

¿La hora de tu medicamento, es tan importante como la dosis?

Conoce el fascinante mundo de la Cronofarmacología

Yoshio de Jesús Mena Gavia

Jorge Armando Tinoco Michel



Resumen

La cronoterapia o cronofarmacología estudia cómo la administración de medicamentos sincronizada con los ritmos biológicos del cuerpo puede mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir efectos secundarios. Los ritmos circadianos, regulados por el “reloj central” en el cerebro y relojes periféricos en órganos como hígado o corazón, influyen en la absorción, distribución y acción de los fármacos. Ejemplos incluyen tomar antihipertensivos por la noche para un mejor control de la presión, estatinas en la noche cuando el hígado produce más colesterol o melatonina para tratar el insomnio. Avances tecnológicos como cápsulas de liberación pulsátil, parches inteligentes y microagujas buscan adaptar la liberación de medicamentos al momento exacto en que el organismo los necesita. Aunque persisten desafíos regulatorios, económicos y éticos, la cronofarmacología ofrece una oportunidad para tratamientos más personalizados, seguros y efectivos. En México, su aplicación representa un campo prometedor para mejorar el manejo de enfermedades crónicas y avanzar hacia una medicina más humana.

Introducción

Imagina que tu medicamento te susurra al oído: *“Es la hora perfecta para actuar”*. Esta frase resume la esencia de la cronoterapia, una estrategia que consiste en administrar los medicamentos en sincronía con los ritmos circadianos, es decir, los ciclos biológi-

cos que regulan nuestras funciones a lo largo del día, como el sueño, la temperatura corporal y la liberación de hormonas. Aprovechar este “reloj biológico” no solo puede mejorar la eficacia de los tratamientos, sino también reducir sus efectos adversos. La evidencia lo respalda: un resumen de estudios científicos encontró que el momento del día en que se toma un medicamento influye significativamente en su efectividad, su tolerancia y en la aparición de efectos secundarios, en comparación con los horarios convencionales (Lu et al., 2022; Kaşkal et al., 2025).

Los primeros detalles de la Cronoterapia fueron expuestos en experimentos desarrollados en el periodo que comprende los años 1960 – 1970 en animales de experimentación y voluntarios humanos, obteniendo resultados mixtos, los cuales generaron debate y llevaron al refinamiento metodológico (Ballesta et al., 2017). No obstante, hoy, gracias al crecimiento de herramientas avanzadas para estudiar los componentes fundamentales de la vida (genes) y las moléculas que realizan diversas funciones en nuestro cuerpo (proteínas), además del uso de modelos computacionales han podido entender y aportar nueva evidencia sobre la eficacia de la cronoterapia contra enfermedades de relevancia pública, como hipertensión, cáncer, diabetes entre otras. Por ejemplo, administrar hipertensivos por la noche mejora el control de la presión arterial en un 20 % respecto a dosis matutinas. Investigaciones en cáncer y diabetes han comenzado a crear guías para el medicamento actúa en el momento justo (cronodosificación) (Lu et al., 2022; Kaşkal et al., 2025; Ballesta et al., 2017; Youan, 2024; Butler et al., 2024).

Es imperativo compartir estos avances para que en un futuro se puedan desarrollar guías prácticas de cronodosis dirigidas al paciente. Sólo así se podrá ofrecer al médico una perspectiva donde el “cuándo” sea tan relevante como el “qué”, y lograr un cambio real en la seguridad y eficacia de tratamientos.

Nuestro reloj interior: la base de la cronofarmacología

Los ritmos biológicos son el director de orquesta que a su vez son resultado de una adaptación a los ciclos del día y la noche, con un periodo de 20 h, que se pueden clasificar en ritmos ultradianos (<20 h, p. ej., liberación de cortisol, que ocurre cada 90 minutos), circadianos (=24h, por ejemplo, el ciclo de sueño-vigilia) e infradianos (>28 h, como ejemplo, el ciclo menstrual) (Lu et al., 2024; Ballesta et al., 2017; Youan, 2024).

El hipotálamo es una estructura en el cerebro que actúa como el “reloj” central y el principal receptor de las señales de luz/oscuridad a través de la retina (estructura que reside en el ojo) y las transmite por el organismo. A su vez también existen ‘relojes’ en otras partes del cuerpo, como el del hígado, que tiene su propio “horario interno”, con picos de actividad cuando empieza a haber luz. Esto influye directamente en cómo el cuerpo absorbe, distribuye, procesa y elimina un medicamento; otros ejemplos de “relojes periféricos” son, la piel, el riñón, el pulmón y el corazón que son coordinados por el “reloj central”, a través de hormonas, la tempera-

tura, el sueño y esta sincronización, mediada por la luz solar, permite el buen funcionamiento del organismo (Lu et al., 2022; Butler et al., 2024).

Un ejemplo de esto es cuando se dan activadores (que son como el ‘botón de encendido’ que despierta una función en el cuerpo) de melatonina. La melatonina es una hormona que le dice a tu cuerpo cuándo dormir y cuándo estar despierto. Estos activadores de melatonina, o a veces la melatonina directamente, se usan para tratar el insomnio (cuando te cuesta dormir) y se toman por la noche, antes de acostarse. Así, ayudan a sincronizar el reloj biológico de tu cuerpo (Kaşkal et al., 2025; Youan, 2010); Otro ejemplo es el tratamiento de la dislipidemia. Esta es una condición en la que tienes el colesterol (o grasas) un poco descontrolado en la sangre. Para tratarla, a veces los médicos sugieren tomar unos medicamentos llamados inhibidores por la noche.

¿Por qué de noche? Porque es justo cuando el cuerpo está fabricando la mayor cantidad de colesterol. Al tomar el medicamento en ese momento, el fármaco estará más concentrado en tu cuerpo cuando más lo necesita, lo que lo hace más efectivo (Kaşkal et al., 2025).

La administración de un medicamento por vía oral depende en gran medida del vaciado gástrico que influye en la solubilidad del fármaco y la movilidad intestinal, que ocurren a mayor velocidad durante el día lo que contribuye a una mayor absorción y distribución del medicamento (cronofarmacodinamia) (Lu et al., 2022; Butler et al., 2024; Dallmann et al., 2014).

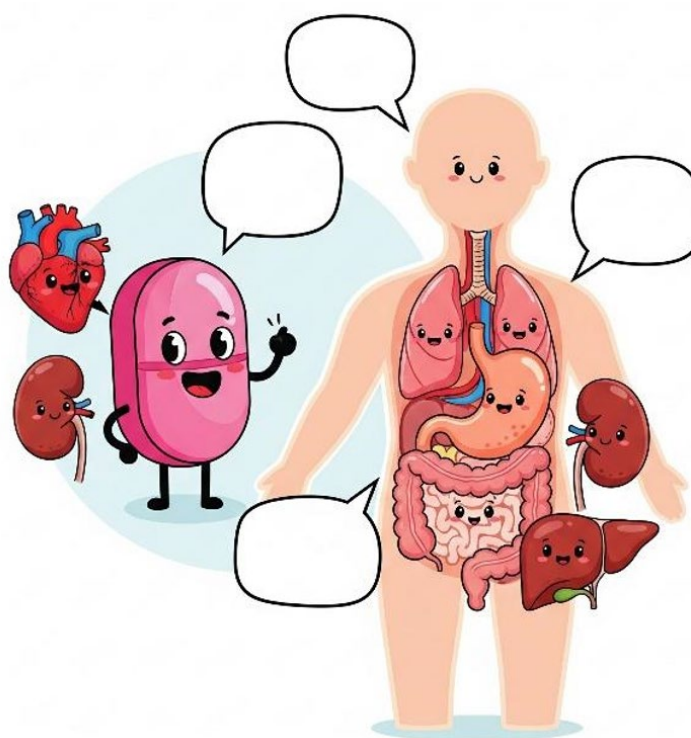


Imagen 1. Imagen de una píldora conversando con los órganos. Diseñada por Mena Y. (2025). En Canva®

Cuando el medicamento habla tu idioma

La “cronofarmacología” trata de que un medicamento se libere justo cuando el cuerpo está más preparado para recibirlo o bien cuando lo necesita (Butler et al., 2024). Imaginemos a los receptores en la célula como “micrófonos” que sólo captan señales en ciertos momentos del día (Nainwal, 2012) así, el cronofármaco no suelta el medicamento de a poquito todo el tiempo, sino que lo libera sólo cuando los “micrófonos” están más atentos y listos para escuchar, lo que garantiza una máxima eficacia y reduce la carga tóxica (Kim & Jo, 2024). Esta “conversación temporal” se vuelve un intercambio preciso:

el cuerpo “pregunta” cuándo necesita intervención, y el sistema crono-dirigido “responde” en el momento adecuado (Mandal et al., 2010).

Existe evidencia que relaciona la migraña con eventos hormonales matutinos, como la liberación de cortisol (hormona relacionada con el estrés) y melatonina, es por ello que algunos estudios sugieren la medicación a primera hora de la mañana para reducir la gravedad y frecuencia de los dolores de cabeza ocasionados por migraña (Kaşkal et al., 2025).

En el caso de la hipertensión, la tensión arterial sufre un alza matutina y un descanso nocturno, lo que refleja el ritmo vascular y hormonal, existe evidencia que demuestra que tomar los hipertensivos por la noche reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores como un paro cardíaco, al coincidir con los picos de actividad del sistema renina-angiotensina el cual es un sistema que se encarga de la regulación de la presión arterial (Kim & Jo, 2024; Mandal et al., 2010).

Para pacientes que están en una terapia de reemplazo hormonal (que es cuando les dan las hormonas que a su cuerpo le faltan, como si fuera un “refuerzo”), normalmente se recomienda que el medicamento (que suele ser Levotiroxina) se tome entre 30 y 60 minutos antes del desayuno.

Pero, a veces también se puede sugerir tomarlo varias horas después de cenar, justo antes de acostarse (de nuevo, con el estómago vacío). ¿Por qué? Porque las hormonas tienen mucho que ver con el reloj biológico. La hormona que estimula la tiroides (llama-

da TSH) alcanza su nivel más alto de forma natural por la noche. Tomar el medicamento en ese momento puede hacer que funcione mejor y que el tratamiento sea más efectivo (Kaşkal et al., 2025).

Se afirma que la administración de metformina por la noche tendría un mejor efecto sobre el control de los niveles de glucosa en sangre porque la producción de glucosa hepática alcanza su punto máximo en la noche (Kaşkal et al., 2025). Para el caso de pacientes dependientes de insulina el objetivo de la terapia es imitar el patrón normal de secreción interna continua y estimulada por la comida, por lo que la administración podría ser nocturna para contrarrestar los efectos de producción de glucosa, lo que se traduce en una disminución del fenómeno del amanecer; y antes de alimentos para prevenir aumentos posprandiales (después de alimentos) de glucosa (Kaşkal et al., 2025; Youan, 2024; Mandal et al., 2010).

En este contexto, la evolución de las tecnologías de liberación crono-sincronizada, abre nuevas posibilidades para aplicar estos hallazgos en el diseño de sistemas de dosificación avanzados.

Tecnología al compás: del laboratorio al futuro

Los sistemas adaptativos son plataformas tecnológicas que reaccionan de manera inteligente a estímulos internos o externos con el objetivo de optimizar su rendimiento. En el campo de la farmacia, estos sistemas

buscan sincronizar la administración de fármacos con las necesidades del organismo, minimizando los efectos secundarios y potenciando su eficacia terapéutica (Kaşkal et al., 2025; Youan, 2024;10).



Imagen 2. Reloj inteligente que detecta el momento adecuado para administrar el medicamento según los signos vitales. Diseño por Mena (2025) en Gemini AI® app.

Las fórmulas de liberación pulsátil son como pequeños paquetes que, después de que se ingieren, esperan un rato y luego sueltan el medicamento en “estallidos” o ráfagas, una o varias veces. Esto es genial porque se ajustan a horas específicas en las que el cuerpo necesita más el medicamento. Un ejemplo que ya existe es la cápsula “Pulse in-cap”, que va soltando dosis en diferentes momentos a lo largo del día.

Por otro lado, los sistemas retardados tienen un recubrimiento especial con varias capas. Estas capas se van deshaciendo después de un tiempo específico que ya está

programado, y cuando se rompen, liberan todo el medicamento de golpe. Esto es perfecto para medicinas que, por ejemplo, alivian los síntomas de la mañana en enfermedades como la artritis. (Kaşkal et al., 2025; Youan, 2024; Mandal et al., 2010).

En la administración a través de la piel, los parches inteligentes y las microagujas sólidas o recubiertas, ofrecen soluciones indoloras y adaptativas, algunas se disuelven en la piel cuando detectan cambios de temperatura o biomarcadores inflamatorios, mientras que los parches incorporan sensores que activan la dosificación al registrar señales como pH (nivel de acidez) cutáneo o niveles de mediadores químicos, lo que facilita la adherencia al tratamiento al integrarse discretamente en la rutina diaria (Youan, 2024; Mandal et al., 2010).

De cara al futuro, la sincronía de dispositivos que pueden vestirse (como relojes, pulseras o anillos) y algoritmos de inteligencia artificial promete cerrar el ciclo adaptativo. Imaginemos el caso de un brazalete que monitorice la rigidez muscular matutina en pacientes con artritis y en respuesta a ello, libere antiinflamatorios un tiempo antes de que el usuario despierte: un sistema que observa decide y actúa de forma totalmente autónoma (Imagen 2).

Desafíos y oportunidades

Sin embargo, los principales retos para materializar esta visión giran en torno a su regulación y su seguridad, pues se debe garantizar la respuesta previsible en todo tipo



de pacientes y el costo, así como también la personalización de los algoritmos a ritmos biológicos individuales.

Existe evidencia científica que sugiere la existencia de una necesidad crítica y urgente de revisar la formulación de viejos y nuevos medicamentos para enfermedades (Mandal et al., 2010). Sin embargo, se encuentran limitaciones para el cumplimiento de la demanda clínica como lo son, los avances necesarios en los biomateriales rítmicos y el diseño del sistema, los procesos de ingeniería y modelado y una orientación regulatoria. Las nanotecnologías (capacidad humana para la manipulación de la materia a una escala muy pequeña) se tornan prometedoras para la prevención y terapia de enfermedades, no obstante, existen problemas éticos relacionados a la aplicación biomédica, las pautas y regulaciones relacionadas (Youan, 2010).

Además, se requieren avances en dispositivos experimentales, software y métodos analíticos antes de poder cumplir con aplicaciones potenciales en la cronoterapia. Estos esfuerzos involucran materiales y productos

novedosos que deben tener interacciones constantes con agencias reguladoras que corroboren su eficacia y las necesidades de la población para proteger la salud pública (Youan, 2010).

Conclusión

La cronofarmacología representa un cambio de perspectiva en el tratamiento de las enfermedades, demostrando que los medicamentos son mucho más efectivos cuando “hablan el idioma del cuerpo” y se sincronizan con los ritmos circadianos. Estudios sólidos respaldan cómo ajustar los horarios de administración (como los antihipertensivos nocturnos o la insulina cronodirigida) puede mejorar de manera significativa los resultados clínicos.

Para México, este nuevo enfoque ofrece una ventana de oportunidad única, pero también plantea retos específicos. Nuestro sistema de salud requiere soluciones accesibles que consideren la diversidad genética de la población a la que sirve y las limitaciones de infraestructura. El desarrollo de cronofármacos de bajo costo, la adaptación de guías clínicas a contextos locales y la implementación de tecnologías asequibles como parches inteligentes podrían marcar la diferencia en el manejo de enfermedades crónicas prevalentes.

Es imperativo pues, la invitación a estudiantes, investigadores y profesionales de salud a sumarse a esta revolución. Ya sea explorando cómo los genes (farmacogenómica) y el reloj biológico (ritmos circadianos)

trabajan juntos para definir cuándo y cómo actúan los medicamentos o diseñando soluciones adaptadas a nuestras necesidades, cada contribución acerca a México a una medicina personalizada. La cronofarmacología no es sólo un avance científico, es la promesa de tratamientos más humanos y efectivos, donde respetar el reloj biológico se convierte en un estándar de cuidado.

México tiene así, la oportunidad de ser el protagonista en esta revolución terapéutica. Integrar el conocimiento cronofarmacológico a la práctica clínica no es el futuro, es el presente que debemos construir.

Referencias

- Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. (2017). Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev.* 7;69(2):161-99.
- Butler CT, Rodgers AM, Curtis AM, Donnelly RF. Chrono-tailored drug delivery systems: recent advances and future directions (2024). *Drug Deliv Transl Res.*14(7):1756-75.
- Dallmann R, Brown SA, Gachon F. (2014).Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*;54(1):339-61.
- Kaşkal M, Sevim M, Ülker G, Keleş C, Bebitoğlu BT. (2025). The clinical impact of chronopharmacology on current medicine. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* [Internet]. el 10 de enero de 2025 [citado el 7 de mayo de 2025]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-025-03788-7>
- Kim HJ, Jo SH. (2024) Nighttime administration of antihypertensive medication: a review of chronotherapy in hypertension. *Korean J Intern Med.*;39(2):205-14.
- Lu D, Wang Z, Wu B. (2022). Pharmacokinetics-based Chronotherapy. *Curr Drug Metab* ;23(1):2-7.

- Mandal AS, Biswas N, Karim KM, Guha A, Chatterjee S, Behera M. (2010). Drug delivery system based on chronobiology—A review. *J Controlled Release*;147(3):314–25.
- Nainwal N. (2012). Chronotherapeutics — A chronopharmaceutical approach to drug delivery in the treatment of asthma. *J Controlled Release*;163(3):353–60.
- Youan BBC (2024). Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery? *J Controlled Release*; 98(3):337–53. .
- Youan BBC (2010). Chronopharmaceutical drug delivery systems: Hurdles, hype or hope?. *Adv Drug Deliv Rev.*;62(9–10):898–903.

Sobre los autores/as

QFB. Yoshio de Jesús Mena Gavia. Estudiante del programa de Maestría en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina “Dr. Ignacio Chávez”. División de estudios de Posgrado. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Email. 1608032d@umich.mx

D.C.E Jorge Armando Tinoco Michel. Profesor de tiempo completo, cuya línea de trabajo es Modelación Matemática y Numérica Aplicada al área de la salud, adscrito a la Facultad de Químico Farmacobiología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Email. jatinoco@umich.mx

