciones pueden influir en la cantidad de fármaco absorbido.

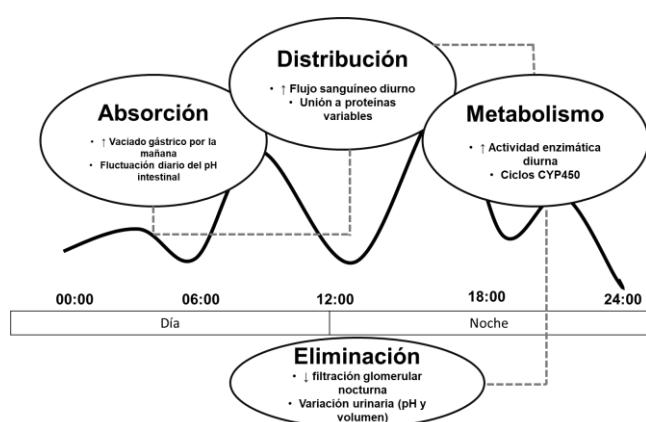
Por otro lado, el ritmo circadiano puede afectar la expresión de transportadores de membrana y enzimas metabólicas en el intestino. Los transportadores de membrana son proteínas que facilitan el tránsito de sustancias a través de las membranas celulares, mientras que las enzimas metabólicas son responsables de la descomposición y el metabolismo de los fármacos. Por lo tanto, las fluctuaciones en el ritmo circadiano pueden influir en la absorción de algunos fármacos. (2,3)

Distribución

El proceso de distribución de un fármaco, es clave en la farmacocinética, ya que involucra el traslado del fármaco desde la circulación general, hasta los tejidos y órganos periféricos. Este proceso es fundamental para determinar cómo y dónde, un fármaco ejerce su acción en el organismo, y puede ser influenciado por varios factores. Uno de estos factores, es la perfusión tisular, que se refiere al suministro de sangre a los tejidos y órganos La

perfusión tisular puede variar a lo largo de día debido a cambios en la actividad física y el metabolismo, lo que puede afectar a la cantidad de fármaco que llega a los tejidos y órganos. Un factor clave que influye en la distribución de un fármaco, es la unión a proteínas plasmáticas. Los fármacos pueden unirse a las proteínas en la sangre, lo que puede afectar la cantidad de fármaco que está disponible para actuar en los tejidos y órganos. La formación de complejos fármaco-proteína puede variar a lo largo del día debido a fluctuaciones en la concentración de proteínas plasmáticas. Además, la permeabilidad de las membranas celulares, que actúan como barreras regulando el paso de sustancias, incluidos los fármacos, también puede influir en este proceso. Esta permeabilidad no es constante, ya que puede modificarse según la actividad celular y el metabolismo, los cuales presentan variaciones durante el día. (3,4)

Figura 1
Influencia del Ritmo Circadiano en los Procesos Farmacocinéticos



Metabolismo

El metabolismo de un fármaco es un proceso complicado y esencial, en el que se transforma a las sustancias químicas ingeridas, en formas que puedan ser fácilmente eliminadas. Este proceso no solo convierte a los fármacos en metabolitos activos o inactivos, sino que también los hace más solubles en agua para su excreción. En este proceso, el hígado desempeña un papel central, ya que se trata del principal órgano de metabolización de fármacos, tarea que lleva a cabo gracias a su abundante dotación de enzimas metabólicas. Entre las enzimas hepáticas, el sistema del citocromo P450 (CYP) es de particular relevancia, ya que comprende un conjunto de enzimas que catalizan la oxidación de numerosos fármacos, facilitando así su transformación y posterior eliminación del organismo. La actividad enzimática puede verse afectada por varios factores, entre estos se incluye

la genética del individuo y su estado de salud, así como la presencia de otros fármacos, que pueden inhibir o inducir dicha actividad. Se ha observado que algunas enzimas del CYP, tal como el CYP3A4, muestran ritmos circadianos en su actividad, lo que significa que la eficiencia con la que un fármaco es metabolizado, puede variar dependiendo de la hora del día; por ejemplo, el CYP3A4 es más activo durante la noche, lo que sugiere que los fármacos metabolizados por esta enzima, podrían ser procesados de manera diferente en esta fase del día. Los ritmos circadianos tienen implicaciones clínicas importantes sobre la actividad enzimática, lo que, a su vez, puede influir en la dosis y el momento adecuado de administración de los fármacos, con el fin de maximizar su eficacia y minimizar los efectos secundarios. Por ejemplo, los fármacos que son extensamente metabolizados por enzimas con actividad circadiana, podrían requerir ajustes en su dosificación, para sincronizar con los ritmos naturales de cuerpo; además, la interacción entre diferentes fármacos puede alterar el metabolismo. (5)

Los fármacos inhibidores del CYP, pueden aumentar la concentración de otro fármaco (que esté como medicación concomitante) en el cuerpo, al disminuir su metabolismo. En el caso de los fármacos inductores, éstos pueden reducir la concentración, al acelerar el metabolismo. Este tipo de interacciones resulta de vital importancia para evitar interacciones que puedan provocar la aparición de reacciones adversas y, por otro lado, garantizar la seguridad del paciente.

Eliminación.

El proceso de eliminación de un fármaco es vital en la farmacocinética, ya que implica no solo la expulsión del fármaco del cuerpo, sino también la finalización de su acción farmacológica. Se puede decir que existen principalmente (no únicamente), dos órganos involucrados en este proceso. Los riñones y el hígado se encargan de eliminar los fármacos, principalmente a través de la orina y la bilis, respectivamente. La tasa de eliminación de un fármaco en los pacientes, está influenciada por el flujo urinario y la función renal. Un alto flujo urinario puede acelerar la eliminación del fármaco, mientras que una función renal deficiente puede llevar a una acumulación tóxica del mismo.

Por otro lado, la secreción biliar también juega un papel importante, ya que algunos fármacos y sus metabolitos, son excretados en la bilis y luego eliminados con las heces. Es importante resaltar, que tanto la función renal, como la secreción biliar están sujetas a ritmos circadianos. Estos ritmos biológicos naturales pueden influir significativamente en la cinética de los fármacos; por ejemplo, la velocidad de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal varían a lo largo del día, lo que puede

afectar la eliminación de fármacos que se excretan principalmente por los riñones. (6,7)

Conclusiones

Diversas investigaciones han demostrado que el momento de administración de los medicamentos es fundamental para la eficacia y seguridad de los tratamientos. Por ejemplo, se ha observado que administrar antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA-II), por la noche puede conducir a una mayor reducción de la presión arterial y a una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares, en comparación con su administración matutina. Además, se ha observado que la quimioterapia administrada en momentos específicos del día puede mejorar la tolerancia y la eficacia del tratamiento en pacientes con cáncer. (8)

El conocimiento del ritmo circadiano es fundamental en la práctica clínica, este puede ayudar a determinar el momento óptimo para la administración de los fármacos, maximizando su eficacia y minimizando los riesgos de efectos secundarios. Esto es especialmente relevante para fármacos con márgenes terapéuticos estrechos, donde las fluctuaciones en los niveles plasmáticos pueden llegar a ser críticas.

Referencias

- [1] Baraldo M. The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4(2): 175-92.
- [2] Yee SW, Lee Y, Kim RB, Alexander SP. Drug absorption in gastrointestinal disease and the role of intestinal transporters and metabolizing enzymes. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2019; 48: 34-42.
- [3] Musiek ES, Fitzgerald GA. Molecular clocks in pharmacology. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 217(217): 243-60.
- [4] Dong D, Yang D, Lin L, Wang S, Wu B. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 178: 114045.
- [5] Levi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2007; 47: 593-628.
- [6] Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14(10): 626-635.
- [7] Solocinski K, Gumz ML. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. *J Biol Rhythms.* 2015; 30(6): 470-86.
- [8] Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22(12): 2313-21.