

## *Cronoterapia y psiquiatría: aspectos a considerar en la clínica*

### Autor

#### **Mauricio Toledo**

Médico psiquiatra, Hospital Vilardebó. Mgtr. en Farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona. Asistente de Farmacología, Facultad de Medicina CLAEH, Uruguay.

Correspondencia:

mauricio.toledo1@gmail.com

### **Resumen**

*Se ha demostrado que las funciones fisiológicas oscilan durante ciclos de 24 horas (circadianos), menos de 24 horas (ultradianos) y mayores de 24 horas (infradianos), lo que se denomina ritmos biológicos (cronobiología). El presente artículo hace énfasis en cómo los ritmos biológicos pueden incidir en la respuesta a los medicamentos y la terapéutica psiquiátrica (cronofarmacología, cronoterapia). Esta variable de estudio podría ofrecer nuevos márgenes en la eficacia y seguridad de los medicamentos y hacer su uso más racional.*

### **Palabras clave**

*Ritmos biológicos  
Cronobiología  
Cronofarmacología  
Cronoterapia  
Psiquiatría*

### **Summary**

*It has been shown that physiological functions oscillate during cycles of 24 hours (circadian), of less than 24 (ultradian) and larger than 24 hours (infradian). These are called biological rhythms (chronobiology). This article emphasizes on how biological rhythms may influence response to drugs and psychiatric treatment (chronopharmacology, chronotherapy). The study of this variable could offer new perspectives on efficacy and safety of drugs in order to pursue a more rational use of them.*

### **Keywords**

*Biological rhythms  
Chronobiology  
Chronopharmacology  
Chronotherapy  
Psychiatry*

### **Introducción**

Los organismos vivos muestran ritmos cíclicos en gran número de procesos biológicos. En los últimos años, el estudio de estos ritmos (cronobiología) ha determinado patrones de funcionamiento temporal para variables bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas (tabla 1). En el análisis de los ritmos biológicos se definen varios parámetros que permiten su definición, la frecuencia, la fase y la amplitud.<sup>1,2</sup> La frecuencia se define como el número de ciclos por unidad de tiempo (su

recíproco en cuanto a duración del ciclo es el período), la amplitud es la magnitud del cambio para cada ciclo (diferencia entre el valor mayor y menor), y la fase es la relación entre los ritmos endógenos y el tiempo astronómico o entre los mismos ritmos.

Se denomina acrofase a la distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el valor máximo o pico del ritmo. Por ejemplo, la síntesis de corticoides tiene su acrofase en las primeras horas de la mañana. La amplitud es la media de la variabilidad total del período considera-

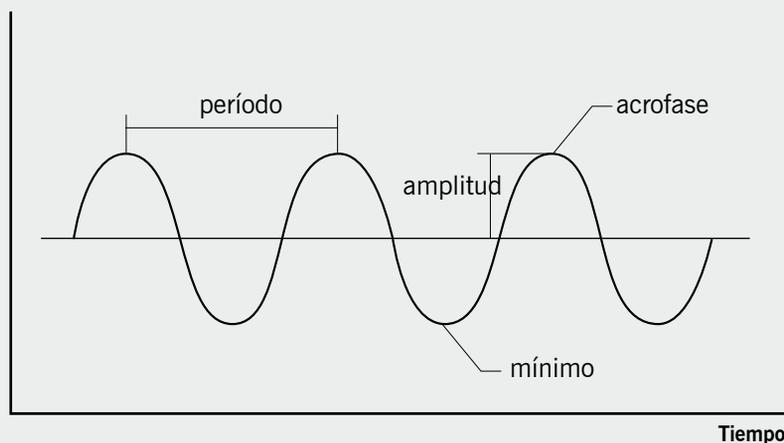
Tabla 1

Modificado de Golombek, D: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Universidad Nacional Quilmes, 2002.

Tomado de Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. Arch Med Interna 2010; XXXII (4):65-69.

Ritmos biológicos	Fisiología	Patología
<b>Circadianos</b>	<p>Ciclo sueño vigilia. Temperatura corporal con acrofase en la tarde.</p> <p>Acrofase (pico máximo) matinal:</p> <p>Catecolaminas, cortisol, agregabilidad plaquetaria, viscosidad sanguínea plaquetaria y presión arterial.</p> <p>Acrofase (pico máximo)</p> <p>Nocturno:</p> <p>El aumento nocturno de la secreción de ácido clorhídrico HCL, hormona crecimiento, melatonina. Reactividad bronquial.</p>	<p>Trastornos del sueño, síndrome de cambio de huso horario (<i>jet lag</i>). Alteraciones por trabajo en turnos rotativos.</p> <p>Mayor incidencia de infarto agudo de miocardio y stroke isquémico-hemorrágico con mayor incidencia en la mañana.</p> <p>Mayor incidencia de úlcera gastroduodenal en la noche.</p> <p>Mayor cantidad de crisis de broncoespasmo en la noche.</p>
<b>Ultradianos</b>	La frecuencia cardíaca, respiratoria y la secreción hormonal pulsátil.	Arritmias cardíacas, polipnea, bradipnea.
<b>Infradianos</b>	El ciclo menstrual en la mujer, cada 28 días.	Síndrome disfórico premenstrual.

Figura 1



Parámetros de estudio en cronobiología (período, amplitud, acrofase y mesor). Tomado de Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. Arch Med Interna 2010; XXXII (4):65-69.

do. En una curva coseno ideal es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor. Este parámetro permite cuantificar la magnitud del ritmo, ya que no es siempre la misma. En los ancianos, por ejemplo, tiende a ser menor. El mesor (acrónimo de *middle estimative statistic of rhythm*) es el valor medio de la función rítmica; normalmente es el punto medio entre los valles y picos de la curva coseno. En la figura 1 puede observarse estos parámetros en forma gráfica.<sup>3</sup>

El período del ritmo permite clasificarlos en: a) ritmos circadianos (del latín *circa*, «alrededor de» y *dies*, «día»), que oscilan entre 20 y 28 horas,<sup>1</sup> por ejemplo el ritmo sueño-vigilia; b) ritmos ultradianos o de alta frecuencia, con un período menor a 20 horas,<sup>1</sup> por ejemplo la actividad cardíaca y respiratoria que duran segundos o minutos, la secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas; y c) ritmos infradianos o de baja frecuencia,<sup>1</sup> en los que el período es mayor a 28 horas, como los ritmos circaseptanos de alrededor de 7 días (rutina laboral), ritmos circamensuales de alrededor de 30 días (como el ciclo reproductivo femenino) y ritmos circanuales o estacionales.

### Organización temporal de los sistemas biológicos y reloj biológico

En cronobiología la relación entre medioambiente y organismo está dada por la sincronización. Uno de los pioneros en este campo fue Jürgen Aschoff, quien acuñó el término *zeitgeber* («dador de tiempo») para este fenómeno. Ontológicamente los ritmos biológicos son un componente adaptativo a nuestro medioambiente, siendo uno de los determinantes más importantes la alternancia de luz/oscuridad (L/O) debido a la rotación terrestre. Cuando el ritmo biológico no está sincronizado se expresa el ritmo endógeno del organismo determinado por el reloj biológico; a este fenómeno se lo conoce como ritmo en curso libre (*free running*).

El sistema circadiano en mamíferos se caracteriza por:

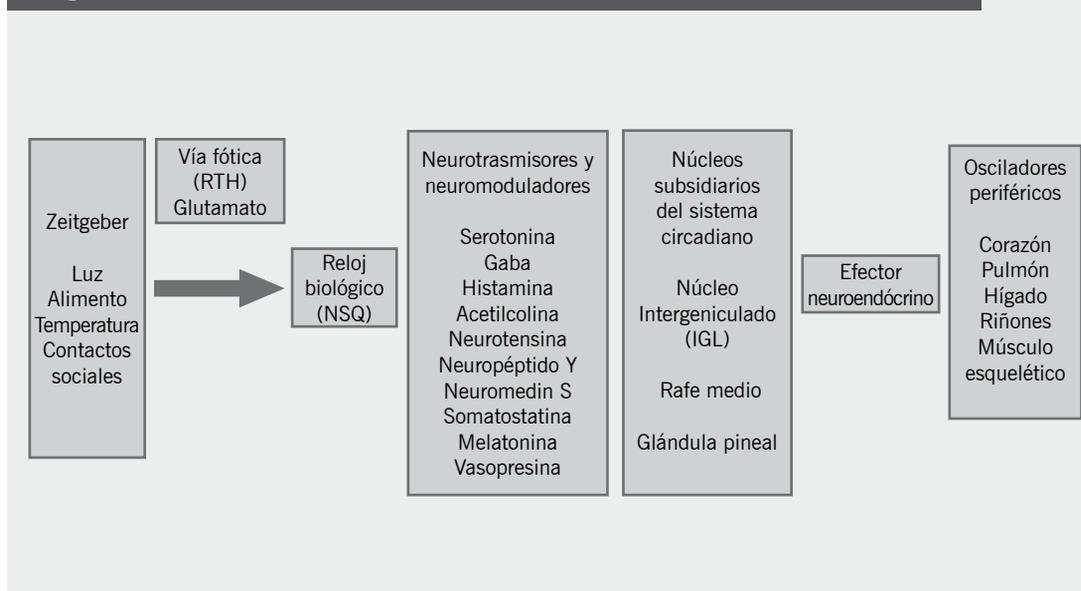
- a) núcleo central (reloj biológico),
- b) vías de conexión (aferente y eferente) y
- c) efectores subsidiarios al núcleo central (osciladores periféricos).

Se denomina reloj biológico a una estructura orgánica que permite estimar el tiempo, ajustarlo al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo. El principal reloj biológico en los mamíferos está en el hipotálamo anterior, en el denominado núcleo supraquiasmático (NSQ)<sup>4-6</sup> (figura 2). La oscilación circadiana intrínseca del NSQ está determinada genéticamente y los genes identificados que influyen en su función son *Period* (Per 1, Per 2 y Per 3), *Cryptochrome* (Cry 1 y Cry 2), *Brain and Muscle ARNT-like protein1* (Bmal1), *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput* (Clock) y *timeless* (Tim).<sup>7</sup>

Si bien el principal sincronizador es la luz (ciclos L/O, sincronización fótica), también se han descrito otros sincronizadores de carácter no fótico, como los contactos sociales, el trabajo y el ejercicio físico, entre otros. Sin embargo, hay incertidumbre sobre el impacto que estos tienen y aún no está bien discriminada la incidencia que tiene la variable fótica como factor de confusión de variables no fóticas.<sup>8</sup>

Dada la importancia de los ciclos L/O (rotación de la tierra), el patrón circadiano es uno de los que más se ha estudiado y hoy disponemos de mapas esquemáticos con la acrofase de las principales variables bioquímicas, fisiológicas y fisiopatológicas del sistema circadiano de nuestro organismo (tabla 1). Por ejemplo, las catecolaminas en sangre tienen su acrofase durante la madrugada entre las 5 y 7 a. m.,<sup>1,9</sup> cuando predomina el tono ergotrófico o simpatoadrenal. También tienen la acrofase matinal la viscosidad de la sangre, la agregabilidad plaquetaria,<sup>1,9</sup> el cortisol y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>1</sup> También se observa que la secreción ácida gástrica, la producción de hormona de crecimiento y de la melatonina tienen la acrofase en el período de oscuridad.<sup>1</sup>

Figura 2



## Cronobiología y terapéutica

La terapéutica es una disciplina compleja que puede ser analizada desde diferentes puntos de vista. La desincronización biológica puede ser un factor etiopatogénico y/o fisiopatológico de la enfermedad o patología. Es decir, puede producir un desfase de los ritmos (adelanto o retraso), cambios en la amplitud del ritmo o de la actividad máxima (acrofase). En estos casos la resincronización de los sistemas biológicos en cuanto a su estructura temporal se convierte en un objetivo terapéutico.<sup>10</sup> La estabilización del ritmo es un concepto nuevo en farmacología, que comienza a desarrollarse por la comprensión que se tiene sobre la incidencia de los ritmos biológicos en la fisiopatología de muchas enfermedades, por ejemplo, en la cardiopatía isquémica de la cual sabemos que su distribución circadiana tiene un pico de mayor incidencia en la mañana<sup>11</sup> o los trastornos de estado de ánimo, con variaciones estacionales de descompensación.<sup>12</sup>

Es importante destacar que la forma de instrumentar la sincronización puede darse modulando los sistemas biológicos por la vía

química o física. En el caso de la primera (hormonal-neuroquímica), la melatonina y las sustancias con acción melatoninérgica (cronobióticos) han demostrado eficacia en la restauración del ritmo biológico.<sup>13, 14</sup> La modulación por vía física, por ejemplo con la fototerapia, ha resultado efectiva desde el punto de vista cronoterapéutico en el síndrome afectivo estacional (SAD).<sup>15</sup> Por tanto, la cronoterapia emerge como un concepto que permite considerar la terapéutica desde la perspectiva y las variables de los ritmos biológicos. La cronoterapia se puede entender como una manera de administrar los medicamentos o realizar intervenciones en ciclos que respeten la estructura temporal del sistema a modular, considerando las variables cronofisiológicas, cronopatológicas y cronofarmacológicas.<sup>14, 16</sup>

Los primeros usos clínicos de la cronoterapia desde el punto de vista farmacológico tienen su origen en la década del sesenta, cuando se comenzaron a utilizar los glucocorticosteroides por la mañana. Otros ejemplos de los criterios cronoterapéuticos en la clínica han sido el desarrollo de sistemas de liberación de teofilina nocturna y el uso habitual de

hipolipemiantes o antiseoretos gástricos durante la noche.<sup>14</sup>

La variabilidad circadiana en la respuesta a los medicamentos podría jugar un papel desde el punto de vista clínico, ya que no solo se podría optimizar el uso en función de la dosis, sino del momento óptimo de administración. Hasta el momento actual la mayoría de la evidencia científica disponible se encuadra en un contexto de análisis del beneficio/riesgo, sin considerar los aspectos cronobiológicos. Sin embargo, está surgiendo desde hace varios años información científica que considera la perspectiva cronobiológica. Tal vez en un futuro próximo estemos hablando de cronoeficacia y cronoseguridad de los fármacos e inclusive de cronoprevención.<sup>14</sup>

Las principales áreas en las que la cronobiología médica se ha desarrollado significativamente son la cardiología, oncología y psiquiatría, donde ha tenido un impacto en la comprensión cronopatológica y cronoterapéutica de los procesos mórbidos. En el presente artículo se hará énfasis en el impacto que tiene la perspectiva cronoterapéutica en la psiquiatría.

## Cronofarmacología

La cronofarmacología es una rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos. De la cronofarmacología destacamos algunos conceptos como la cronofarmacocinética, cronoestesia, cronoergia y cronoterapia.<sup>1, 17</sup>

La cronofarmacocinética considera la variación temporal de los parámetros farmacocinéticos (semivida de eliminación ( $T_{1/2}$ ), tiempo al que se observa la máxima concentración ( $T_{max}$ ), área bajo la curva (AUC)). Esto se debe a que la variación rítmica en la secreción gastrointestinal, flujo sanguíneo hepático y la filtración glomerular afectan la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos, por lo que no se consideran uniformes a lo largo del día.<sup>1, 17</sup>

A nivel hepático se han demostrado variaciones circadianas de la actividad del citocromo P450 (CYP 4 A3) y la N-acetil transferasa, actuando en las fases I y II del metabolismo de fármacos.<sup>18</sup> Esto puede aumentar o disminuir el efecto de primer paso hepático según el momento de la administración. Otras vías metabólicas también están determinadas genéticamente por los ritmos biológicos e inciden en la metabolización y eliminación de los fármacos.<sup>19</sup> La cronofarmacocinética podría tener un papel importante en las sustancias que tienen estrecho rango terapéutico y gran variabilidad intraindividual, como litio, carbamazepina y ácido valproico. Si bien la interacción farmacocinética es un problema insalvable, tal vez considerando las variables cronofarmacocinéticas se podría disminuir la probabilidad, o su magnitud.

La farmacodinamia focaliza su estudio en la interacción fármaco receptor (F-R); la cronoestesia estudia el fenómeno (F-R) considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día.<sup>1</sup> Cuando se analiza la variabilidad circadiana del sistema nervioso autónomo, se observa que la susceptibilidad al antagonismo beta adrenérgico es mayor en la mañana, donde predomina el tono simpático.

La cronoergia toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas.<sup>1</sup> Un ejemplo de fenómeno cronoérgico sería la administración de glucocorticoides en la mañana. Por un lado, sus características cronofarmacocinéticas favorecen su absorción matinal. Por otro, las características cronoestésicas, o sea, la susceptibilidad del sistema a la interacción fármaco-receptor, está dada por una mayor síntesis y secreción matinal endógena de los corticoides.

## Cronobiología y psiquiatría

Es frecuente observar en la práctica clínica distintos fenómenos vinculados con la disrupción de los ritmos biológicos. Por ejemplo, los

viajes transmeridianos rápidos (fenómeno de *jet lag*) o la actividad laboral en los trabajadores con turno rotativo (en ambos, la disrupción está determinada principalmente por la tecnificación de la vida moderna). Otro elemento de disrupción circadiana que el clínico tiene presente son las alteraciones del ciclo sueño-vigilia en la descompensación de muchos trastornos psiquiátricos.<sup>20</sup> En las últimas décadas se han desarrollado hipótesis fisiopatológicas y psicopatológicas relacionadas con los ritmos biológicos, sobre todo vinculadas a los trastornos del estado de ánimo.<sup>21</sup> Siguiendo esa línea de trabajo, surgen alternativas terapéuticas que consideran la cronobiología y por lo tanto la restauración o estabilización del ritmo biológico como un objetivo terapéutico,<sup>22,23</sup> siendo la fototerapia y los cronobióticos los principales ejemplos.

#### Fototerapia (luminoterapia)

La fototerapia se basa en el papel que tiene la luz como sincronizador de los sistemas biológicos. En psiquiatría se aprobó su uso para el síndrome afectivo estacional, depresiones estacionales e inclusive se postula su uso en la demencia para evitar el efecto de puesta de sol (*sundowning*).<sup>23</sup> La terapia de luz funciona desplazando el reloj circadiano, generando en la mañana un avance de fase de los ritmos, mientras que en la noche produce un retraso de fase.<sup>24</sup>

Con la luminoterapia existe, al igual que con los antidepresivos, un período de latencia en la respuesta al tratamiento. Hay longitudes de onda que son más eficaces que otras en producir una respuesta terapéutica con menos efectos adversos. Esto podría ser debido a la capacidad de ciertas longitudes de onda de controlar más eficazmente los ritmos circadianos. Estudios recientes han encontrado que la luz en el espectro azul supera a otras longitudes de onda en la supresión de la melatonina, cambio de fase y efecto antidepresivo, y para obtener una respuesta clínicamente significativa la luz emitida debe ser brillante

(entre 2,000-10,000 lux) y de una duración no mayor a 2 horas.<sup>25</sup> Es importante monitorizar la respuesta terapéutica, ya que hay algunos fármacos que pueden predisponer a tener mayor fotosensibilidad, tanto a nivel de la piel como de la retina. Puede verse lo antes mencionado en los antipsicóticos fenotiazídicos, antidepresivos tricíclicos, hierba de San Juan, amiodarona, diuréticos y medicamentos a base de sulfonamidas. La retinopatía es considerada una contraindicación absoluta para la fototerapia y los pacientes con glaucoma y catarata también pueden estar en riesgo de daño ocular. Si bien se han reportado algunos efectos adversos como molestias visuales, incluyendo la fatiga visual, cefalea y náuseas, estos efectos no son clínicamente significativos.<sup>25</sup>

#### Cronobióticos: melatonina y agonistas

##### Melatonina

La melatonina es una sustancia que se aisló por primera vez en 1958;<sup>26,27</sup> debe su nombre a su capacidad de oscurecer los melanóforos de la piel y ser un derivado de la serotonina. Es sintetizada y secretada por la glándula pineal. La concentración plasmática aumenta durante el período de oscuridad y su pico máximo o acrofase es a las 2:00 a. m.<sup>1</sup> Desde el punto de vista farmacodinámico es agonista de los receptores (MT1, MT2 y MT3).<sup>28</sup> El receptor MT1a está asociado a proteínas G e inhibe la adenilciclasa, siendo el principal mecanismo regulador de los ritmos biológicos por vía melatoninérgica, el cual facilita la actividad gabaérgica en el núcleo supraquiasmático (NSQ).<sup>27</sup> Como sustancia cronobiótica, está autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el insomnio primario en adultos mayores de 55 años.<sup>29</sup> Otros potenciales usos clínicos pueden estar vinculados a trastornos neuropsiquiátricos como la enfermedad de Alzheimer<sup>24, 28</sup> y enfermedades oncológicas.<sup>28</sup>

La dosis farmacológica habitual es de 2 a 3 mg en la noche. Tiene buena absorción oral pero esta disminuye con la edad y su biodisponibilidad es baja debido al efecto de primer paso hepático, mediado por las CYP1A1 y CYP1A2.<sup>27</sup> Tiene un buen perfil de seguridad en el que predominan las cefaleas, astenia y dolor de espalda;<sup>24</sup> sin embargo, la seguridad a largo plazo de la melatonina a dosis farmacológicas aún no está bien establecida. Las interacciones farmacológicas que pueden ser significativas son con los betabloqueantes y benzodiazepinas, ya que suprimen la secreción endógena de melatonina.<sup>24</sup> Los hipnóticos pueden potenciar los efectos sedativos. El consumo de tabaco y la carbamazepina puede disminuir su biodisponibilidad. Debido a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de melatonina se han desarrollado otras sustancias cronobióticas, tanto para el insomnio como para la depresión, actuando a nivel del sistema melatoninérgico.

#### Cronobióticos para el insomnio

##### ***Ramelteon***

Ramelteon es uno de los primeros fármacos diseñados con un objetivo cronobiótico. Es agonista de alta afinidad del receptor MT1 y de baja afinidad del resto de los receptores melatoninérgicos, predominando los efectos farmacológicos en la regulación del sistema circadiano.<sup>30</sup> La vía de administración es oral a una dosis de 8 mg en la noche antes de acostarse, tiene una rápida absorción con un Tmax de una hora, aproximadamente. A nivel hepático su principal enzima metabolizadora es el CYP1A2, y se han identificado 4 metabolitos (MI, MII, MIII y MIV). El metabolito activo es el MII, que, si bien tiene baja potencia, posee una vida media de aproximadamente 5 horas con idénticas propiedades farmacodinámicas que ramelteon.<sup>30, 31</sup>

En 2005 la Food and Drug Administration (FDA) lo aprueba para el tratamiento del insomnio, siendo el primer agonista melatoninérgico aprobado.<sup>31</sup>

Si bien ramelteon se comercializa en EE. UU., en 2008 la empresa Takeda Pharmaceutical Company Limited decide retirar la solicitud de autorización para comercialización en Europa, luego de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA cuestionara aspectos relacionados con su eficacia, ya que no habían quedado suficientemente demostrados los beneficios para el tratamiento del insomnio.<sup>32</sup>

Se han descrito algunas interacciones con ketoconazol y fluconazol mediante la inhibición CYP3A4, lo cual aumenta la vida media de ramelteon. Los inhibidores de la CYP1A2, como fluvoxamina, también aumentan la vida media del fármaco. Si bien la relación beneficio-riesgo con los agonistas melatoninérgicos es discutible, se están llevando a cabo líneas de investigación con otros fármacos agonistas como tasimelteon y LY 156735.<sup>31</sup>

#### Cronobióticos para la depresión

##### ***Agomelatina***

Agomelatina es un antidepresivo con un novedoso mecanismo de acción, actuando a nivel de los receptores melatoninérgicos. Es agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2, por lo cual modularía la actividad melatoninérgica a nivel del núcleo supraquiasmático (NSQ) y resincronizando la función circadiana normal. Se ha descrito una actividad antagonista de los receptores de serotonina 5-HT2c, que estimula la dopamina y noradrenalina a nivel del córtex prefrontal,<sup>33, 34</sup> siendo una hipótesis plausible del mecanismo de acción antidepresivo. Pero aún no hay suficiente evidencia de que, a las dosis administradas clínicamente, agomelatina tenga actividad bloqueadora 5HT2c.<sup>35, 36</sup>

Agomelatina se administra por vía oral a una dosis de 25 a 50 mg en la noche. Desde el punto de vista farmacocinético tiene muy buena absorción oral pero baja biodisponibilidad absoluta y gran variabilidad interindividual.<sup>34</sup> La principal isoenzima involucrada en su

metabolismo es la CYP1A2, pero también pueden actuar la CYP2C9 y CYP2C19, sin generar metabolitos activos. Posee una vida media de 1 a 2 horas y se excreta por vía renal. La fracción biodisponible puede aumentar con los anticonceptivos orales y disminuir con el hábito tabáquico. La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina. En consecuencia, está contraindicada la administración de agomelatina junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina).<sup>34</sup>

El perfil farmacológico de agomelatina ha demostrado sincronizar los ritmos circadianos de la temperatura corporal, cortisol y otras hormonas;<sup>37</sup> además, ha demostrado ser eficaz en modelos animales de depresión y en varios ensayos clínicos en humanos con trastorno depresivo mayor.<sup>38</sup> Un metaanálisis reciente demostró que agomelatina era superior a placebo para la depresión mayor, pero no se observó superioridad en la eficacia respecto a otros antidepresivos. Del análisis surgen datos que sugieren un posible beneficio de algunas subpoblaciones, como los pacientes con trastorno bipolar II cursando un episodio depresivo y pacientes jóvenes con episodios depresivos más frecuentes y cortos.<sup>39</sup> Esta observación requiere mayor evidencia, ya que este efecto podría ser explicado por un posible viraje en el humor o el propio genio evolutivo del trastorno principalmente en jóvenes. En el trastorno de ansiedad generalizada y el síndrome afectivo estacional se está evaluando otras posibles aplicaciones de agomelatina.

Agomelatina tiene un buen perfil de seguridad y no parece presentar efectos adversos a nivel sexual como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), aunque predominan efectos como las cefaleas, faringitis, dolor de espalda y síntomas gastrointestinales.<sup>34, 35</sup> Estaría contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y habría que tener precauciones en su uso con pacientes diagnosticados de trastorno bipolar I.<sup>35</sup> De todas maneras, hace falta mayor evidencia a largo

plazo para establecer su relación riesgo-beneficio y su relevancia clínica.

### Fármacos como «estabilizadores» del ritmo circadiano

Litio y valproato son fármacos de primera línea en el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar.<sup>40</sup> Si bien son fármacos con múltiples mecanismos de acción, ambos inhiben la glucógeno sintasa kinasa beta 3 (GSK3). Se ha demostrado la expresión rítmica de la GSK3 en la expresión de genes reloj en drosófila (modelo animal en ritmos biológicos)<sup>41</sup> y actualmente algunas hipótesis relacionan la actividad cíclica de GSK3 con la fisiopatología del trastorno bipolar.<sup>42-44</sup> Si bien se necesita más trabajos en esta línea para dilucidar el rol de GSK3, no solo podría esclarecer el mecanismo de acción del litio como estabilizador del humor, sino que también podría ser un blanco terapéutico para el diseño de nuevos estabilizadores, considerando la variabilidad rítmica de su expresión (cronoestesia).

El litio es capaz de modificar la robustez de los ritmos biológicos en pacientes con trastorno bipolar. También el litio es capaz de mantener y mejorar el cambio de fase y el estado de ánimo que se altera con los efectos de la privación de sueño. Incluso modifica algunos parámetros cronobiológicos como la amplitud y el período en el mecanismo genético-molecular de los ritmos biológicos.<sup>45</sup>

Debemos recordar que el NSQ tiene una inervación serotoninérgica directa con el núcleo del rafe, donde el agonismo serotoninérgico produce un avance de fase de la actividad circadiana. Por lo tanto, es plausible que los antidepresivos ISRS también puedan ejercer algunos de sus efectos sobre la depresión a través de la modulación del reloj circadiano. Es de destacar que los ISRS pueden generar un viraje a la manía en pacientes con trastorno bipolar. Esto podría estar relacionado con sus acciones opuestas en los ritmos biológicos, ya que los ISRS pueden causar un avance de fase, mientras que litio y valproato pueden causar

un retraso de fase, explicando los efectos antagónicos que se observan clínicamente.

Respecto a otros psicotrpicos, hay evidencia en animales de experimentación con haloperidol y atomoxetina que pueden modificar la expresión de genes relacionados con los ritmos biológicos.<sup>46, 47</sup> Si bien clínicamente no hay muchos estudios, se ha observado que para clorpromazina el pico máximo del efecto sedativo es durante la mitad del período de oscuridad y similar tendencia se observa con haloperidol. Para los barbitúricos se ha demostrado que el efecto hipnótico es mayor cuando se administra en el período diurno tardío o período de oscuridad temprano.<sup>48</sup>

### **Cronoseguridad: la desregulación del ritmo biológico como efecto adverso de fármacos psicotrpicos**

En primer lugar, si consideramos que la «estabilidad» o sincronización del ritmo juega un rol importante en la eficacia terapéutica de fármacos psicotrpicos, debemos considerar que la «desestabilización» o desincronización por parte de los fármacos se puede analizar en el marco de seguridad del medicamento, es decir, como efecto adverso.<sup>49</sup> Se ha observado que fármacos psicotrpicos pueden desincronizar el ciclo sueño-vigilia. Es conocido por los clínicos el efecto que tienen los psicotrpicos como las benzodiazepinas y los hipnóticos en la estructura del sueño. Con los hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem y zopiclona) se ha observado un fenómeno similar al sonambulismo, denominado en inglés *sleep drivers*.<sup>50</sup> Se tendrá que seguir monitorizando este potencial efecto adverso, ya que puede tener repercusiones significativas en la salud pública por su posible incidencia en los accidentes de tránsito.

Es de destacar que se han descrito otros efectos adversos con las «z drugs», como las alucinaciones visuales. Zopiclona y zolpidem son más propensos a causar amnesia anterógrada que zaleplon. A su vez, en la

población conformada por adultos mayores debe ponderarse bien el uso de las «z drugs»; el análisis de riesgo-beneficio parece no ser favorable, ya que tendría mayores riesgos de caídas, accidentes y alucinaciones.<sup>51</sup>

En segundo lugar, desde el punto de vista de la cronoseguridad se tendría que monitorizar la eventual desincronización global de los ritmos, ya que al modificarse el ritmo circadiano del sueño-vigilia este tiende a modificar los picos (acrofase) de los demás ritmos fisiológicos, impactando directamente en el equilibrio homeostático del organismo. Se ha observado con fármacos como haloperidol, risperidona y fluvoxamina síndromes de retraso de fase, lo que genera un patrón de sueño diferente con una tendencia a dormirse más tarde.<sup>49</sup>

### **A modo de conclusión**

La modulación del sistema circadiano tanto física (fototerapia) como química (cronofarmacología) son estrategias terapéuticas novedosas. Desde el punto de vista clínico debe tenerse en cuenta los ritmos biológicos, ya que podrían ser una fuente valiosa de información a considerar en el uso racional del medicamento y por tanto en el análisis del riesgo-beneficio. Se necesita mayor evidencia de la modulación circadiana a largo plazo principalmente con las sustancias cronobióticas, junto a establecer claramente las consecuencias clínicas de la modificación de estas variables.

Hacemos nuestras las palabras del cronobiólogo norteamericano M. Smolensky: «La cronobiología da una dimensión temporal a la medicina. Al ¿cuál, qué y cómo? se agrega él ¿cuándo?; los síntomas son más molestos, el riesgo de acontecimientos mórbidos y mortales es mayor, las pruebas diagnósticas deben realizarse y optimizarse el tiempo en los tratamientos».<sup>1</sup>

## Referencias bibliográficas

1. **Smolensky M, Haus E.** Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Amer J Hypertension* 2001; 14:280-290.
2. **Vega A.** Análisis estadístico en cronobiología. *Psiquis* 1993; 2(6):139-149.
3. **Reghunandanan V, Reghunandanan R.** Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J Circadian Rhythms* 2006; 4(2):1-20.
4. **Mrosovsky N.** Mini-review: beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol International* 2003; 20(1):1-8.
5. **Moore R.** Chemical neuroanatomy of the mammalian circadian system. In: Redfern P, Lemmer B (eds). *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Berlin-Heidelberg (Germany): Springer-Verlag, 1997, pp. 79-90.
6. **Kwon I, Choe HK, Son GH, Kim K.** Mammalian molecular clocks. *Exp Neurol* 2011; 20:18-28.
7. **Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB and Fitzgerald GA.** The role of clock genes in pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50:187-214.
8. **Mistlberger RE, Skene DJ.** Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms* 2005; 20:339.
9. **Fernandes E, Cohelo D, Missel Correa J, Kumpinsky D.** Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:117-122.
10. **Martínez-Carpio PA, Corominas A.** Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(6):230-5.
11. **Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F.** Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev* 2012; 16:151-166.
12. **Rusak B.** Chronobiology and mood disorders: background and introduction. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25(5):443-5.
13. **Cardinali D, Furio A, Reyes MP y Brusco LI.** The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep-wake cycle. *Cancer Causes Control* 2006; 17:601-609.
14. **Smolensky MH, Peppas NA.** Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59:828-851.
15. **Magnusson A, Boivin D.** Seasonal affective disorder: an overview. *Chronobiol Int* 2003; 20(2):189-207.
16. **Lemmer B.** Chronopharmacology and controlled drug release. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2(4):667-681.
17. **Bruguerolle B.** Clinical chronopharmacology in the elderly. *Chronobiol Int* 2008; 25(1):1-15.
18. **Odho S.** Chronofarmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokin* 2007; 22(1):3-14.
19. **Gachon F, Firsov D.** The role of circadian timing system on drug metabolism and detoxification. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7(2):147-158.
20. **Becker PM.** Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis and evaluation. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29(4):855-870.
21. **Wirz-Justice A.** Chronobiology and psychiatry. *Sleep Med Rev* 2007; 11:423-427.
22. **Fountoulakis K.** Disruption of biological rhythms as a core problem and therapeutic target in mood disorders: the emerging concept of 'rhythm regulators'. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9:3.
23. **Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI.** The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutical application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011; 5:80-9.
24. **Gooley J.** Treatment of circadian rhythm sleep disorders with light. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37:669-76.
25. **Rea MS, Figueiro MG, Bierman A, Bullough JD.** Circadian light. *J Circadian Rhythms* 2010; 8:2.

- 26. Ullate P, Salazar Vallejo M.** Agonistas y antagonistas de los receptores de la melatonina. En: Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica. 2.<sup>a</sup> ed. Bs. As, Madrid: Médica Panamericana, 2009, pp. 702-709.
- 27. Verster GC.** Melatonin and its agonists, circadian rhythms and psychiatry. *Afr J Psychiatry* 2009; 12:42-46.
- 28. Altun A, Ugur-Altun B.** Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5):835-845.
- 29. Circadin EMA/273802/2010- EMEA/H/C/695** <<http://www.ema.europa.eu>>. (Consulta: setiembre 2012.)
- 30. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, et al.** Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther* 2009; 26(6):613-626.
- 31. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal S, Spence DW, Cardinali D, Brown GM.** Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:913-923.
- 32.** Questions and answers on the withdrawal of the marketing application for Ramelteon. London, 25 September 2008 Doc. Ref. EMEA/CHMP/502946/2008 <<http://www.ema.europa.eu>>. (Consulta: setiembre 2012.)
- 33. San L, Arranz B.** Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 23:396-402.
- 34. Green B.** Focus on agomelatine. *Current Medical Research & Opinion* 2011; 27(4):745-749.
- 35. Norman T.** The effect of agomelatine on 5HT<sub>2C</sub> receptors in humans: a clinically relevant mechanism? *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 221:177-8.
- 36. Sharpley AL, Cowen PJ.** In response to "The effect of agomelatine on 5HT<sub>2C</sub> receptors in humans: a clinically relevant mechanism?" by Trevor Norman. *Psychopharmacology* DOI 10.1007/s00213-012-2659-3. Disponible en: <[http://www.researchgate.net/publication/221846590\\_In\\_response\\_to\\_The\\_effect\\_of\\_agomelatine\\_on\\_5HT%282C%29\\_receptors\\_in\\_humans\\_a\\_clinically\\_relevant\\_mechanism\\_by\\_Trevor\\_Norman](http://www.researchgate.net/publication/221846590_In_response_to_The_effect_of_agomelatine_on_5HT%282C%29_receptors_in_humans_a_clinically_relevant_mechanism_by_Trevor_Norman)>. (Consulta: setiembre de 2012.)
- 37. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G.** A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8:287-304.
- 38. Eser D, Baghai T, Möller H-J.** Agomelatine: the evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid* 2009; 3:171-179.
- 39. Singh SP, Singh, Kar N.** Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15:417-428.
- 40. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C et al.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11:225-255.
- 41. Kaladchibachi S, Doble B, Anthopoulos N, Woodgett J, Manoukian A.** Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *J Circadian Rhythms* 2007; 5:3.
- 42. Scott Jope R.** Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci* 2011; 4:16.
- 43. Polter A, Beurel E, Yang S, Garner R, Song L, Miller CA, et al.** Deficiency in the inhibitory serine-phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 increases sensitivity to mood disturbances. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35:1761-1774.

44. **Li X, Jope RS.** Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2143-2154.
45. **Li J, Lu WQ, Beesley S, Loudon AS, Meng QJ.** Lithium impacts on the amplitude and period of the molecular circadian clockwork. *PLoS One* 2012; 7(3):e33292.
46. **Coogan AN, Papachatzki MM, Clemens C, Baird A, Donev RM, Joosten J.** Haloperidol alters circadian clock gene product expression in the mouse brain *World J Biol Psychiatry* 2011; 12:638-644.
47. **O'Keeffe SM, Thome J, Coogan AN.** The noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine phase-shifts the circadian clock in mice. *Neuroscience* 2012; 201:219-230.
48. **Nagayama H.** Influences of biological rhythms on the effects of psychotropic drugs. *Psychosom Med* 1999; 61:618-629.
49. **Odho S.** Chronotherapeutic strategy: rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62:859-75.
50. **Pressman MR.** Sleep driving: sleepwalking variant or misuse of z-drugs? *Sleep Med Rev* 2011; 15:285-292.
51. **Gunja N.** In the zzz zone: The effects of z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 2013 Mar 2. [Epub ahead of print].