

11202

20) 4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"CRONOFARMACOLOGIA DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS
CON LA ANESTESIA"

TESIS DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

A N E S T E S I O L O G I A

DR. EDUARDO JACOBO ANGELES WEINTRAUB

MEXICO, D.F.

1983-1985

HOSPITAL GENERAL, CENTRO MEDICO NACIONAL.

TEJIS CON
FALSA FE CRON



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I)	INTRODUCCION.....	1
II)	PROPIEDADES BASICAS DE LOS MARCAPASOS CIRCADI- NOS.....	3
III)	IMPLICACIONES CLINICAS DE LA RITMICIDAD CIRCA- DIANA.....	10
IV)	INTERACCION ENTRE RITMOS CIRCADIANOS Y GRUPOS DE FARMACOS.....	17
V)	BIBLIOGRAFIA.....	27

INTRODUCCION

La influencia que tiene la ritmicidad circadiana sobre la fisiología y fisiopatología humana ha requerido la revaloración de muchos diagnósticos clínicos y procedimientos terapéuticos. De tal forma que prácticamente todas las variables fisiológicas que se usan como indicadores diagnós-
ticos siguen un ritmo circadiano. Por otra parte, se han encontrado variaciones circadianas en la farmacocinética (ab-
sorción, metabolismo y excreción) y susceptibilidad tisular (número de receptores) de muchas drogas que cambian su efectividad o toxicidad de acuerdo con la hora del día que se administran.

Existen muchos reportes aislados sobre la influencia que tienen los ritmos circadianos sobre la farmacocinética y -
efectos farmacológicos de un gran número de drogas; sin --
embargo, hasta la fecha no se ha elaborado ningún trabajo de sistematización bibliográfica que considere la influen-
cia de dichos ritmos sobre la efectividad y toxicidad de -
los fármacos relacionados con la anestesia. De acuerdo con

ésto, el presente trabajo tiene los siguientes objetivos:

- 1.- Describir las propiedades básicas de los marcapasos circadianos.

- 2.- Establecer las implicaciones clínicas de la ritmicidad circadiana.

- 3.- Conocer la interacción entre la ritmicidad circadiana y la efectividad o toxicidad de los fármacos relacionados con la anestesia.

A. PROPIEDADES BASICAS DE LOS MARCAPASOS CIRCADIANOS.

El estudio de los ritmos circadianos (aproximadamente 24 hr) en la década pasada permitió su desarrollo de una curiosidad biológica a una ciencia con enormes implicaciones para la medicina clínica. La maduración concurrente de la teoría del oscilador circadiano, la definición anatómica de los marcapasos circadianos en mamíferos, y la identificación de un número considerable de personas con alteraciones del sistema circadiano ha formado la base de una nueva disciplina médica.

Los ritmos circadianos se relacionan con la medicina clínica en dos formas principales. Primero, la ritmicidad circadiana constituye un elemento tan ligado a la fisiología humana, que su reconocimiento ha requerido la revaloración de muchos diagnósticos clínicos y procedimientos terapéuticos. La medida de muchos índices clínicos fundamentales, incluyendo constituyentes séricos y urinarios, temperatura corporal, y aún rendimiento y humor, deben

ser considerados a la luz del sistema de tiempo que controla esta ritmicidad intrínseca. Similarmente, la respuesta a las diferentes formas de terapia médica - drogas farmacéuticas, radiación, y cirugía - se ha encontrado que varía marcadamente en el transcurso del día.

Segundo, hay un creciente reconocimiento que desórdenes del marcapaso circadiano pueden formar la base de un número importante de enfermedades, muchas de ellas de origen moderno.

A. 1. Funciones normales del sistema de tiempo circadiano.

La función más importante del sistema de tiempo circadiano es permitir la mejor adaptación del organismo a la organización temporal del ambiente.

Los ritmos fisiológicos pueden tener una gran variedad de formas de onda. El ritmo puede tener una onda cuadrada, como el ritmo de la temperatura corporal; puede consistir en una serie repetida de pulsos, como el ritmo

de la concentración plasmática de cortisol; o puede consistir de un solo pulso cada día, como la secreción de hormona del crecimiento. Cada ritmo tiene su propia posición relativa en el tiempo con respecto al ciclo día-noche, - así como con respecto a otro. Este comportamiento de los diferentes ritmos es marcadamente estable y consistente entre los individuos. Realmente, parece que una función - importante del sistema de tiempo circadiano es la regulación interna de eventos fisiológicos y procesos metabólicos, de tal forma que las funciones interdependientes son coordinadas, y los procesos incompatibles son - separados en tiempo.

Muchos ritmos muestran anticipación a un evento periódico ambiental, tal como amanecer o anochecer. Esta anticipación a eventos ambientales que tienen una periodicidad de casi 24 hr permite capacitar al animal para predecir cuando ocurrirán eventos que regularmente recurren diariamente y a iniciar respuestas fisiológicas y conductuales suficientemente antes del evento de tal forma que la respuesta óptima sea obtenida con un retraso mínimo de tiempo.

A. 2. Propiedades de los marcapasos circadianos.

- La mayoría de los ciclos diarios en plantas y animales persisten similarmente en condiciones ambientales constantes sugiriendo, que los ritmos circadianos son endógenos al organismo.

- Persisten por toda la vida del animal y por muchas generaciones sucesivas.

- Son marcadamente estables en la mayoría de las especies.

- Los ritmos circadianos parecen estar elaboradamente aislados de factores ambientales que pueden confundir su capacidad para medir precisamente el tiempo.

- Los ritmos circadianos compensan la temperatura, no cambian rápidamente como la mayoría de los procesos metabólicos con cambios en la temperatura, y algunas especies sobrecompensan estos cambios.

- Relativamente pocos agentes químicos tienen influencia sobre los ritmos circadianos (ver cronofarmacología).

A. 3. Organización del sistema de tiempo circadiano.

Con las observaciones de Wever y Aschoff e investigaciones subsecuentes se estableció que en algunas ocasiones hay desincronización interna de los ritmos circadianos, y cuando esto ocurre los diferentes índices fisiológicos y conductuales siguen dos grupos, el ciclo reposo-actividad o el de la temperatura corporal. Se ha propuesto que en condiciones normales los sistemas fisiológicos reciben señales de ambos marcapasos, que son referidos como "X" (temperatura corporal) y "Y" (ciclo reposo-actividad). Los ritmos circadianos observados en cada variable son el resultado neto de señales de ambas fuentes. Sin embargo, bajo condiciones constantes; los sistemas X y Y pueden disociarse, y las variables fisiológicas relacionadas a cada sistema asumen el período respectivo. Así, por ejemplo; el sueño de ondas lentas y la libera-

ción de hormona del crecimiento siguen el marcapaso Y, mientras que el sueño MOR y secreción de cortisol siguen al marcapaso X.

A. 4. Identificación de los marcapasos.

Utilizando diferentes métodos (lesiones cerebrales, inyecciones de aminoácidos tritiados en el humor vítreo, 2-de oxiglucosa) se encontró que el marcapaso Y está localizado en los núcleos supraquiasmáticos. La localización del marcapaso X no ha sido determinada hasta la fecha.

A. 5. Indicadores ambientales del sistema de tiempo -- circadiano.

La mayoría de los organismos parecen tener mecanismos circadianos que usan el ciclo luz-oscuridad como su principal "zeitgeber" (indicador de tiempo). La temperatura, humedad relativa, presión barométrica, y otras medidas físicas que también varían diariamente pueden actuar poten

cialmente como "zeitgeber".

A. 6. Base anatómica para la respuesta circadiana.

La más importante ruta por la que la información temporal ambiental alcanza los núcleos supraquiasmáticos -- son las vías ópticas. Dentro de estas vías el componente principal parece ser el tracto retinohipotalámico, una vía monosináptica directa a los núcleos supraquiasmáticos donde los fotorreceptores especializados en la retina que sensan el nivel ambiental de iluminación.

En adición al tracto retinohipotalámico, conexiones directas entre neuronas de los núcleos supraquiasmáticos y axones en el quiasma óptico han sido demostradas con microscopía electrónica e inyecciones de prolina tritiada.

B. IMPLICACIONES CLINICAS DE LA RITMICIDAD CIRCADIANA.

B. 1. Ritmos circadianos y diagnóstico médico.

Casi todas las variables fisiológicas que se usan como indicadores diagnósticos se ha encontrado que tienen un ritmo circadiano. Una consecuencia de ésto es la modificación gradual del criterio común de considerar a las variables - fisiológicas estrechamente reguladas a un punto fijo, y que cualquier movimiento de este valor es equivalente a enfermedad. Así, el concepto de homeostasis debe modificarse considerando que el medio interno tiene variaciones ritmicas diarias. Las consecuencias para el diagnóstico médico son obvias; cada valor de laboratorio y medidas fisiológicas deben ser interpretadas a la luz de la fase circadiana en que fueron obtenidas.

B. 2. Ritmos circadianos y enfermedad.

Otra consecuencia de la ritmicidad circadiana en fisiología es que el organismo es más susceptible a las agresiones en ciertas fases del ciclo circadiano. Varios auto

res han demostrado un ritmo circadiano en el tiempo de muerte tanto para pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos. Esto representa una variación real en la susceptibilidad a procesos patológicos, lo cual está apoyado por experimentos en animales que muestran una marcada -- variabilidad en la dosis letal media de una gran variedad de toxinas y agresiones. En consecuencia, los ritmos diurnos en tales complejos eventos - muerte debida a - infecciones bacterianas, por ejemplo - son a su vez el reflejo de variaciones circadianas en otros ritmos fisiológicos, tales: como la función leucocitaria y detoxificación hepática de toxinas bacterianas.

B. 3. Efectividad y toxicidad de drogas.

La efectividad o toxicidad de una gran variedad de -- drogas se ha encontrado que sigue un ritmo circadiano. - Sin embargo, los ritmos en la susceptibilidad a enfermedades y efectividad de drogas, parecen ser una función de ritmos fisiológicos múltiples. Primero, ritmos circadianos son aparentes en el grado y velocidad de absorción de

la droga. Para medicaciones que son administradas oralmente, los ritmos en la absorción son secundarios a otros -- componentes, incluyendo el contenido gástrico, producción de ácidos gástricos, y actividad enzimática intestinal. -- Segundo, hay ritmos bien documentados en la velocidad de metabolismo de la droga. La actividad de varias enzimas -- hepáticas capaces de inactivar varias drogas se ha encontrado que tiene variaciones circadianas. La hexobarbital oxidasa, por ejemplo, se ha encontrado que es marcadamente más activa a las 2 a.m. que a las 2 p.m. Tercero, la -- velocidad de excreción de las drogas también varía. Reinberg y Cols., han encontrado, por ejemplo, que la excreción de salicilatos es más lenta en la mañana -- un patrón similar se ha encontrado para la sulfonamida. Inversamente, Beckett y Rewland demostraron que la excreción de -- metilamfetamina es máxima en la mañana. Al menos para las sulfonamidas y salicilatos los ritmos en la velocidad de excreción de las drogas parecen ser consecuencia de -- variaciones circadianas en la excreción urinaria de ácidos, la orina excretada en la noche es marcadamente más ácida que la excretada durante el día.

El último componente del ritmo circadiano del efecto de drogas es el ritmo de la susceptibilidad tisular. Parece probable que cierta variación en la respuesta a las drogas es secundaria a cambios en la concentración de receptores sobre la superficie celular o a cambios en la velocidad de síntesis de enzimas intracelulares. Una de las posibilidades más intrigantes en este campo de investigación es la evidencia que la toxicidad y efectividad de las drogas pueden tener ritmos circadianos separados en tiempo. Así, atendiendo al tiempo circadiano de administración de drogas en la quimioterapia del cáncer se puede minimizar los efectos tóxicos y aumentar los efectos terapéuticos de la medicación. Cardoso y Cols., han demostrado que la letalidad de altas dosis de citarabina, una droga que inhibe la síntesis de DNA, varía entre 74 y 15%, dependiendo de la fase del ciclo circadiano en -- que la dosis es administrada. Esta variación aparentemente es resultado de la variación circadiana en la velocidad de síntesis de DNA en los tejidos susceptibles.

B. 4. Cambios diurnos en los niveles de nucleótidos cíclicos.

Valases y Cols. (1980) encontraron que la concentración de AMPc y GMPc en el hipotálamo de la rata varía significativamente en un período de 24 hr. Los niveles de AMPc se encontraron más altos en la mañana que en la tarde y noche. Por otro lado, los niveles de GMPc alcanzaron valores más altos durante la noche y más bajos durante el día. Estos cambios pueden deberse a variaciones diurnas en la actividad de los sistemas enzimáticos que participan en la síntesis y degradación de estos nucleótidos o a cambios diurnos en la acción de neurotransmisores y neuromoduladores.

Por otro lado, Eskin y Cols. (1983) encontraron que la forskolina, un activador altamente específico de la adenilciclase, produjo retardo y avance de la fase del ritmo circadiano registrado en ojo aislado del molusco marino *Aplysia*. La fase dependiente de la respuesta a la forskolina -- fué idéntica a aquella con serotonina que también estimula a la adenilciclase en el ojo. La capacidad de los agentes para activar la adenilciclase en homogenados fué correlacionados con su capacidad para desviar la fase -- del oscilador circadiano. Estos resultados mues--

tran que el AMPc media el efecto de la serotonina sobre el ritmo y regula la fase del marcapaso circadiano en el ojo de *Aplysia*.

De acuerdo con estos reportes podemos decir que la -- efectividad o toxicidad de aquellos fármacos que reconocidamente median sus efectos farmacológicos activando o inhibiendo este sistema será influenciada por las variaciones circadianas en la concentración intracelular de estos nucleótidos.

B. 5. Variaciones circadianas en la permeabilidad de la membrana hemato-encefálica.

Mato y Cols. (1981) demostraron que la permeabilidad en la pared vascular cerebral tiene variaciones circadianas, aparece máxima permeabilidad a las 05.00 hr (que es el fin de la fase oscura/activa en las ratas), y un mínimo a las 13.00 hr (que es la fase sueño/media noche) en la primavera y verano.

Johansson y Cols. (1980) proponen que los vasos cerebrales reciben inervación noradrenérgica desde el locus ceruleus. La actividad neuronal en el locus ceruleus -- aumenta con la vigilia y disminuye con la oscuridad. En adición fluctuaciones circadianas en el contenido cerebral de noradrenalina se ha documentado. Así, una posible explicación para la resistencia aumentada a elevaciones de la presión sanguínea durante la noche puede deberse a un aumento del tono vascular debido a aumento en la actividad neuronal. Durante la hipertensión arterial -- aguda adrenalino-inducida el d, 1-propranolol disminuye el flujo indicado una vasoconstricción que puede proteger los vasos cerebrales durante la hipertensión aguda. El efecto protector de los antagonistas adrenérgicos también presenta variaciones circadianas relacionadas con el número de receptores (ver abajo).

Las variaciones circadianas en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica tiene implicaciones clínicas -- muy importantes desde el punto de vista farmacológico.

C. INTERACCION ENTRE RITMOS CIRCADIANOS Y GRUPOS DE FARMACOS.

La influencia de los ritmos circadianos sobre la efec
tividad y toxicidad de las drogas, ha sido motivo de exten
sas revisiones sujetas a publicación. De tal forma, que en
la ultima sección de este trabajo revisaremos algunos con
ceptos actuales relacionados con la influencia de los rit
mos circadianos sobre la acción de los principales grupos
de fármacos.

C. 1. Adrenérgicos.

Kafka y Cols. (1981) documentan la existencia de ritmos
circadianos endógenos en el número de receptores alfa y -
beta adrenérgicos. No hay cambio en la afinidad de estos
receptores para su ligando respectivo en las 24 hr, el rit
mo circadiano está en el número de cada receptor. En adi--
ción, hay una variación en la forma de la onda y picos de -
cada receptor a través del año.

La luz aumenta el número de receptores alfa adrenérgicos del cerebro anterior. Hay evidencia indirecta que el número de receptores beta así como alfa puede ser modificado por la luz, en ausencia de luz el pico es más tardío que en presencia de luz.

Una sincronización relativa en los ritmos circadianos de receptores alfa y beta ocurre unicamente alrededor del mes de octubre. Como los receptores alfa y beta frecuentemente actúan en oposición uno a otro, tanto en el SNC como en la periferia, la diferencia temporal entre la -- unión máxima de los receptores alfa y beta durante la mayor parte del año sirve para realzar los efectos mediados por cada uno de estos receptores.

En adición, Petrovic y Cols. (1980) encuentra una fluctuación diurna en la sensibilidad a la noradrenalina inyectada como consecuencia de la interacción tiroides-adrenal. El fenómeno es probablemente parecido a la fluctuación -- circadiana de la actividad adrenocortical, pero como mos-

tramos, las hormonas tiroideas están marcadamente involucradas en su expresión.

C. 2. Colinérgicos.

Kafka y Cols. (1981) demostraron un ritmo circadiano en el número de receptores muscarínicos a la acetilcolina del cerebro anterior de la rata. El ritmo diario fué endógeno y cambió en todo el año. La administración crónica de la droga antidepresiva imipramina alteró la forma del -- ritmo, amplitud media en las 24 hr, y el tiempo de su pico. Como la transmisión neuronal es alterada por ambos receptores pre y postsinápticos, ritmos circadianos y estacionales en el número de receptores muscarínicos puede jugar un papel en la organización temporal de la transmisión sináptica cerebral.

C. 3. Neurolépticos y tranquilizantes.

Campell y Cols. (1982) demuestran la presencia de una

marcada diferencia en dosis-respuesta al haloperidol -- entre el máximo y mínimo del cambio diario en sensibilidad al neuroléptico. Estos resultados sugieren que la absor-- ción, distribución, retención, metabolismo o eliminación del haloperidol pueden estar alterados ciclicamente a -- través del día.

Las variaciones diarias en la sensibilidad a los neurolépticos pueden obedecer los siguientes mecanismos:

- Cambios farmacocinéticos dados por variaciones diarias en la actividad del sistema enzimático metabolizante.
- Variaciones diarias en la producción y metabolismo de aminas biogénicas, incluyendo a la dopamina.
- Modificaciones circadianas en el número y afinidad de los receptores a dopamina.

De acuerdo con estos mecanismos hay variaciones circadianas y ultracircadianas en la sensibilidad a agonistas

y antagonistas de la dopamina (neurolépticos).

C. 4. Antidepresivos.

Está bien establecido que las drogas antidepresivas en general, modifican el ritmo circadiano. Wirz-Justice y Cols. (1982) reportan que drogas seleccionadas de las dos principales clases de antidepresivos, un inhibidor de la MAO clorgilina- y un triciclico - imipramina - pueden entelecer o disociar los ritmos circadianos reposo-actividad; nosotros proponemos que estos efectos pueden ser un importante mecanismo para sus acciones antidepresivas.

Nuestros hallazgos que tanto la clorgilina como la imipramina retardan la fase-posición de muchos receptores son de particular interes, ya que ellos forman un --
ligue entre campos de investigación que son habitualmente separados. En una reciente revisión, nosotros hemos --
considerado que neurotransmisores o neuropéptidos han --
sido inequívocamente identificados en el SNC, que manipulaciones farmacológicas del SNC o sus aferentes mo-

difican la fase o período circadiano, y que de la multiplicidad de efectos de antidepresivos sobre la neurotransmisión son relevantes para los efectos de esas drogas sobre el ritmo circadiano. Nuestro estado presente de conocimiento implica los sistemas colinérgico y serotoninérgico como los más probables sustratos: la aplicación iontoforética de clorgilina e imipramina en el SNC potencia los efectos de la serotonina iontoforetizada y liberada endogenamente.

C. 5. Drogas anticáncer.

Hrushesky y Cols. (1982) reportan que la cis-diaminadichloroplatina (C) es una importante droga anticáncer que es eliminada del organismo primariamente por excreción renal. Su dosis-limitante tóxica ocasiona daño renal severo, el cual es predominantemente tubular. Los reportes han sugerido que el daño renal de C correlaciona con la concentración de droga libre en orina y por tanto, los pacientes son rutinariamente sujetos a hidratación IV antes y durante la administración de C para disminuir su toxicidad renal.

Nosotros recientemente examinamos en animales si el -- bien conocido ritmo circadiano en la función puede independientemente afectar la toxicidad de C. Nosotros hemos encontrado en ratas, que la letalidad y nefrotoxicidad de C se correlaciona fuertemente con el tiempo del día en que se administró la droga. El mayor daño tubular ocurre cuando la droga es administrada durante la fase del ciclo circadiano que resulta en la más alta concentración urinaria de C.

Apoyados en estos antecedentes encontramos que el tiempo circadiano de administración de la droga tiene un pronunciado efecto sobre la cinética y toxicidad de C en el hombre.

C. 6. Analgésicos narcóticos (morfínicos).

Davis y Cols. (1978) demuestran variaciones diurnas en la sensibilidad al dolor y en la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales. Los sujetos probados en la mañana

na fueron encontrados ser significativamente menos sensibles al dolor que aquellos probados en la tarde; y lo mismo ocurre con la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales, menor amplitud en la mañana que en la tarde. Al administrar naloxona se pierde este ritmo. Estos efectos se deben a las variaciones diurnas en la concentración de beta-endorfinas que a su vez se relacionan con las variaciones en los niveles de beta-lipotrofina y pro-opiocortina.

Después Oliverio y Cols. (1982) confirman la existencia de un ritmo diurno en la respuesta de monos a estímulos nociceptivos, y en los efectos analgésicos de la morfina, lo cual apoya la hipótesis que hay fluctuaciones diarias en la liberación de opioides endógenos. Así, el período de mayor efecto de la morfina (y morfínicos en general) puede ser debido a sinergismo con opioides endógenos cuya actividad difiere del tiempo del día.

Recientemente, los trabajos del Kerdelhua y Cols. (1983) confirman y amplían los hallazgos anteriores demostrando que la concentración de beta-endorfinas en los lóbulos --

anterior e intermedio de la pituitaria y en otras regiones cerebrales de la rata macho cambian sobre un período de -- 24 hr. Esas variaciones siguen un ritmo circadiano en el - lóbulo anterior de la pituitaria, la médula oblongada, el puente, cerebelo y el septum; y un ritmo bifásico en el - lóbulo intermedio de la pituitaria, área preóptica, tálamo, PAG y caudado. Ningún ritmo fué detectado en la sustancia nigra o en amígdala. Además, la beta-endorfina no fué detectable en la corteza cerebral, bulbo olfatorio, globus pallidus e hipocampo.

C. 7. Vitaminas y minerales.

Markowitz y Cols. (1981) señalan que hay oscilaciones circadianas en los niveles sanguíneos de calcio ionizado y calcio total que pueden tener significancia fisiopatológica y farmacológica. La concentración de calcio cae durante el día y se eleva durante la noche. Las variaciones circadianas del fósforo inorgánico siguen el mismo patrón, la concentración máxima ocurre en la noche y en la madrugada.

La administración de 1, 25-dihidroxitamina D_3 modifica el ritmo circadiano de estos minerales. Niños hipoparatiroides tratados con dosis diarias únicas de 1, 25-dihidroxitamina D_3 modifica el ritmo circadiano de tal forma que tienen cantidades normales de calcio sanguíneo pero no siguen la curva del calcio ionizado.

D. BIBLIOGRAFIA.

D. 1. Propiedades básicas de los marcapasos circadianos.

1. Moore-Ede, C.M. et al: Circadian timekeeping in health and disease. Part 1. Basic properties of circadian -- pacemakers. N Eng J Med 309 (8): 469-76, 1983.
2. Moore-Ede, C.M. et al: Circadian timekeeping in health and disease. Part 2. Clinical implications of circadian rhythmicity. N Eng J Med 309 (9): 530-36, 1983.
3. Takahashi, S.J. et al: Regulation of circadian rhythmicity. Science 217 (4565): 1104-11, 1982.

D. 2. Implicaciones clínicas en la ritmicidad circadiana.

1. Valases, C. et al: Diurnal changes in cyclic nucleotide levels in the hypothalamus of the rat. Exp Brain Res 40 (3): 261-4, 1980.
2. Eskin, A. et al: Adenylate cyclase activation shifts

the phase of a circadian pacemaker. Science 220 (4592): 82-84, 1983.

D. 3. Interacción entre ritmos circadianos y grupos de fármacos.

1. Mato, M. et al: Chronobiological studies on the blood brain barrier. Experientia 37 (9): 1013-5, 1980.
2. Johansson, B.B. et al: The blood brain barrier in -- adrenaline-induced hypertension. Acte Neurol Scand 62 (2): 96-102, 1980.
3. Kafka, S.M. et al: Circadian and seasonal rhythms in alfa- and beta-adrenergic receptors in the rat brain. Brain Res 207 (2): 409-19, 1981.
4. Petrovic, M.V. et al: Diurnal fluctuation os sensitivity to noradrenaline in the rat and thyroid adrenal interaction. Experientia 36 (2): 225-6, 1980.
5. Kafka, S.M. et al: Circadian acetylcholine receptor -- rhythm in rat brain and its modification by imipramine Neuropharmacology 20 (5): 421-5, 1981.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

6. Capmbell, A. et al: Circadian changes in the distribution and effects of haloperidol in the rat. *Neuropharmacology* 21 (7): 663-9, 1982.
7. Wirz-Justice, A. et al: Antidepressant drugs can slow or dissociate circadian rhythms. *Experientia* 38 (11): 1-7, 1982.
8. Hrushesky, M.J.W. et al: Circadian time dependence of cisplatin urinary kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 32 (3): 330-39, 1982.
9. Davis, C.G. et al: Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials *Life Sciences* 23 (14): 1449-60, 1978.
10. Oliverio, A. et al: Opiate analgesia: evidence for -- circadian rhythms in mice. *Brain Res* 249 (2): 265-270, 1982.
11. Kerdelhue, B. et al: Circadian variations in beta-endorphin concentrations in pituitary and in some brain nuclei of the adult male rat. *Brain Res* 261 (2): 243-8, 1983.

12. Markowitz, M. et al: Circadian rhythms of blood -- minerals in humans. Science 213 (4508): 672-4, 1981.

13. Reppert, M.S. et al: Vasopressin exhibits daily pattern in cerebrospinal fluid but not in blood. Science 213 (4513): 1256-7, 1981.

14. Scheving, E.J. et al: Chronopharmacology- Its implication for clinical medicine. In: Topics in biology Chap. 26: 251-60, 1978.