

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 10

Número
Number 4

Abril-Junio
April-June 1999

Artículo:

Cronobiología. Su aplicación en cardiología

Derechos reservados, Copyright © 1999:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Cronobiología. Su aplicación en cardiología

Eugenio Ruesga Z,* Joel Estrada G*

RESUMEN

En general, se dispone de poca información acerca de la cronobiología y en menor medida de su importancia en la cardiología. En la actualidad no existe información sobre las interacciones entre el momento del día y los eventos cardiovasculares agudos en nuestro país. El objetivo de esta revisión fue el de investigar la relación entre la patología aguda cardiovascular y la cronobiología. La cronoterapia analiza la biodisponibilidad y la farmacocinética de un medicamento para optimizar su efecto. El entendimiento de la cronobiología es de vital importancia en el adecuado manejo de múltiples enfermedades, como lo es el administrar los hipolipemiantes por la noche o el administrar los esteroides por la mañana. En esta revisión, mostramos definiciones, horas «pico» de las funciones fisiológicas, los patrones reproducibles temporales de los eventos cardiovasculares tales como la angina de pecho, el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita. El reconocimiento de la variación circadiana sugiere la necesidad de protección farmacológica durante los periodos vulnerables y provee datos para la investigación con lo que podrían mejorarse los métodos de prevención.

Palabras clave: Cronobiología, cronoterapia, cardiopatía isquémica.

La cronobiología es el estudio de los mecanismos y significado de los ritmos biológicos en los seres vivos, mientras que la cronoterapia es la administración de los medicamentos sobre la base de los ritmos biológicos. Entendiendo estas dos definiciones, la cronofarmacología es la influencia de los ritmos biológicos sobre la cinética y dinámica de los medicamentos. Todo esto nos lleva a la homeostasis del individuo que es sometido a la influencia de un fármaco.¹

Tiene un espectro cíclico, ya que existen ciclos anuales como lo es la mayor incidencia de muertes intrahospitalarias en el mes de julio, los episodios de depresión en invierno; ciclos mensuales o menstruales como lo son los ciclos hormonales de la mujer, o bien los ciclos circadianos que como su nombre lo indica son variaciones cíclicas que duran 24 horas.

ABSTRACT

In fact, there are a few clinical information about chronobiology and cardiology. At this time we do not have clinical trials in ischemic heart diseases and the circadian rythm in our country. The objective of this study was analyze the relationship between this pathology and the chronobiology. The chronotherapy analyze the biodisponibility and pharmacokinetics of a product to optimize its effects. Understanding the chronobiology its very important because it means a better quality of treatment in different diseases, it means like the use of hipocholesterolemic products at night or cortisone-like in the morning. In our study showed definitions, circadian variation in physiologic functions, in pathological states like angor pectoris, myocardial infarctions or sudden death. The knowledge of circadian variation suggest the pharmacological protection during acute periods and it give us end point to clinical investigation to improvement the prevention in this very important disease.

Key words: Chronobiology, chronotherapy, ischemic heart disease.

Por lo que los patrones de día o de noche pueden por lo tanto estar en relación con funciones fisiológicas de ritmo-tiempo.²

La primera ocasión que se reporta un ritmo circadiano en el ser humano aparece en 1845 por Davy en que publica la variación de la temperatura corporal sin influencia del medio ambiente.³

En 1994 Smolensky⁴ publicó las variaciones de la hora pico de las funciones fisiológicas (*Figura 1*) en donde sobresale la mayor actividad de factores de riesgo coronario en las primeras horas del día como son el aumento de la agregabilidad plaquetaria, la disminución de la actividad del factor activador del plasminógeno, el vasoespasma tan conocido como la angina de Prinzmetal, y si a esto le agregamos el papel importante en la secreción de sustancias vasoactivas que pueden potencialmente tener un efecto deletéreo en aumentar el consumo de oxígeno del miocardio, tendremos el porqué las primeras horas

* Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Hora pico de las funciones fisiológicas

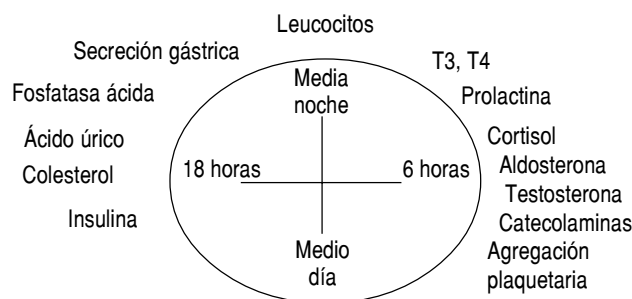


Figura 1. Estructura circadiana humana.

del día son cruciales en la presentación de los síndrome isquémicos coronarios agudos.

En el mismo año, se publica los ritmos circadianos de las enfermedades humanas con relación a su hora pico (*Figura 2*) en donde se aprecia una clara tendencia a presentar los eventos cardiovasculares agudos en las primeras horas del día, así como lo son los ataques de asma por la noche, la reactividad cutánea o el dolor insoportable al inicio de la noche etc.⁵⁻⁷

Existen patrones reproducibles temporales de múltiples substancias en nuestro organismo, las cuales pueden potenciar su efecto entre sí mismos, tal como sucede con el aumento matutino de hormona adrenocorticotrópica, de hormonas tiroideas y de cortisol, lo que aunado al aumento de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y de la contractilidad aumenta el consumo de oxígeno del miocardio con los resultados desastrosos en un paciente isquémico.^{5,8}

Se han publicado diversos estudios epidemiológicos que muestran una elevación circadiana matutina de trombosis intravascular, basándose en ello el estudio de salud de los médicos en Estados Unidos de Norteamérica, mostró que de 22,071 médicos estudiados por cinco años, presentaron 342 casos de infarto del miocardio y el 89% de ellos fue entre las 6 y las 11 horas a.m., este estudio analizó un incremento de la agregabilidad plaquetaria en estas horas y que el uso de 325 mg de ácido acetilsalicílico disminuía considerablemente la presentación del infarto sobre todo en dichas horas.^{9,10}

Entre los reportes de la literatura más característicos de cronobiología destaca el de Masseri en 1994⁶ en que publicó que la exposición nocturna a hidrocortisona de un cultivo de células de músculo liso de arterias coronarias, genera un aumento en la densidad de receptores alfaadrenérgicos, así como un aumento en la sensibilidad a estímulos adrenérgicos de estos miocitos, lo que explica que

Hora pico de los eventos

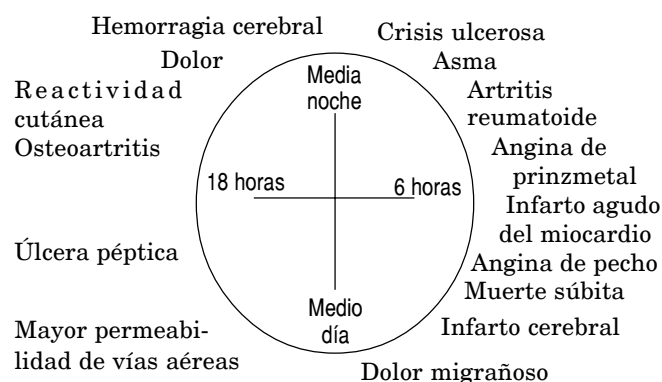


Figura 2. Ritmos circadianos de las enfermedades humanas.

esta fibra muscular sea más sensible a estos estímulos.

Ludembacher en el mismo año⁷ publicó que la vasoconstricción mediada por la estimulación alfaadrenérgica presentaba un patrón circadiano con una mayor actividad en las primeras horas de la mañana.¹¹

Desde 1989 se describieron las variaciones circadianas de la epinefrina, la cual tiene una elevación significativa entre las 6 y las 10 horas del día, así como el cortisol.¹²

Con relación a la vulnerabilidad de la placa de aterosclerosis coronaria, podemos establecer que está bien definida la presentación circadiana, basándose en que los mecanismos disparadores de su ruptura presentan un patrón cíclico, reproducible y temporal como lo es el incremento de la agregabilidad plaquetaria (entre las 5 y las 9 horas del día), el aumento del tono coronario (entre las 6 y las 10 horas), el aumento de la hipercoagulabilidad (entre las 6 y las 10 horas), el aumento de la viscosidad sanguínea (entre las 5 y las 9 horas), el aumento de la tensión arterial (entre las 6 y las 11 horas).¹³

La cronoterapia analiza la biodisponibilidad y la farmacocinética de un medicamento para optimizar su efecto.¹⁴ Está bien establecido en múltiples disciplinas de la medicina que el horario de administración de un medicamento es de vital importancia para su adecuada acción, como lo son las tabletas de teofilina por la noche para el asma bronquial, los antagonistas H₂ por la noche o los inhibidores de protones por la mañana para la enfermedad ácido-péptica. Los tocolíticos por la noche para el embarazo a término, los antagonistas de la HMG-Co A reductasa por la noche para la hipercolesterolemia.

Otro ejemplo de actividad circadiana es la presentación cíclica nocturna de los episodios de asma

bronquial como lo describió Dethelsen en 1985¹⁵ en donde a las 5 horas a.m. se presenta la mayor incidencia de esta patología, siendo dependiente del cortisol, del pico de inflamación, del tono simpático, del tono vagal, de la función ciliar y de factores ambientales entre otros.

Un parámetro importante que genera aumento del consumo de oxígeno por el miocardio es la disponibilidad de epinefrina circulante. Muller en 1987 publicó la variación circadiana de esta sustancia, observando el pico máximo de concentración a las 8 horas a.m. en sujetos sanos e hipertensos.^{7,16}

La agregación plaquetaria muestra también una presentación circadiana teniendo un aumento de la agregabilidad entre las 6 y las 12 horas a.m. como lo publica Tofler desde 1987.¹⁷

La actividad fibrinolítica también presenta variación circadiana como lo publicó Andreotti en 1988 en donde se determina la actividad de t-Pa (activador tisular del plasminógeno) contra la actividad del IPA (Inhibidor del activador del plasminógeno) encontrando una disminución matutina de la fibrinólisis, así como una fluctuación marcadamente circadiana del IPA, ya que éste aumentaba considerablemente su concentración sérica a las 6 horas a.m. mientras que el t-PA disminuía en ese mismo momento del día sus concentraciones.^{18,19}

Basándose en lo anterior, nosotros consideramos que no debemos de perder la perspectiva de que las enfermedades cardiovasculares tienen una presentación circadiana, por lo que el tratamiento debe de enfocarse a “esos momentos peligrosos” de la cardiopatía.

El hecho de que el ejercicio es de incuestionable valor, debe de evitarse en las horas “pico” de los eventos cardiovasculares.

La actividad física y el estrés con los que vivimos en grandes ciudades deben de manejarse de tal manera que no favorezcan los episodios de vasoespasmo como sucede en múltiples ocasiones.²⁰

La información obtenida durante la última década sugiere la necesidad de reexaminar la posibilidad de los mecanismos disparadores de los síndromes isquémicos coronarios agudos. El reconocimiento de la variación circadiana sugiere la necesidad de protección farmacológica durante los periodos vulnerables y provee datos para la investigación con lo que podrían mejorarse los métodos de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otsuka K, Watanabe H. Experimental and clinical chronobiology. *Chronobiologia* 1990; 17(2): 135-63.
2. White W, Zanchetti A. Chronobiology in cardiovascular disease. Proceedings from the European Society of Cardiology. *Blood Press Monit* 1998; 3(1): 27-29.
3. Ridker P, Manson J. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 1990; 82: 897-902.
4. Pikkujamsa S. Cardiac intervals dynamics from childhood to senescence comparison of conventional and new measures based in fractals and chaos theory. *Circulation* 1999; 100(4): 393-9.
5. Muller J, Stone P, Turin Z. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-1322.
6. Rocco M, Barry J, Campbell S. Circadian variation of transient myocardial ischaemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395-400.
7. Muller J, Ludmer P, Willich S. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 5: 131-38.
8. Tofler G, Brezinski D, Schafer A. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514-18.
9. Tofler C. Triggering and pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1997; 134: S55-61.
10. Muller E, Geoffrey H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79(4): 733-43.
11. Andreotti F., Davies G. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset on myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988; 62: 635-8.
12. Moser M. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. A contribution to the problem from a theoretical point of view. *Circulation* 1994; 90(2): 1978-82.
13. Kozar L. Clinical significance of variability of ventricular late potentials before discharge in patients after myocardial infarction. *Am Heart J* 2000; 139: 134-41.
14. Otsuka K. Broad scope of a newly developed actometer in chronobiology particularly chronocardiology. *Chronobiologia* 1994; 21(3): 251-64.
15. Rocco M, Nabel E. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 13C-17C.
16. Otsuka K. Circadian rhythmic fractal scaling of heart rate variability in health and coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1997; 20(7): 631-8.
17. Parker J, Testa M, Jimenez A. Morning increase in ambulatory ischaemia in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 604-14.
18. Marchant B. Influence of autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischaemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. *Br Heart J* 1994; 71(4): 329-33.
19. Siegel D. Circadian variation in ventricular arrhythmias in hypertensive men. *Am J Cardiol* 1992; 69(4): 344-7.
20. Millar M, Bishop C. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 15: 795-6.