

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,
Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

CRONOFARMACOCINÉTICA ESENCIAL: UN ENFOQUE DIDÁCTICO DEL RITMO CIRCADIANO

**ESSENTIAL CHRONOPHARMACOKINETICS: A DIDACTIC
APPROACH TO CIRCADIAN RHYTHM**

Ana Luisa Robles Piedras

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

José Roberto Medécigo Hernández

Hospital General ISSSTE, México

Alejandro Chehue Romero

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México

Cronofarmacocinética Esencial: Un Enfoque Didáctico del Ritmo Circadiano

Ana Luisa Robles Piedras¹

roblesa@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-8697-605X>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

José Roberto Medécigo Hernández

jose.medecigo@issste.gob.mx

<https://orcid.org/0009-0007-0152-9511>

Hospital General ISSSTE, Dra. Columba
Rivera Osorio
México

Alejandro Chehue Romero

chehueva@uaeh.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0003-3054-7544>

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
México

RESUMEN

La cronofarmacocinética es un campo emergente que investiga cómo los ritmos circadianos del organismo modulan la farmacocinética, afectando la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Este enfoque reconoce las fluctuaciones diarias en los procesos fisiológicos que impactan directamente la eficacia y seguridad de los medicamentos. El artículo destaca el potencial de la cronofarmacocinética para optimizar tratamientos farmacológicos, maximizando beneficios y minimizando efectos adversos al sincronizar la administración con el reloj biológico del paciente. Ejemplos clínicos, como la administración nocturna de antihipertensivos que mejora el control de la presión arterial y reduce eventos cardiovasculares, demuestran su relevancia. Comprender estos ritmos es fundamental para una dosificación precisa y personalizada, especialmente en fármacos con márgenes terapéuticos estrechos, avanzando hacia una terapia más eficiente y segura.

Palabras clave: ritmo circadiano, modulador, farmacocinética

¹ Autor principal.

Correspondencia: roblesa@uaeh.edu.mx

Essential Chronopharmacokinetics: A Didactic Approach to Circadian Rhythm

ABSTRACT

Chronopharmacokinetics is an emerging field investigating how the body's circadian rhythms modulate pharmacokinetics, influencing drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. This approach recognizes daily fluctuations in physiological processes that directly impact medication efficacy and safety. The article highlights chronopharmacokinetics' potential to optimize pharmacological treatments, maximizing benefits and minimizing adverse effects by synchronizing administration with the patient's biological clock. Clinical examples, such as the nighttime administration of antihypertensives improving blood pressure control and reducing cardiovascular events, demonstrate its relevance. Understanding these rhythms is crucial for precise and personalized dosing, especially for drugs with narrow therapeutic windows, advancing towards more efficient and safer therapy.

Keywords: circadian rhythm, modulator, pharmacokinetics

*Artículo recibido 05 setiembre 2025
Aceptado para publicación: 10 octubre 2025*



INTRODUCCIÓN

La cronofarmacocinética es un campo emergente de la farmacología que investiga cómo la administración de fármacos se ve afectada por el ritmo circadiano del organismo. Este enfoque reconoce que los procesos fisiológicos y metabólicos experimentan fluctuaciones predecibles a lo largo del día, lo que puede influir significativamente en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos. A medida que profundizamos en la comprensión de los ritmos biológicos, resulta evidente que la hora de administración de un fármaco puede impactar profundamente su eficacia y seguridad.

La relevancia de la cronofarmacocinética radica en su potencial para optimizar el tratamiento farmacológico, maximizando los beneficios terapéuticos y minimizando los efectos secundarios. Al sincronizar la administración de medicamentos con el reloj biológico del paciente, es posible mejorar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad de los mismos, lo que conduce a una atención más personalizada y eficiente. Esta disciplina tiene implicaciones significativas en diversas áreas médicas, 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 fundamental examinar cómo este ciclo biológico afecta cada etapa del proceso, desde 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 (Baraldo, 2008).

El presente documento tiene como objetivo general comprender la importancia del ritmo circadiano en la farmacocinética y su impacto en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos: 1. Describir las etapas de la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. 2. Explicar la influencia del ritmo circadiano en cada etapa farmacocinética. 3. Identificar las implicaciones clínicas de la cronofarmacocinética en la administración de fármacos, y 4. Analizar ejemplos de su aplicación en la práctica clínica. Este material didáctico busca fomentar un aprendizaje integral, abarcando el conocimiento sobre cronofarmacocinética y los procesos farmacocinéticos, el desarrollo de habilidades para analizar la influencia del ritmo circadiano en la administración de fármacos, y una actitud de valoración hacia la



importancia de esta disciplina 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.

METODOLOGÍA

El presente documento, concebido como un breve material de apoyo didáctico, se elaboró mediante un enfoque descriptivo y analítico, centrado en la revisión y síntesis de información relevante sobre la cronofarmacocinética y el ritmo circadiano. Los objetivos específicos que guiaron esta metodología fueron: a) Describir las diferentes etapas de la farmacocinética, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y eliminación. b) Explicar cómo el ritmo circadiano influye en cada una de estas etapas farmacocinéticas. c) Identificar las implicaciones clínicas derivadas de la cronofarmacocinética en la administración de fármacos. d) Analizar ejemplos concretos de la aplicación de la cronofarmacocinética en la práctica clínica.

Para lograr estos objetivos, se realizó una revisión de la literatura existente que aborda la relación entre el ritmo circadiano y los procesos farmacocinéticos. La información se organizó temáticamente, abordando cada etapa de la farmacocinética y destacando la influencia del ritmo circadiano en sus mecanismos. Finalmente, se extrajeron y analizaron las implicaciones clínicas y ejemplos prácticos para ofrecer una comprensión integral del impacto de la cronofarmacocinética en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos. Este material está diseñado para contribuir al aprendizaje de conocimiento, procedimental y actitudinal, facilitando la adquisición de información, el desarrollo de habilidades de análisis y la valoración de la importancia de la cronofarmacocinética en la práctica clínica y la atención al paciente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

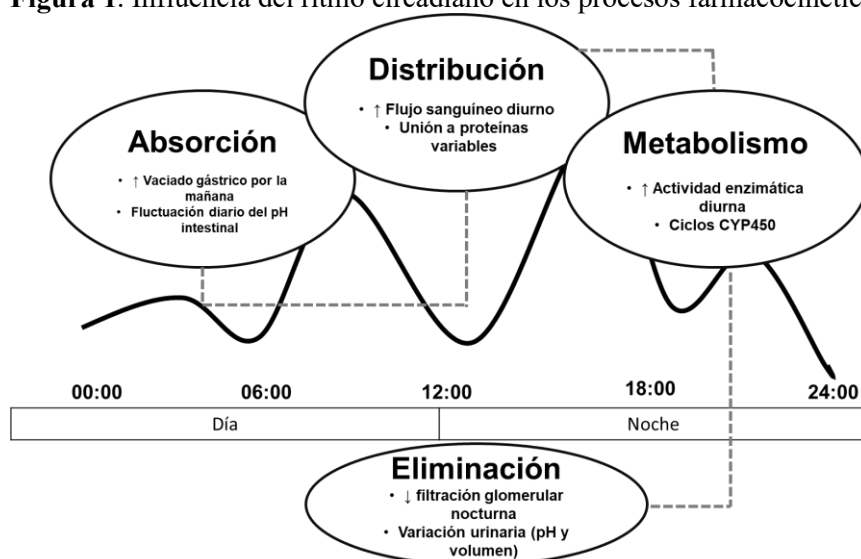
Ritmo Circadiano y Farmacocinética

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.

Figura 1. Influencia del ritmo circadiano en los procesos farmacocinéticos.



Absorción

La absorción de un fármaco es un proceso esencial en la farmacocinética, en el que se lleva a cabo la transición del fármaco desde el lugar de su administración hasta la circulación sistémica. Este proceso es vital para determinar cuánto de un fármaco llega al sistema circulatorio y, por ende, puede tener un impacto considerable en su eficacia. Debido a cambios en la función gastrointestinal y en la circulación sanguínea, la tasa y cantidad de fármaco absorbido pueden variar a lo largo del día. Por ejemplo, la motilidad gastrointestinal y la perfusión sanguínea intestinal pueden fluctuar a lo largo del día, influyendo 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 (Musiek & Fitzgerald, 2013; Musiek, E. S., & Fitzgerald, 2013).

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 del 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 (Dong et al., 2020; Musiek & Fitzgerald, 2013).

Metabolismo

El metabolismo de un fármaco es un proceso complicado y esencial en el que se transforman las sustancias químicas ingeridas en formas que puedan ser fácilmente eliminadas. Este proceso no solo convierte 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 del cuerpo; además, la interacción entre diferentes fármacos puede alterar el metabolismo (Levi & Schibler, 2007). 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, estos 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 (Firsov & Bonny, 2018; Solocinski & Gumz, 2015).

Ejemplo clásico: cronofarmacología de los fármacos antihipertensivos

Un ejemplo clásico que ilustra la relevancia clínica de la cronofarmacocinética implica el momento de administración de fármacos antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de



angiotensina (IECA). La presión arterial sigue un ritmo circadiano bien establecido, que típicamente alcanza su punto máximo a primera hora de la mañana y disminuye durante el sueño. Este patrón circadiano está directamente asociado con la incidencia de eventos cardiovasculares adversos, que también alcanzan su punto máximo durante las primeras horas de la mañana. Algunos estudios han demostrado que, por ejemplo, el momento de administración de ramipril, influye significativamente en su farmacocinética y en sus efectos antihipertensivos. En un ensayo controlado aleatorizado, Hermida et al. (2005) encontraron que la administración de ramipril a la hora de acostarse conducía a un mejor control de la presión arterial durante el sueño y a una mayor reducción del aumento matutino de la presión arterial, en comparación con la administración matutina, ofreciendo una mayor protección cardiovascular (Hermida et al., 2011). Esta evidencia subraya cómo alinear la administración de fármacos con los ritmos biológicos puede mejorar la eficacia y la seguridad, un principio fundamental de la cronofarmacocinética., las aplicaciones prácticas y la pertinencia del trabajo en relación a la línea de investigación.

CONCLUSIONES

La evidencia acumulada subraya de manera contundente que el momento de administración de los medicamentos es crucial para optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos. Casos como el de los fármacos antihipertensivos, donde la dosificación nocturna de ramipril ha demostrado un control superior de la presión arterial y una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares, ilustran la profunda relevancia clínica de la cronofarmacocinética. Beneficios similares se han observado en otras terapias, como la quimioterapia, donde la administración cronoguiada mejora la tolerancia y la efectividad del tratamiento. Este conocimiento esencial sobre el ritmo circadiano permite determinar el momento óptimo para la administración de los fármacos, maximizando su impacto terapéutico y minimizando los efectos adversos. La alineación de la farmacología con los ritmos biológicos del paciente se vuelve especialmente crítica para medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos, donde pequeñas variaciones en los niveles plasmáticos pueden tener consecuencias significativas. En última instancia, la aplicación de la cronofarmacocinética representa un avance hacia una medicina más personalizada y eficiente, mejorando sustancialmente la atención y los resultados para el paciente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baraldo, M. (2008). The influence of circadian rhythms on the kinetics of drugs in humans. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 4(2), 175-192. doi: 10.1517/17425255.4.2.175.
- Dong, D., Yang, D., Lin, L., Wang, S., & Wu, B. (2020). Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 178, 114045.
- Firsov, D., & Bonny, O. (2018). Circadian rhythms and the kidney. *Nature Reviews Nephrology*, 14(10), 626-635.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Calvo, C., López, J. E., Mojón, A., Fontao, M. J., Soler, R., & Fernández, J. R. (2005). Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*, 46(4), 1053-1059.
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Mojón, A., & Fernández, J. R. (2011). Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(12), 2313-2321.
- Levi, F., & Schibler, U. (2007). Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 593-628.
- Musiek, E. S., & Fitzgerald, G. A. (2013). Molecular clocks in pharmacology. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 217, 243-260.
- Solocinski, K., & Gumz, M. L. (2015). The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 30(6), 470-486.

