

CRONOFARMACOLOGIA

Alberto Folch y Pi*

Esta es una nueva rama de la cronobiología, es decir, del estudio de la biología en factor del tiempo. La cátedra de cronobiología de París, por ejemplo, está sustentada por Alain Reinberg, quien publicó recientemente en el No. 15 de la *Recherche* un magnífico artículo con el nombre de "Cronofarmacología", parte del cual sirve para la presentación que estamos haciendo.

Los ritmos con periodicidades muy diversas son bien conocidos en biología. Células aisladas, en cultivo, presentan imágenes bastante diferentes según las horas del día y los días de la semana. En el hombre, la fotomicrografía de un hepatocito lleno de glicógeno es muy diferente según la biopsia se haga de día o de noche, por ejemplo. Los vegetales presentan ritmos que, con palabra equívoca, han dado lugar al "fotoperiodismo", es decir, la floración de las plantas permite dividir las en floración de "día breve" o de "día largo"; asimismo, sabemos que hay plantas anuales y bi-anales (en este caso el ritmo puede modificarse con frío); la planta del frijol "duerme", a juzgar por el ángulo que forman los peciolos, variable según las horas diurnas o nocturnas; si la planta se deja constantemente sin luz, tales ritmos persisten. Es decir, son de causa endógena.

En el reino animal, aparte de la hibernación bien conocida, hay una serie de fenómenos regidos por causas endógenas y exógenas en variable proporción, que no procede detallar aquí. Pasando a la especie humana, algunos de los ritmos mejor conocidos son, por ejemplo, los siguientes:

Temperatura. El hombre tiene una diferencia de aproximadamente un grado centígrado entre el mínimo de la madrugada y el máximo al final de la tarde. En la mujer, el ritmo menstrual es de 28 días, con la particularidad de que en el momento de la ovulación la temperatura corporal sube generalmente algo más de medio grado centígrado, y esta temperatura "elevada" sigue hasta el momento de la menstruación.

Presión arterial. Baja durante el sueño, y a veces hasta 80/40, o sea, en grado considerable si admitimos que durante el día, en reposo, sería en el adulto sano de 110, 11/6.5, 7. Durante el sueño hay retención y acumulación de líquido.

Hormonas. De las diversas hormonas del hombre, las mejor estudiadas en este sentido han sido los corticosteroides (algo menos la hormona de crecimiento y las gonadotropinas). La corticotropina hipofisaria aumenta considerablemente en sangre durante las horas de sueño, con máximo al despertar (admitimos 7 de la mañana). Luego disminuye y en plazo de dos a tres horas alcanza un valor mitad del máximo, para seguir disminuyendo, pero mucho más lentamente, durante la tarde, e iniciar luego su ascenso. Esta variación parece estar bajo control límbico, pues desaparece cuando se producen lesiones de lóbulo temporal o hipotalámicas.

La mayor parte de estos ritmos se adaptan lentamente cuando el trabajo es nocturno, o cuando hay cambio de los husos horarios (caso de viajeros; los pilotos aviadores que cambian rápidamente no tienen tiempo de lograr la adaptación y conservan los parámetros de su lugar de origen). El caso más interesante es el de los cosmonautas, acerca del cual todavía no

* Sección de Graduados de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional (IPN).

se publican datos seguros, o, en todo caso, son en número muy limitado y no permiten establecer generalizaciones.

El problema fundamental que estas variaciones han planteado es el de valorar los factores exógenos y los endógenos. Esto se ha llevado a cabo principalmente con el estudio del sueño. Hay un centro de estudios del sueño en la Universidad Stanford; uno en el Hospital Montefiore de Nueva York, entre otros varios. Una experiencia muy interesante ha estribado en poner a un individuo en condiciones de "aislamiento" completo; es decir, en una habitación totalmente "cerrada", sin contacto alguno con el exterior. El individuo no tiene reloj ni teléfono, y vive en una atmósfera de luz artificial uniforme. Con una cámara de televisión se vigilan sus actividades. Unos días antes de empezar el experimento el individuo se estudia para establecer los ritmos de temperatura, electroencefalograma, electrocardiograma, análisis de sangre, etc. Cuando está encerrado vienen los técnicos, sin horario sabido, a tomar las muestras.

Se han sometido al experimento muchos individuos de 20 a 60 años de edad; la duración del experimento fue de unos 20 días hasta seis meses. Durante los primeros cinco días de la "reclusión" se le "entrena" diciéndole a qué hora debe comer, cuándo debe dormir y despertándolo al cabo de siete horas. Después se deja librado a sí mismo y, en realidad, comienza la experiencia. Los datos registrados son muchos y todavía no se han podido integrar debidamente. Pero sí se han observado grandes diferencias entre las personas: algunas conservan el ritmo de temperatura normal durante las 24 horas, pero el ritmo de sueño va cambiando, hasta un ciclo de vigilia/sueño casi de 50 horas. El estudio computarizado de las curvas obtenidas de gran número de pacientes demuestra que al cabo de un tiempo se presentan dos tipos de sueño: uno largo, hasta de 15 horas, otro breve, de unas seis a siete horas; éste comenzaría cuando baja la curva de temperatura; es decir, el individuo "elige" ir a dormir cuando su temperatura está aproximadamente a la mitad de la fase descendente de la curva diurna; si el sueño se inicia en el momento en que su temperatura sube, durará unas 14

horas. El individuo puede, por interfono, comunicarse con los médicos que lo vigilan; lo esencial es suprimir su idea del "tiempo" en el que vive. Sin entrar en detalles, puede decirse que las ganas de dormir están acopladas a la temperatura corporal, y el comienzo del sueño es REM (de movimientos oculares rápidos).

Todos estos datos inducen a preguntarse: si tantas son las diferencias en muchos aspectos de la fisiología (y por tanto de la bioquímica) del organismo humano en relación con la temperatura, qué importancia puede tener el hecho con la acción de drogas de todos tipos. Esto es el origen de la *Cronofarmacología*, es decir, del estudio que ha nacido de observar que en la acción de los medicamentos también se observan ritmos muy diversos.

Empíricamente, el médico acostumbra recomendar que un medicamento se dé antes o después de comer para disminuir la irritación gástrica o favorecer la absorción; asimismo, en forma empírica, distribuye la dosis considerando más o menos la "duración de acción" de cada una; recomienda tomar un producto determinado cada cuatro o cada ocho horas, por ejemplo. Todo ello en forma empírica, a base de la experiencia adquirida. Cuando se comprueba que un analgésico antiinflamatorio alivia las molestias durante seis horas, se recomienda tomarlo "tres veces al día, cada seis horas" evitando la molestia de tomarlo por la noche.

Esta conducta, de indudable valor práctico, no se ha basado en estudios serios hasta recientemente, cuando se han estudiado las acciones de diversas drogas administradas según la hora del día. El ritmo se había establecido en la forma antes señalada. Pero lo que ha demostrado el estudio objetivo, en animales y en el hombre, resulta extraordinariamente interesante. Veamos el resumen de unos cuantos ejemplos característicos.

Estos ejemplos los tomaremos principalmente de los estudios efectuados en el Departamento de Cronobiología de la Universidad René Descartes de París y el trabajo del equipo de cronobiología humana que labora bajo los auspicios de la Fundación A. de Rothschild, en París.

Toxicidad. Empleando toxina de *Escherichia coli*, de una parte, y uabaína, de otra, se ha comprobado que en ratones la mortalidad es muy diferente según la hora en la que se emprende la experiencia. En la Fig. 1 se comprueba la diferencia entre la fase “de luz” entre las 6 y las 18 horas del día, y la de “oscuridad” de 18 a 6 horas. La inyección de endotoxina por la tarde dejaba con vida el 80% de los ratones; dada a la medianoche mataba al 80% de los animales. Empleando uabaína, que para el corazón en sístole, la inyección a las 8 de la mañana mataba al 35%, y administrada a las 8 de la noche mataba al 65%. Repetida una y otra vez la experiencia, se comprobó la realidad del hecho.

Concentraciones plasmáticas. En el hombre, la ingestión de 100 mg de indometacina (dosis aproximadamente correspondiente a la terapéutica) ha dado concentraciones plasmáticas tan diferentes que entre la toma por la mañana temprano y la toma doce horas después hay una diferencia del simple al doble en las concentraciones máximas y en la cronología; la eliminación es muy similar (Fig. 2). Diferencias similares se han observado con la administración del litio, alcohol, los antidepresores tricíclicos y otros.

La explicación está lejos de haberse aclarado. Sabemos, sí, que las micrografías de hígado dan imágenes muy diferentes: disminución de volumen celular, reducción de mitocondrias y glucógeno, etc., durante la fase de luz y “recuperación” durante la fase de oscuridad. Si tenemos en cuenta que el metabolismo de muchas drogas se efectúa por las enzimas microsómicas hepáticas, quizá estos cambios morfológicos tengan su paralelismo en fenómenos bioquímicos que pudieran explicar los cambios en la llamada farmacología diurna y la nocturna. Un farmacólogo ha dicho, con cierta sorna, que toda la farmacología se ha hecho de día. Esto significa solamente que la variable circadiana no se ha tenido en cuenta. Veamos otros ejemplos:

Hormona ACTH. La inyección de esta hormona a diferentes horas de día-noche produce unas curvas de 17-hidrocorticosteroides en la orina muy diferentes, aunque paralelas. La respuesta máxima se logra con la inyección a

las 7 de la mañana; la mínima a las 9 de la noche. Como de la ACTH dependen muchos fenómenos bioquímicos en la corteza suprarrenal, puede imaginarse la importancia de esta diferente “sensibilidad” suprarrenal o “actividad” de la hormona (Fig. 3).

Como el “gran depósito y fábrica de enzimas” serían los *linfocitos*, un ensayo también a base de un número elevado de personas y resultados establecidos por cálculo estadístico, ha demostrado resultados importantes. En la Fig. 4 puede verse que el número de linfocitos, a mediodía aproximadamente, es la mitad del comprobado en la fase de recuperación nocturna, al final de la cual ya se ha iniciado la “caída”. Estos datos deben tenerse muy presentes si se quiere considerar científicamente la acción, por ejemplo, de inhibidores o estimulantes hematopoyéticos, y en la valoración del simple recuento de leucocitos y la proporción de linfocitos. Sabemos que es elevada en la infancia y decrece en la vida adulta y senectud. Pero no lo hemos relacionado con causas concretas y, menos todavía, con el ritmo circadiano.

Respuesta bronquial. En clínica, el problema frecuente del asma y el tratamiento “inmediato” con simpatomiméticos (prescindiendo de otros aspectos, como la patogenia alérgica y la acción de la cromolina, por ejemplo) son empíricos. Sabemos que la contracción obstructiva en las vías aéreas se resuelve —momentáneamente— con simpatomiméticos. Teóricamente se trata de contrarrestar la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso. Pues bien, en un grupo de ocho individuos sanos se ha estudiado la disminución del calibre bronquial producido por una dosis constante de acetilcolina administrada en aerosol, siempre en la misma dosis, con cuatro horas de diferencia. El resultado se esquematiza en la Fig. 5. En resumen, la susceptibilidad para la acetilcolina tiene un mínimo diurno y un máximo nocturno; la diferencia es aproximadamente del 60%. (Recuérdense las crisis de asma nocturnas.) Considerando que probablemente desempeña papel importante en el fenómeno la histamina, se efectuó otra experiencia en doce hombres adultos sanos inyectándoles con una mínima cantidad de histamina en la piel

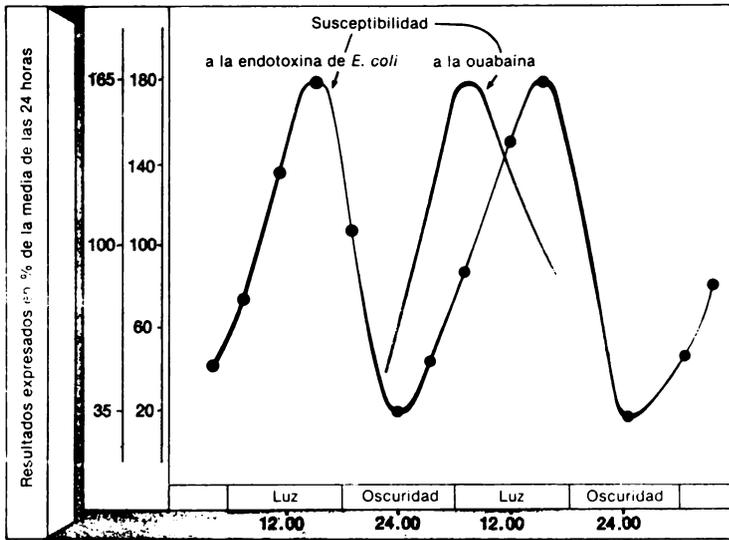


Fig. 1.- Mortalidad por endotoxina de *E. coli* y por uabaina. La endotoxina deja con vida 80% de los animales si se inyecta a las 16 hoas, y al 20% si se inyecta a las 24 horas. La uabaina administrada a las 8 de la mañana mata al 35% de los animales; a las 24 horas mata al 65%.

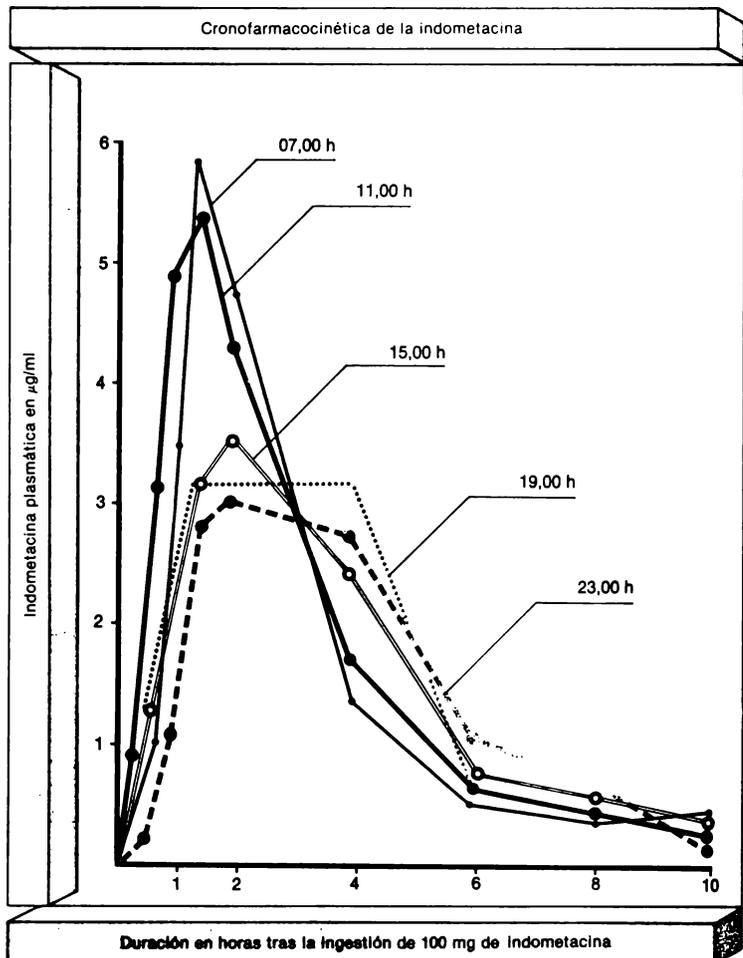


Fig. 2.- Concentraciones sanguíneas de indometacina (nueve adultos sanos; cinco pruebas separadas en cada uno; valores promedio) administrada en una misma dosis a diferentes horas del día.

del antebrazo y midieron la superficie del eritema y la pápula provocados. Una vez más se observó diferencia neta entre los resultados según la hora en que se inyectó el producto; pero es neto el paralelismo entre pápula y eritema. La respuesta es máxima a las 11 de la noche y mínima a las 11 de la mañana.

Estos hechos merecen ser estudiados a fondo. Han dado lugar a términos nuevos como "cronoterapia", "cronoquimioterapia" "cronoeficacia", etc. Si recordamos, por ejemplo, que los productos empleados para bloquear el crecimiento de algunas neoplasias deben alcanzar a las zonas enfermas precisamente en una etapa determinada del ciclo celular, y la administración en otro momento sólo puede aumentar la toxicidad, comprenderemos que muchos fenómenos de "intolerancia", muchos "efectos secundarios" quizá puedan disminuirse o evitarse cuando conozcamos mejor el ciclo circadiano del metabolismo de cada medicamento.

Para explicar estos resultados sorprendentes habrá que reunir probablemente gran número de datos, investigando los múltiples factores que, integrados, logran estos ritmos biológicos. Sin poder profundizar, pues no corresponde a las presentes consideraciones, recordemos el enorme valor que tienen los cambios de muchas constantes biológicas con la edad. Es sabido que los recién nacidos tienen incompleto el desarrollo de muchos sistemas enzimáticos. Por otra parte, con la edad se van modificando muchas características fisiológicas. En la tabla 1 señalamos en cifras bastante

aproximadas las modificaciones de algunos datos fisiológicos valorados en porcentaje comparándolos con los correspondientes a un varón sano de 30 años de edad.

En fin, si tenemos presente que cada día se atribuye mayor jerarquía al sistema nervioso central como rector de muchas funciones fisiológicas, cabe recordar que el único testimonio objetivo de la dinámica cerebral —el electroencefalograma— presenta unas diferencias notabilísimas según la edad y el estado de vigilia o de sueño, de excitación emocional o de serenidad. Estamos todavía muy lejos de poder relacionar estas diferencias —esquematisadas en la Fig. 6— con los ciclos circadianos y con cada función fisiológica. Pero es indudable que tal relación ha de existir, y posiblemente intervenga en los ritmos variables que hemos comentado hasta aquí.

Por complicado que todo esto pueda parecer, tarde o temprano habrá que tenerlo en cuenta si la medicina ha de seguir siendo cada día menos empírica y más científica.

RESUMEN

Al facilitarse y multiplicarse las determinaciones cuantitativas de "constantes" en el hombre sano, se han comprobado variaciones muy notables de los valores según las horas del día. Pasando a estudios de toxicidad se han observado asimismo diferencias considerables según la hora en que se ha hecho la determinación.

TABLA 1
CAPACIDAD FUNCIONAL DE VARONES SEGUN LAS EDADES, COMPARADA CON LA VALORADA A LOS 30 AÑOS EN 100%

Característica fisiológica	Edad					
	30	40	50	60	70	80
Velocidad de conducción nerviosa	100%	100%	96%	93%	91%	87%
Metabolismo basal	100	98	95	92	86	83
Contenido acuoso del cuerpo	100	98	94	90	87	81
Intensidad de trabajo	100	94	87	80	74	
Gasto cardiaco (en reposo)	100	93	83	58	70	
Intensidad de filtración renal	100	98	90	82	77	59
Capacidad respiratoria máxima (voluntaria)	100	92	78	61	50	41

La farmacología "se ha hecho siempre de día" y la distribución de las tomas de medicamentos por los pacientes ha sido en gran parte empírica; en muchas horas de la noche con poco o nada de producto circulando. Probablemente en el futuro tengan que tenerse presentes estos hechos en clínica.

SUMMARY

While the bioassays have become easier, quantitative determinations of human "cons-

tants" have shown the great variability of the values found, depending on the time (circadian changes). Changing to pharmacology, great differences also have been observed in toxicity according to the cronology of the injection employed. Pharmacology "has been done always on day hours", and the distribution of the doses in therapy has been established mainly empirically, with many night hours without treatment. Probably all this facts should be bear in mind clinically in the future.

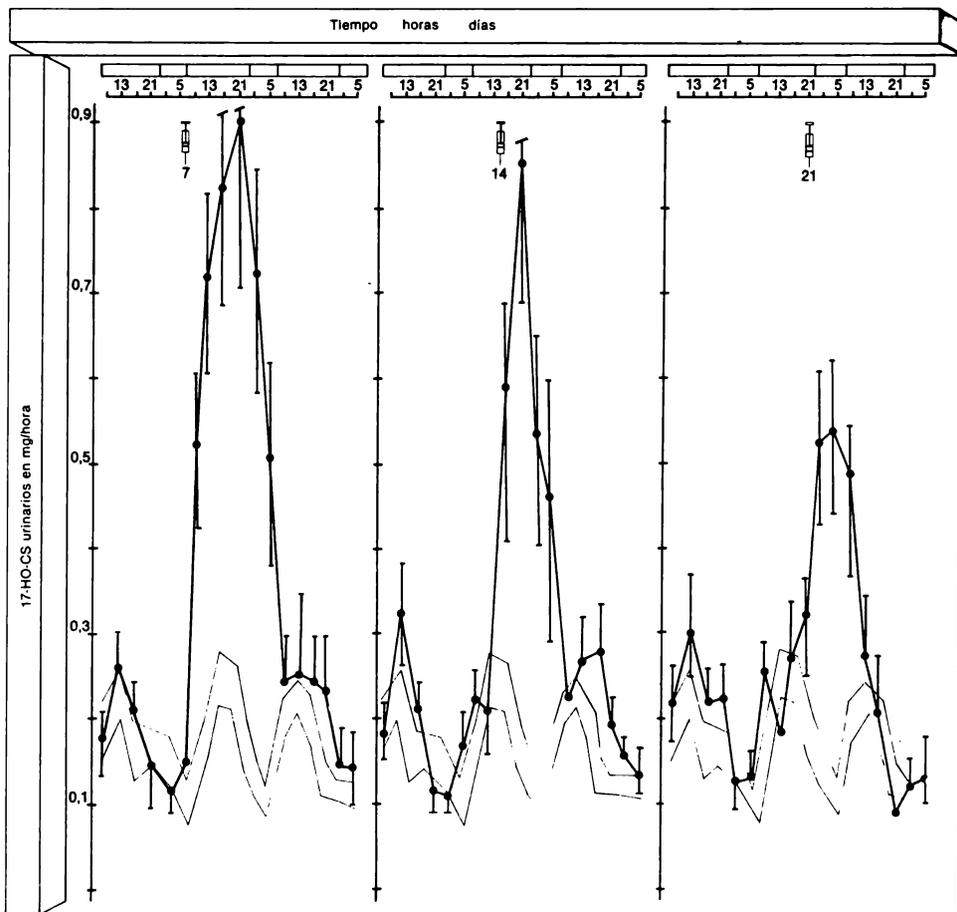


Fig. 3.- Promedios de eliminación de hidrocorticosteroides. Ocho varones sanos; seis pruebas en cada uno, inyectándole $100 \mu\text{g}$ de ACTH. Las inyecciones a las 7 de la mañana dan valores máximos; a las 21 horas, valores mínimos

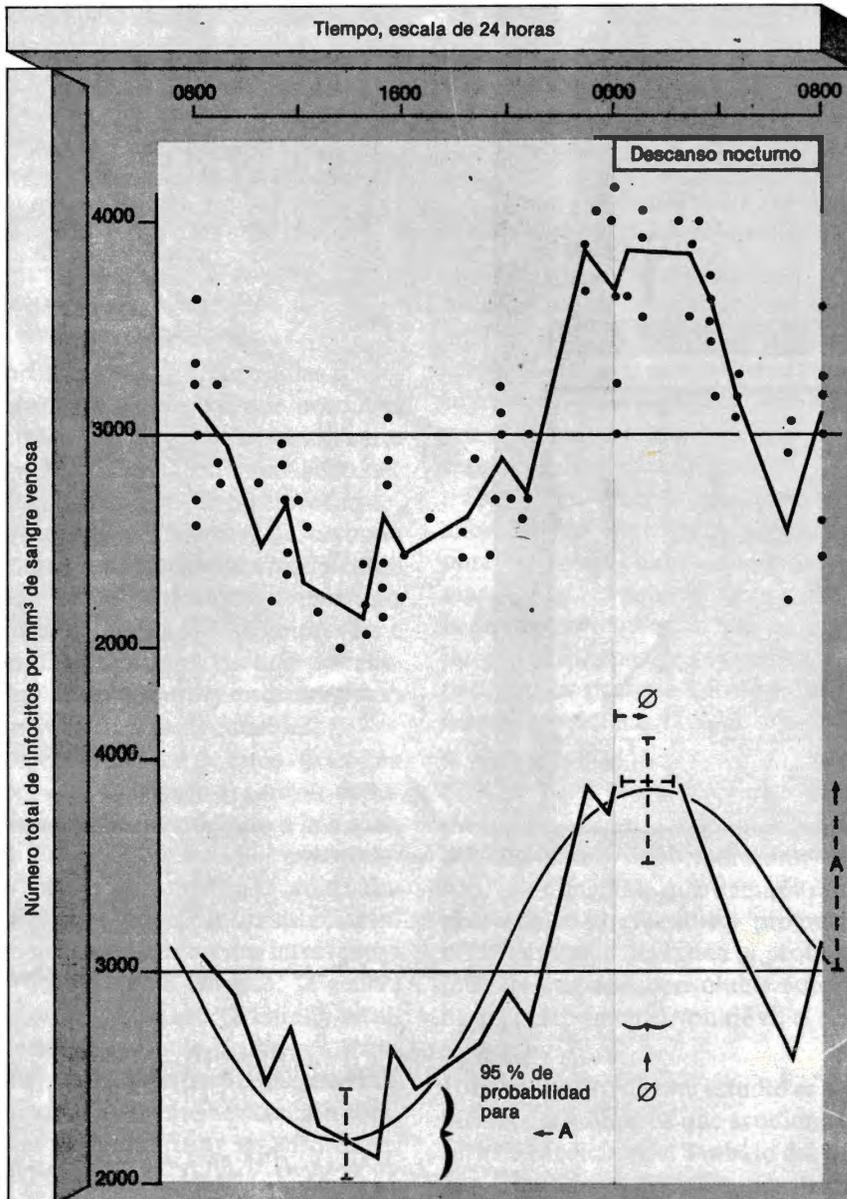


Fig. 4.- Número de linfocitos en una serie de varones normales; valores promedio obtenidos cada 60 ó 120 minutos. Admitiendo un valor medio de 3,000, disminuye a 2,000 a las 2 de la tarde para pasar a 4,000 a las 2 de la mañana.

