



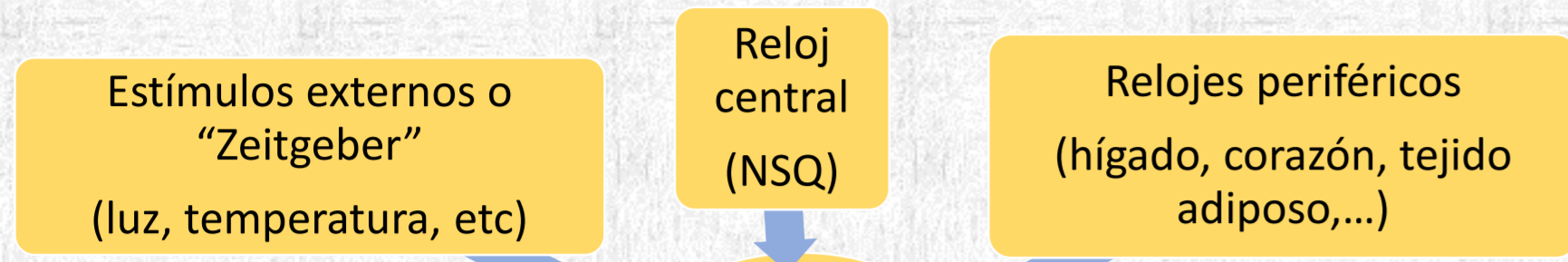
CRONOFARMACOLOGÍA Y VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA.

Carmen San Román Gutiérrez.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.
Trabajo Fin de Grado. Junio 2019.

INTRODUCCIÓN

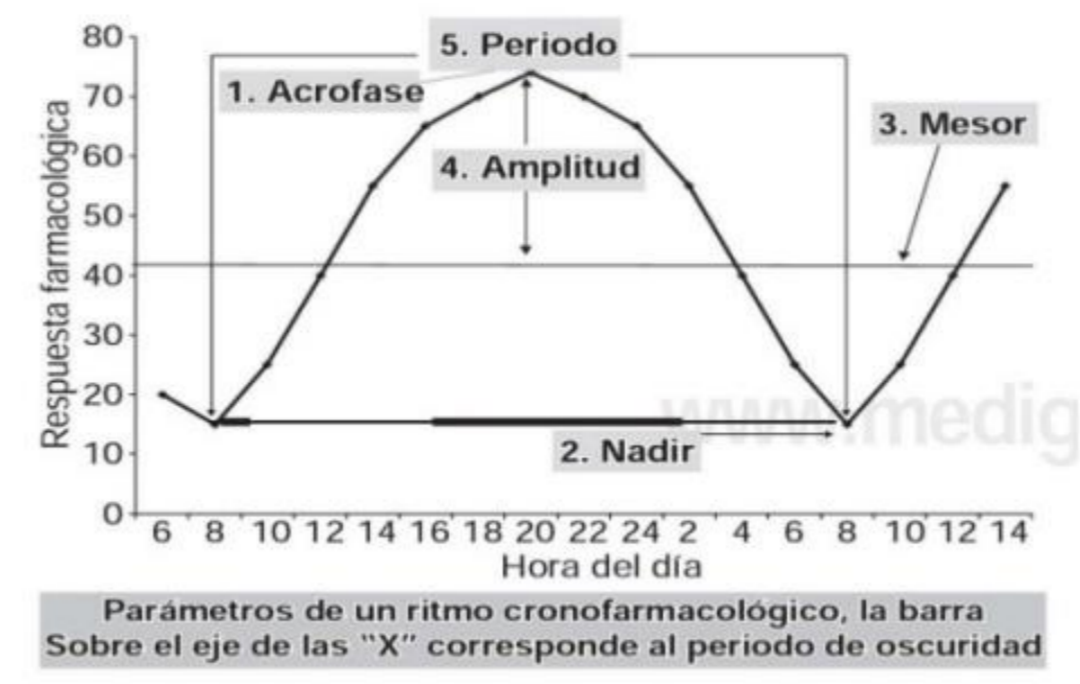
Cronofarmacología Ciencia que estudia la influencia del tiempo de administración de los fármacos en sus acciones y efectos sobre el organismo.

Ritmos biológicos



Regulación ritmos biológicos.
Influencia en procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos

- Cronofarmacocinética
- Cronofarmacodinamia
- Cronoterapia



Período 20-28 h: ritmos circadianos

ECV: 1ª Causa mortalidad España
Factores RCV:
obesidad, diabetes e hipertensión arterial

Susceptibles de aplicación de la cronofarmacología

OBJETIVOS

Desarrollo de **tratamientos** terapéuticos más eficientes y mejores **estrategias preventivas** en **obesidad, diabetes e hipertensión arterial**, a través del conocimiento existente sobre la **cronofarmacología**.

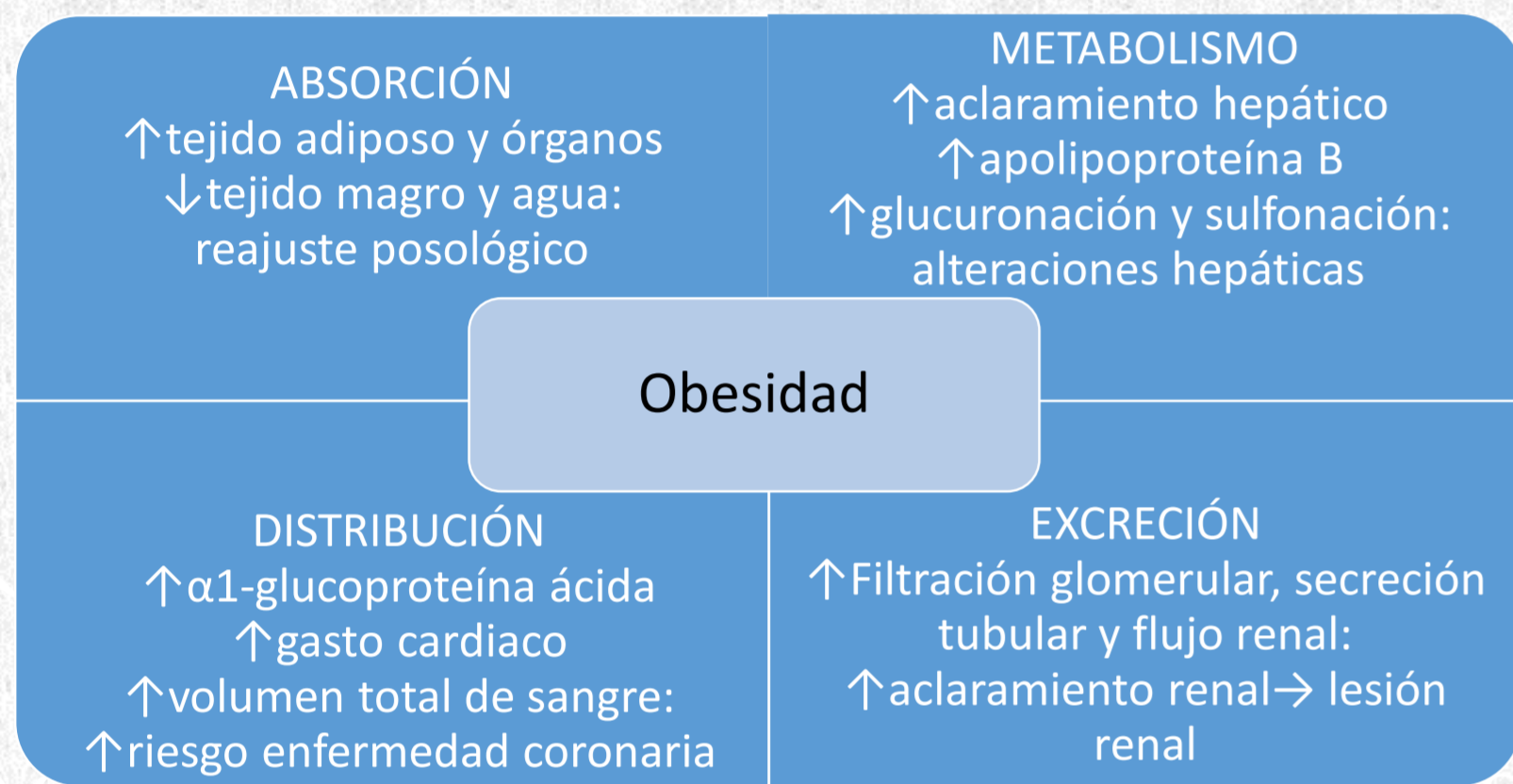
METODOLOGÍA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cronofarmacología en la obesidad

Cronofarmacocinética



Obesidad

Cronofarmacodinamia

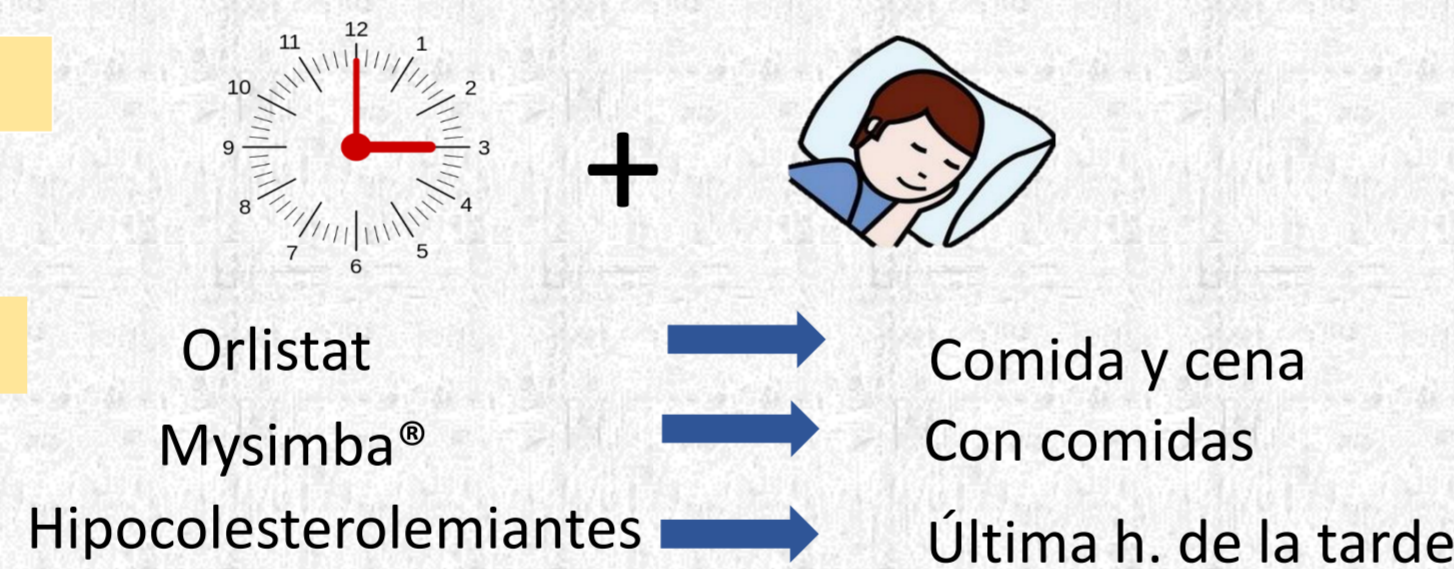
Tabla 1. Mensajeros químicos reguladores de la ingesta alimentaria con ritmos circadianos

Efecto anorexígeno	Efecto orexígeno
<ul style="list-style-type: none">Serotonina: receptores 5-HT3 ↑vigiliaLeptina: ob-R hipotálamo. Producida por adipocitos. ↑noche. En pacientes obesos, la amplitud de los ritmos diarios de leptina está reducida y la concentración media es más elevada.	<ul style="list-style-type: none">Grelina: Producida por células oxínticas. ↑noche. En los obesos se pierde la ritmicidad diaria de la grelina, ya que existe un descenso de los niveles nocturnos.

Cronoterapia

Medidas no farmacológicas

Medidas farmacológicas

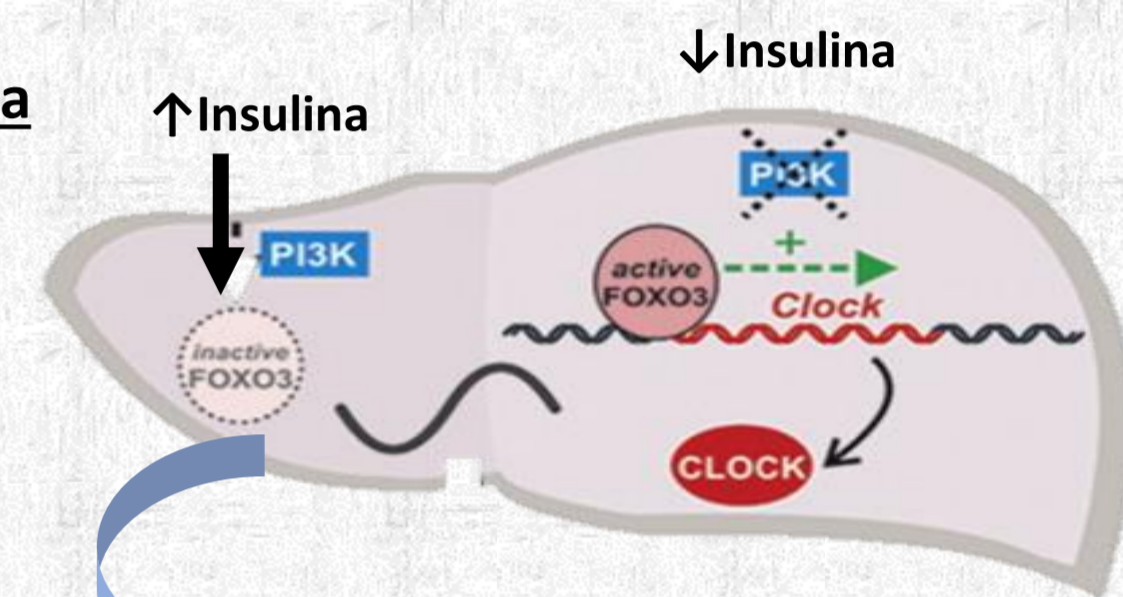


Cronofarmacología en la diabetes

Cronofarmacocinética



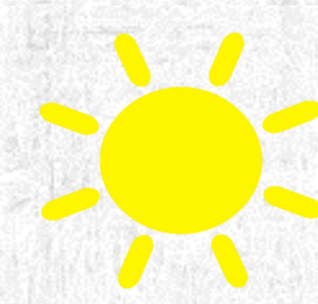
Absorción y excreción de fármacos



Ritmos circadianos hepáticos

Metabolismo glucídico

Cronofarmacodinamia



Pico secreción insulina
↑ Respuesta células β-pancreáticas
↑ Tolerancia a la glucosa
↓ sensibilidad insulina
↑ niveles glucosa: "Fenómeno del alba"

Sujeto sano

Diabéticos

Cortisol

Inhibe secreción e induce resistencia a la insulina

Sistema simpático

inhibe secreción insulina

Cronoterapia

Medidas no farmacológicas

=obesidad

Medidas Farmacológicas

- ISGLT2: SGLT2 ↓noche
- Repaglinida: efecto ↓noche
- Insulina: sensibilidad ↑noche → ajustar

Bombas implantables de liberación cronoterápica

Cronofarmacología en la hipertensión arterial

Cronofarmacocinética

Distribución y excreción de fármacos

Presión arterial y frecuencia cardiaca
➤ Nadir PA: 3h.



Tono simpático

Cambios ortostáticos

Cortisol

Cronofarmacodinamia

Agregación plaquetaria

Catecolaminas

Cortisol

Marcadores estrés oxidativo

Actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona

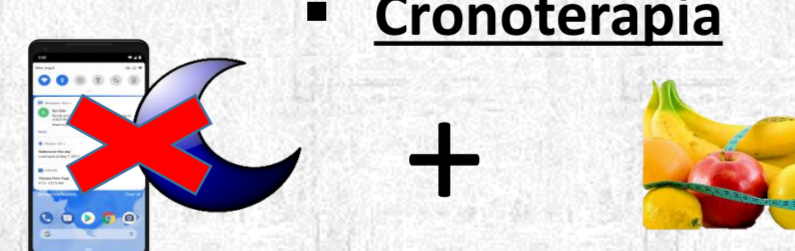
PRESIÓN ARTERIAL

Mecanismos disparadores o "triggers": incrementan riesgo de accidente CV por la mañana

Servicio SAMUR-PC de Madrid a 709 pacientes con IM: doble pico de incidencia de IM matinal (10:39 h.) y vespertino (17:44h), de distinta amplitud en cada caso.

Cronoterapia

Medidas no farmacológicas



Descenso PA nocturna 10-20%:

Medidas farmacológicas

No descenso PA nocturna



"DIPPERS" mejor pronóstico

"NON DIPPERS" peor pronóstico

Proyecto "Hygia"
Estudio "MAPEC"

Admón. Antihipertensivos:
↓ perfiles "non dipper"

EXCEPCIÓN

- Verapamilo de acción retardada (BCC)
- Nifedipino GITS(BCC)
- Imidrapril(IECA)
- Nevibolol(β-bloqueante)

CONCLUSIONES

Alteración ritmos biológicos

Obesidad, diabetes, hipertensión arterial

Conocimiento cronofarmacológico
obesidad, diabetes e hipertensión arterial

Ensayos cronoterapéuticos
(↑ inversión económica y de tiempo)

APLICACIÓN CRONOTERAPIA

Reducción de la 1ª causa de mortalidad en España (ECV)

BIBLIOGRAFÍA

- Tamosiunas G, Toledo M. Chronopharmacology: a new variable that could account for the variability of the therapeutic response. Arch Med Interna. 2010; 32(4): 65-69.
- Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson C. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism. 2018; 84: 11-27.
- Chaves I, van der Horst G, Schellevis R, Holstege F, Smidt M, Hoekman M. Insulin-FOXO3 Signaling Modulates Circadian Rhythms via Regulation of Clock Transcription. Curr Biol. 2014; 24(11): 1248-1255
- 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 Sci. 2018; 39(9):812-827.
- 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.