

Tema de reflexión

De la frecuencia cardiaca al infarto. Cronobiología del sistema cardiovascular

Manuel Ángeles-Castellanos,¹ Adelina Rojas-Granados,¹ Carolina Escobar¹

¹ Laboratorio de Ritmos Biológicos y Metabolismo, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM.

Sabia virtud de conocer el tiempo...

Introducción

El concepto de homeostasis, es decir, la constancia del medio interno, que ha dominado la enseñanza, la investigación y la práctica de la medicina durante el siglo XX, está siendo desafiado por nuevos conceptos del campo de la cronobiología, que es la ciencia de los ritmos biológicos. En la última década la aplicación de la cronobiología para la investigación clínica del sistema cardiovascular y de los accidentes cardiovasculares ha experimentado un gran desarrollo. Esta aproximación propone que a lo largo del día cambia el estado metabólico y conductual de los individuos y con ello varían las condiciones para las funciones cardiovasculares.

Los estudios epidemiológicos demuestran que en la primera parte del día hay mayor riesgo de sufrir angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La distribución circadiana del momento de inicio de las diferentes patologías cardiovasculares, sugiere que existen desencadenantes de las mismas que muestran una organización temporal. Las condiciones del medio ambiente, así como los ritmos circadianos en el tono y reactividad coronaria, del volumen plasmático, la presión arterial, frecuencia cardiaca, la demanda miocárdica de oxígeno, coagulación sanguínea, función neuroendocrina, observado más durante el día que durante la noche contribuyen a la mayor vulnerabilidad durante la mañana.¹

Los accidentes cardiovasculares más importantes, como la angina, el infarto de miocardio y muerte súbita siguen un ritmo circadiano (su mayor frecuencia de presentación se observa durante las primeras horas de la mañana), un ritmo circaseptal (se presentan más en los primeros días de la semana en la población laboral) y un ritmo circanual (predominando en invierno). Se sabe que el infarto agudo de miocardio sigue una distribución estacional evidente, con un pico máximo de incidencia en los meses de invierno.² Por lo anterior, es necesario primeramente hacer consciente la exis-

tencia de patrones rítmicos endógenos superpuestos a eventos externos del ambiente igualmente rítmico.

Los ritmos biológicos no constituyen un fenómeno casual, ni una respuesta pasiva a las condiciones ambientales, sino que forman parte de un proceso adaptativo al entorno, fundamental para la supervivencia de las especies. Un ritmo es un evento que ocurre repetido en el tiempo con un intervalo y con una frecuencia constante y un periodo previsible. El ritmo puede ser endógeno o exógeno según sea o no generado por el propio organismo, aunque hay autores que sólo lo consideran ritmo si es endógeno. Los ritmos exógenos son respuestas a eventos cíclicos del ambiente, que al eliminarse tienen como consecuencia la desaparición de la respuesta rítmica por parte del individuo. Los ritmos endógenos son generados por un reloj biológico, que en los mamíferos se encuentra situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ). Debido a su origen endógeno estos ritmos se expresan aun ante la ausencia de ciclos externos ambientales. De acuerdo a su frecuencia se clasifican como ritmos circadianos aquellos que tienen una frecuencia próxima a un día, es decir entre 22 y 28 horas. A este grupo pertenecen los ritmos que en este escrito abordaremos. Sin embargo, es importante mencionar que superpuestos a los ritmos circadianos podemos encontrar ritmos de mayor frecuencia, denominados ultradianos y como ejemplo cabe citar la frecuencia cardiaca (60-80 pulsos por minuto), la frecuencia respiratoria (16 respiraciones por minuto) así como la secreción pulsátil de algunas hormonas (cada 2 horas), como se observa con el cortisol, que además del ritmo ultradiano siguen un ritmo circadiano de 24 horas aproximadamente.³

Es importante conocer el patrón rítmico de una función cualquiera que sea ésta, ya que hace posible predecir su comportamiento, analizar su sincronía con un ciclo ambiental y valorar su grado de normalidad. De esta manera, durante un proceso patológico es posible el reconocimiento de períodos de vulnerabilidad, así como el diseño de protocolos terapéuticos, que pueden ser favorecidos con la introducción de la dimensión temporal, que ya veremos es de mucha importancia.

Los ritmos del corazón

Como previamente se comentó, los infartos del miocardio ocurren con mayor frecuencia entre las 06:00 y 12:00 horas, asociados a la primera parte del día. A estas horas se sabe que también la presión arterial se eleva y el corazón se contrae con mayor frecuencia, asociado a esto, existe una serie de variables que incrementan su actividad durante la mañana y predisponen al infarto como son el incremento matutino de cortisol, adrenalina y vasopresina, la agregación plaquetaria, así como el aumento de la viscosidad sanguínea, en conjunto al estar elevadas estas variables generan un estado adverso para el sistema cardiovascular⁴ (figura 1).

Las variaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial durante el día y durante la noche son conocidas desde la mitad del siglo XVII, sin embargo en la última década, se han observado desde una nueva perspectiva con el conocimiento de los ritmos biológicos. El desarrollo de la cronopatología cardiovascular ha despertado el interés por el estudio de las bases fisiológicas y fisiopatológicas que subyacen a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Presión arterial y frecuencia cardiaca

La presión arterial (PA) y la frecuencia cardiaca (FC) presentan un ritmo circadiano que está estrechamente asociado al ciclo de sueño-vigilia. Caracterizado por una disminu-

ción durante la fase de reposo, y un incremento de la presión arterial por la mañana que coincide con el despertar y el inicio de la actividad, así como con el pico máximo de cortisol sanguíneo. Durante la fase diurna se observan amplias oscilaciones tanto de PA como de FC, que pueden estar asociadas a las condiciones ambientales y a la actividad física, actividad mental o situaciones de estrés. También la PA y FC varían constantemente a lo largo del periodo de reposo, asociadas a los estadios del sueño. Durante los estadios más profundos 3 y 4 (no-REM) se observan los valores disminuidos, mientras que en los estadios 1 y 2, así como en el sueño REM se observa incremento en los valores de PA y FC, incrementos que no sobrepasan a los observados durante el día al realizar el análisis de toda la fase de reposo.⁵

Estudios realizados en personas bajo turnos de trabajo rotatorios, sugieren que los perfiles circadianos de PA y FC se ven afectados fundamentalmente por las condiciones ambientales de iluminación, y por el sistema nervioso simpático. En los humanos la PA y FC se sincronizan a la actividad y los horarios de trabajo y se ha demostrado que el ritmo circadiano de la PA y la FC cambia en alrededor de 24 horas después del cambio de turno.⁶

La hipertensión arterial modifica el perfil circadiano de la PA, de tal manera que diferentes formas de hipertensión pueden mostrar un patrón circadiano distinto entre sí y distinto al de los sujetos sanos. En sujetos sanos y en pacientes portadores de hipertensión esencial, se observa una dismi-

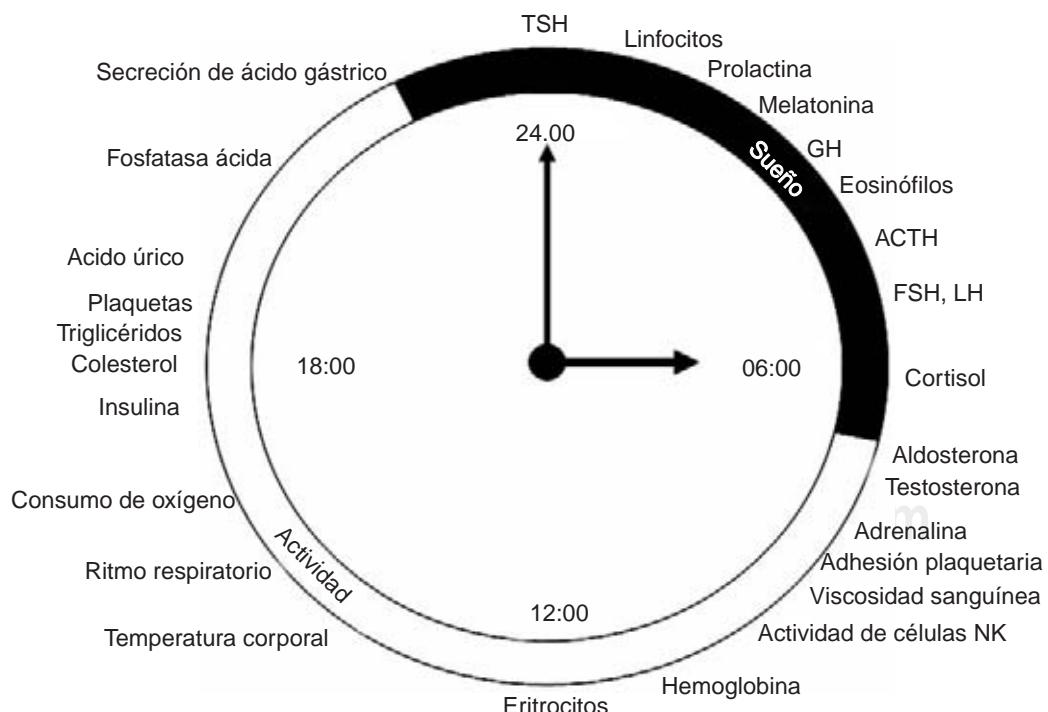


Figura 1. Diagrama de un reloj de 24 h que muestra el tiempo aproximado de actividad seguido del tiempo de descanso en el humano, así como la distribución a lo largo de las 24 h de las acrofases o momentos de máxima actividad de algunos parámetros fisiológicos y bioquímicos. Modificado de Ohdos, *Drug Metab. Pharmacokin* 2007.

nución de la presión arterial durante la noche, mientras que en la hipertensión secundaria por ejemplo: por enfermedad de Cushing, el ritmo de la PA está abolido e incluso en algunos casos los niveles más altos de PA se presentan durante la noche. Esta característica tiene una gran relevancia para las consecuencias de la propia hipertensión, independientemente de su origen, ya que la falta de caída normal de la presión arterial por la noche parece ejercer daño orgánico en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos y riñón.⁷

Cortisol y ACTH

Existen componentes neuroendocrinos involucrados directamente con la regulación de la FC y PA, y los niveles alterados de estos componentes, dan como resultado la manifestación clínica que se relaciona con enfermedades cardiovasculares. Algunos de estos componentes son por ejemplo la vasopresina, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y glucocorticoides; todos ellos presentan un ritmo circadiano de secreción dependientes del NSQ y está sincronizado al ciclo luz-oscuridad.⁸ Por ejemplo el ritmo de cortisol presenta un pico máximo de secreción por la mañana, justo antes de levantarse, con una disminución paulatina durante el día y un mínimo antes de dormir.

El ritmo circadiano de cortisol, así como de ACTH aparecen y se establecen entre los 3 a 8 años de edad y una vez establecidos persisten, incluso en situaciones como el ayuno y la privación de sueño durante varios días. En los individuos que cambian de turno de trabajo, diurno a nocturno

o en aquellos que viajan a zonas geográficas con distinto huso horario, se produce un cambio total de los períodos de sueño y vigilia que se acompañan de una modificación paralela del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La adaptación de dicho perfil de secreción al nuevo horario se produce lentamente, necesitando un periodo de entre 5 y 10 días para resincronizarse. En modelos experimentales se ha podido demostrar que la exposición constante a cambios de horario que asemejan el *jet-lag*, genera una serie de alteraciones en la fisiología de los sistemas cardiovascular y renal.⁹

Sistema nervioso simpático

La fluctuación circadiana de adrenalina tiene su acrofase por la mañana con un pico máximo entre las 10:00 y las 12:00 horas, y su valor mínimo entre las 03:00 y las 06:00 horas. La noradrenalina, también muestra valores máximos entre las 10:00 y las 12:00 horas, alcanzándose un valor mínimo aproximadamente a las 01:00 horas. El principal responsable de este ritmo parece ser el comienzo de la actividad física que se produce después del despertar, ya que los cambios posturales, en concreto, el estar en bipedestación parece ser el principal elemento responsable del incremento matutino de las catecolaminas plasmáticas, ya que dicho pico matutino desaparece en sujetos en decúbito prolongado.

En el sistema nervioso central existe un ritmo circadiano en la secreción no sólo de adrenalina y noradrenalina, sino también de dopamina. El pico máximo de dopamina se observa a las 02:00 horas y su valor mínimo a las 10:00 horas. Esta variación circadiana va a depender, en parte, de los niveles plasmáticos de su precursor, la tirosina, que a su vez presenta un ritmo circadiano dependiente del núcleo supraquiasmático.

Conociendo que las funciones de las catecolaminas periféricas o circulantes es contribuir a mantener la homeostasis cardiovascular. Así una disminución en la presión arterial, en los niveles plasmáticos de glucosa, o en la disponibilidad de oxígeno conduce a un incremento agudo de la actividad de este sistema, dando lugar a un aumento responsiveness de los niveles de catecolaminas plasmáticas, que se sobreponen al ritmo circadiano. Por otra parte, las catecolaminas también son capaces de estimular la agregación plaquetaria, estos efectos se ven reflejados sobre el sistema cardiovascular. Por tanto, el incremento matutino de la actividad adrenérgica puede participar en la mayor incidencia de accidentes cardiovasculares observada en este momento del día.

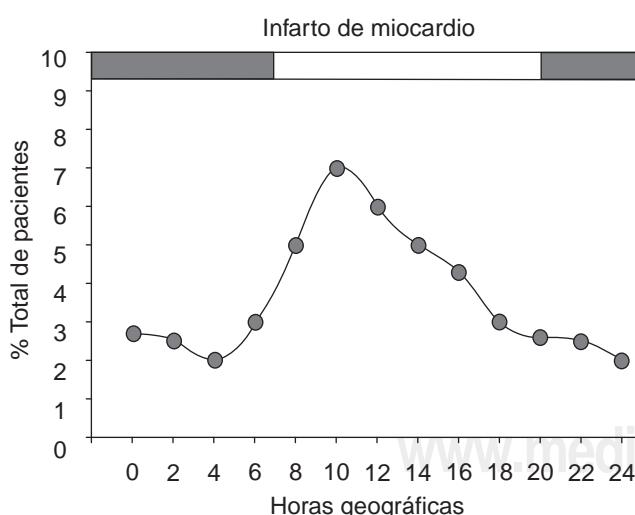


Figura 2. Representación gráfica del patrón circadiano de la incidencia de infartos de miocardio, donde se grafica la hora y el porcentaje de individuos que inician un proceso de infarto. (Modificada de Kurnik, 1995).

Factores sanguíneos

El número de plaquetas circulante en la sangre periférica muestra una variación circadiana con valores máximos ha-

cia las 19:00 horas. Sin embargo, la variación circadiana en el número de plaquetas es tan pequeño que las diferencias rítmicas circadianas en su rango de referencia son clínicamente irrelevantes. Sin embargo, los datos más interesantes son los que describen en sujetos sanos un pico circadiano en la agregación plaquetaria, que en pacientes sanos se puede encontrar entre las 9 y 10 de la mañana.

Estas variaciones circadianas en la agregación plaquetaria parecen estar estrechamente relacionadas con las variaciones circadianas de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina. El ritmo circadiano en la agregación plaquetaria, así como la viscosidad sanguínea y los niveles plasmáticos de fibrinógeno que también muestran un ritmo circadiano con aumento en las primeras horas de la mañana, contribuyen a crear un estado de hipercoagulación que puede favorecer la progresión de la trombosis, contribuyendo en la presentación circadiana de la muerte súbita cardiaca, infarto de miocardio e infarto cerebral, que ocurren con mayor frecuencia a primeras horas de la mañana.¹⁰

Cronofarmacología cardiovascular

Como consecuencia de las variaciones circadianas cardiovasculares ha surgido la necesidad de diseñar terapias que incluyan los aspectos cronobiológicos de fisiopatología de padecimiento, así como aspectos de cronofarmacología, es decir, por ejemplo la liberación controlada o pulsátil de un fármaco, ya que se ha visto que una concentración del fármaco casi constante, puede no ser óptima para controlar adecuadamente las enfermedades que varían en gravedad y riesgo durante las 24 horas.

Por otra parte, los ritmos circadianos en la fisiología del tracto gastrointestinal, los órganos vitales y otros tejidos del cuerpo pueden dar lugar a diferencias en la farmacocinética y los efectos del fármaco dependiendo del tiempo de la administración. Así mismo, la administración de una misma dosis de un fármaco en condiciones idénticas durante la noche o durante la mañana no es comparable en la farmacocinética y farmacodinámica.

Las nuevas tecnologías hacen posible la cronoterapia, es decir, aumento de la eficiencia y la seguridad de los medicamentos en proporción de su concentración durante las 24 horas, además en sincronía con el ritmo biológico de los factores determinantes de la enfermedad.¹¹ Por ejemplo, la cronoterapia de la enfermedad ulceropéptica sugiere la administración de antagonistas, los receptores H-2 por la noche. Igualmente han demostrado ser beneficiosas la administración de teofilina por la noche y metilprednisolona por la mañana en el tratamiento del asma.

La presentación de liberación controlada de verapamilo constituye el primer paso de cronoterapia de la hipertensión esencial y de la enfermedad isquémica del corazón; una dosis

antes de acostarse da como resultado una alta concentración de la droga en la mañana y tarde, así como una concentración reducida durante la noche.¹² Estos estudios demuestran un control eficaz de la presión arterial durante las 24 horas del día, incluyendo el control del aumento de la PA en la mañana, sin generar hipotensión durante la noche. Por otra parte, esta cronoterapia controla efectivamente la angina de pecho, especialmente en la mañana cuando el riesgo de isquemia es mayor. Por otra parte, se encuentra en evaluación el papel, la cronoterapia con verapamilo, sobre la prevención primaria de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, en un estudio multi-institucional llamado CONVINCE (*Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints*) que se encuentra actualmente en curso.

Conclusiones

Después de lo expuesto anteriormente, se podría concluir que el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular durante la primera fase del día parece ser el resultado de interacciones complejas entre numerosos sistemas de regulación hemodinámicos y biológicos, entre los que destacan el incremento matutino de la PA y la FC, a través de diversos mecanismos, que favorecen la aparición de accidentes cardiovasculares en este periodo del día. Tanto el incremento de la PA como de la FC aumentan el consumo miocárdico de oxígeno, pudiendo favorecer el desencadenamiento de episodios de isquemia miocárdica en pacientes con reducción del flujo coronario por enfermedad vascular coronaria. De igual manera, el incremento del tono vascular que se produce a primeras horas de la mañana, en respuesta al ritmo circadiano de diferentes mediadores, como las catecolaminas y el eje renina-angiotensina-aldosterona, sin olvidar los muchos otros factores de tipo hemodinámico, así como emocionales (estrés), parecen contribuir al incremento matutino de la morbilidad y mortalidad cardiovascular por causas isquémicas.

En conclusión, el conocimiento de la cronobiología de los sistemas de regulación cardiovascular puede suponer una mejor aproximación para el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares.

Agradecimientos: a los proyectos CONACYT M43950 y DGAPA-PAPIIT IN 203907.

Referencias

1. Cadeiras M. Aspectos cronobiológicos de las enfermedades cardiovasculares. En: Golombok D, compilador. Cronobiología humana: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Argentina: Universidad Nacional de Quilmes. Segunda edición 2007: 147-170.

2. Touitou Y, Haus E. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. Berlin: Springer Verlag, 1992.
3. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. *Cronobiología médica: Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos*. Rev Fac Medicina, UNAM 2007; 50: 238-241.
4. Lemmer B. Ritmos biológicos en el sistema cardiovascular y renal. En: Madrid J, Rol A, edit. *Cronobiología básica y clínica*. España: editec@red. 2007: 683-705.
5. López MJB, Garmendia LJR, Aguilar GMD et al. Cardiovascular risk factors in the circadian rhythm of acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 850-858.
6. Roca-Cusach A. Incremento matutino de la presión arterial. *Nefrología* 2002; 22: 39-46.
7. Kurnik RH. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995; 91: 1341-1346.
8. Baumgart P. Circadian rhythm of blood pressure: internal and external time triggers. *Chronobiol Int* 1991; 8: 444-450.
9. Martino TA, Oudit GY, Herzenberg AM et al. Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R1675-R1683.
10. Ridker PM, Manson JE, Muller JE, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 1990; 82: 897-902.
11. Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol 125: *Physiology and pharmacology of biological rhythms*. Redfern P, Lemmer B, ed. Springer, Heidelberg, New York. 1997: 197-251.
12. Smolensky MH, Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *Am Heart J* 1999; 137: S14-S24.