

11205  
2ej.  
27.

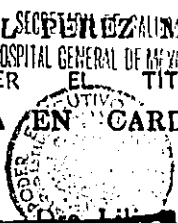


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital General de México S. S.

INFLUENCIA CIRCADIANA EN CARDIOPATIA  
ISQUEMICA Y SU ALTERACION CON DROGAS  
ANTIANGINOSAS.  
ESTUDIO PROSPECTIVO EN 35 PACIENTES

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PRESENTA EL:  
DR. MANUEL PEREZ MEDRANO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA



Asesor de Tesis: Dra. Lilia Avila Ramirez



MEXICO

1989

*[Firma manuscrita]*



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 esta 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.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	5
HIPOTESIS.....	5
JUSTIFICACION.....	6
MATERIAL Y METODO.....	7
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	23
CONCLUSION.....	27
REFERENCIAS.....	28

## INTRODUCCION

En 1960 se efectuó la Octava Clasificación Internacional - de Enfermedades, en la que efectivamente se cambió lo que hasta entonces se había denominado "Enfermedad Cardíaca Arteriosclerótica" por "Enfermedad Cardíaca Isquémica". Por lo que actualmente se afirma que el Angor Pectoris es un síntoma complejo y es una de las muchas manifestaciones de enfermedad cardíaca isquémica que fuera descrito por primera vez en 1772 por Heberden.

La fisiopatología de isquemia miocárdica no está totalmente aclarado, pero la asociación de Angor Pectoris con enfermedad arterial coronario de tipo obstructivo extramural ha sido frecuentemente reportada. La historia clínica de "dolor torácico típico de Angor Pectoris" continúa considerándose en la actualidad como uno de los indicadores más sensibles de la posible presencia de enfermedad arterial coronaria significativa. Recientemente, grupos diversos han publicado estudios con resultados homogéneos, demostrando por medio de monitorio Holter ambulatorio que la actividad isquémica miocárdica posee un pico máximo durante las horas de la mañana. Constataron un patrón circadiano prominente para "Isquemia Miocárdica Transitoria" en pacientes con historia de angina estable, encontrando una incidencia máxima durante las primeras 4 horas después de levantarse y cesar fundamentalmente; por otro lado en este mismo grupo al inducir actividad máxima, éste patrón circadiano ocurría - en la primera o segunda hora, después de levantarse. Se - a observado además que ésta uniformidad horaria no se conserva en eventos isquémicos ocurridos en sábados o domingos.

Este patrón circadiano es ya incontestable, el cuál a su vez es dependiente de DIVERSAS RESPUESTAS FISIOLÓGICAS al taradas, que en condiciones metabólicas y bioquímicas normales muestran una curva no lineal en un ciclo de 24 horas. En sujetos con enfermedad de arterias coronarias tipo obstructión extramural, se han reportado varios factores fisiopatológicos y su variabilidad en 24 horas que coincidentemente converge con el pico máximo de isquemia miocárdica ocurrida en horas de la mañana, entre las cuales podemos enumerar las siguientes: a.- Una evidente respuesta diferencial a la liberación del péptido Factor Natriurético - Auricular. b.- Incremento de la agregabilidad plaquetaria c.- La demostración reciente de activación plaquetaria incrementada con formación de fibrina, en pacientes con enfermedad coronaria extramural más enfermedad arterial periférica, demostrándose en éste grupo una actividad de Betatrom globulina (BTG) y Fibrinopéptido A (FPA) incrementado significativamente en reposo y más aún con ejercicio. d.- una actividad fibrinolítica marcadamente reducida en horas de la mañana, relacionado a su vez con incremento de la concentración de inhibidores de la activación del plasminógeno.

n.- Alteraciones en la producción de prostaglandinas y tromboxano; así como también la influencia importante de la frecuencia cardíaca, presión arterial y niveles sanguíneos de catecolaminas y cortisol.

El ritmo circadiano ha sido descrito para muchos fenómenos cardiovasculares, entre ellos tenemos: Los descritos para eventos FISIOLÓGICOS (1,2), como presión sanguínea y frecuencia cardíaca, y para eventos patológicos como Isquemia Miocárdica (3,5), Arritmias (6,7) y Hemorragia Cerebral.

Varios estudios han demostrado un ritmo circadiano para el inicio de los síntomas de Infarto Miocárdico (8-11) así como otros grupos han demostrado recientemente un ritmo circadiano relacionado a muerte súbita (12-13).

Al mismo tiempo estudios clínicos han mostrado una variación circadiana, de otros factores relacionados a la función cardiovascular (14,15), incluyendo los niveles plasmáticos de catecolaminas, presión arterial, frecuencia cardíaca, activación del sistema axial Renina-Angiotensina-Aldosterona y estimulación simpática. La aparición de nuevos conocimientos para la identificación de mecanismos que precipita la aparición de muerte súbita, es sugerido por la reciente demostración de que el Infarto Miocárdico no fatal es más probable que ocurra en horas de la mañana, más que en el resto de las horas del día. (16). El análisis de estudios multicéntricos ha marcado una periodicidad circadiana en la hora de inicio de ataque del dolor precordial secundario a isquemia miocárdica, con un pico de incidencia máxima entre las 6 AM y las 12 del medio día.

Varios estudios apoyan el papel importante Plaquetario en la patogénesis de Cardiopatía Isquémica y Angor Inestable (19, 20). Estos eventos coronarios ocurren usualmente sobre la base de un cuadro de Arteriosclerosis Coronaria Avanzada.

Observaciones hechas en autopsias (21), por Angiografía (22) y por Angioscopia (23), sugieren que estos eventos son precipitados por ruptura de una placa arteriosclerótica, el cual expone las plaquetas y otros elementos sanguíneos como colágeno en la profundidad de la placa. Estas interacciones resultan en la adhesión de plaquetas al subendotelio expuesto y la liberación de mediadores químicos plaquetarios que inducen vasoconstricción y agregación plaquetaria.

Otras pistas que apoyan el papel causal de la activación plaquetaria local en la patogénesis de eventos coronarios, viene de estudios que demuestran que el Ácido Acetilsalicílico, un inhibidor de la síntesis de Tromboxano A2 plaquetario, reduce la incidencia de Infarto Miocárdico y de muerte súbita en pacientes con angina inestable (24,25).

Fitzgerald y colaboradores establecieron en 1986, que los niveles plasmáticos de Tromboxano A2 un vasoconstrictor y agregante plaquetario potente sintetizado por plaquetas activadas están elevados durante episodios de dolor isquémico miocárdico en pacientes con angina inestable. (26).

Esta observación es consistente con la idea de que frecuentemente los eventos coronarios agudos ocurren como resultado de una interacción de "plaquetas normales" con ruptura de placas arterioscleróticas. Una respuesta agregante plaquetaria a sido descrita in vitro en pacientes con enfermedad de arterias coronarias, incluyendo diabéticos, pacientes con hiperlipoproteinemia tipo II, enfermedad cerebrovascular y fumadores (27,29). Algunos autores encontraron que la agregabilidad plaquetaria está asociado con asumir la postura de pié, más que por las mismas horas de la mañana; éste incremento de la agregabilidad plaquetaria estuvo asociado con asumir la postura de pié por lo que existió además un incremento concomitante en los niveles plasmáticos de Epinefrina y Norepinefrina. Estudios recientes de 1987 por Toffler, establecen un incremento significativo entre las 8 AM y 9:30 horas de la mañana en relación a la agregabilidad plaquetaria.

La conversación que está altamente influenciado por factores psicológicos tales como el tamaño de la audiencia (29), la diferencia de estatus entre el exponente y la audiencia (30) representan un estímulo presor vascular potente con implicaciones sobre la misma.

La ingestión de alimentos puede tener efectos variables sobre el sistema cardiovascular como sigue: las 3 horas siguientes a una comida pueden estar relacionadas a una reducción de la tensión arterial diastólica de 5 mmHg, pero la presión sistólica está frecuentemente inalterada (31). Esto incrementa la presión del pulso, a la vez la frecuencia cardíaca tiende a incrementarse, al cual puede ser atribuido a un aumento del gasto cardíaco, con los efectos adversos ya conocidos.

Se ha encontrado en los fumadores un incremento en la tensión sistólica de alrededor 11 mmHg y de una diastólica aumentada en estudios de laboratorio (33), estos cambios duran alrededor de 15 minutos.

La cafeína es una substancia comúnmente ingerida, que frecuentemente ha sido incriminada en enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión arterial (34).

Bronnwald a estudiado pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva extremural, induciendo isquemia mediante ejercicio, al cual puede manifestarse por sí mismo por una elevación aguda de la presión de llenado cardíaco, antes del inicio del dolor precordial o de cambios electrocardiográficos (35). Postuló que posiblemente pacientes con enfermedad cardíaca isquémica pueden tener un aumento desproporcional en la liberación del factor Natriurético Auricular después del ejercicio. Esta posibilidad fue examinada recientemente por Hildeck y colaboradores, los resultados indican que pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tienen un aumento significativo en la concentración del péptido factor Natriurético Auricular después del ejercicio en comparación al grupo control, sin enfermedad arterial coronaria y que estos puedan estar relacionados a cambios en la frecuencia cardíaca y presión sanguínea.

El mecanismo de este fenómeno no está aclarado, aunque se sugiere la posibilidad de que un aumento repentino de la presión de llenado ventricular inducida por la isquemia, pueda ser el estímulo provocativo. Por lo tanto la significancia fisiológica sigue siendo oscura, pudiendo tener un papel autoprotectivo, que tendrá que ser demostrado. Inhibidores naturales de la fibrinólisis endógena pueden exponer el equilibrio homeostático hacia la trombosis y en favor de eventos tales como Infarto Agudo del Miocárdio, muerte súbita y derrame cerebral, donde un proceso trombótico es sabido que ocurre (36,37). La incidencia clínica de estos síndromes demuestran una distribución circadiana con alta frecuencia en la mañana (38,39,40). Esto condujo a investigar los cambios circadianos de la actividad fibrinolítica sanguínea en sujetos normales. Dos componentes mayores del sistema fibrinolítico fueron medidos específicamente: El activador tisular del plasminógeno y su inhibidor de acción rápida. Los resultados reportaron una actividad fibrinolítica marcadamente reducida en horas de la mañana, relacionados a un incremento en la concentración de inhibidores de la activación del plasminógeno. Las implicaciones clínicas de este estudio incluyen: La marcada tendencia antifibrinolítica en horas tempranas de la mañana y que pueden contribuir a la incidencia, de eventos cardiovasculares trombóticos recortados más frecuentemente en horas de la mañana, (41).

### OBJETIVOS

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la incidencia de todos los episodios isquémicos ocurridos en 24 horas y determinar las horas en que ocurren con mayor frecuencia, en una población de 35 pacientes con Diagnóstico de Cardiopatía Isquémica y que acuden periódicamente a la clínica de Coronarios en el Departamento de Cardiología del Hospital General de México S.S.

En el mismo grupo de pacientes se agruparán los que tienen tratamiento farmacológico con Betabloqueadores Adrenérgico, y Calcioantagonistas; valorando la alteración circadiana con la intervención de estos agentes antianginosos.

### HIPOTESIS

SE PROBARA QUE EL IMPULSO DEL SISTEMA CARDIACO PARA EVENTOS ISQUEMICOS ES MAS BAJO EN HORAS DE LA MAÑANA (7 a 12 AM). Básicamente las variables que explican, la incidencia incrementada de eventos cardiovasculares por las mañanas, es de acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos postulados como sigue:

- a).- Variación circadiana en el estado de hipercoagulabilidad en horas de la mañana.
- b).- Variación circadiana con incremento del tono vascular coronario también en horas de la mañana.
- c).- Aumento de la presión arterial asociado a la reacción de despertar.
- d).- Activación del sistema Renina Angiotensina Aldosterona al despertar y ponerse de pie.
- e).- Estimulación simpática.



### JUSTIFICACION

El descubrimiento de la variación circadiana, como indicador del momento de inicio de eventos cardiovasculares, ha sido documentado por el estudio MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size); esto mismo ha conducido a una búsqueda intensiva, respecto al tiempo de inicio precoz del Infarto Miocárdico.

Este conocimiento facilita la formulación de una secuencia de eventos hipotéticos, los cuales pueden y deben investigarse.

El comportamiento Isquémico Necrótico Miocárdico de pacientes con tratamiento por Betabloqueadores Adrenérgicos es de gran interés, ya que estudios previos han indicado que el tratamiento con betabloqueadores previene Infarto Miocárdico recurrente. La influencia farmacológica de ellos es "abatar" la demanda miocárdica de oxígeno incrementado que ocurre durante la mañana y de otros cambios relacionados con el nivel de catecolaminas. Por lo tanto, se esperaría que los pacientes que toman beta bloqueadores presentan, un pico máximo de inicio de eventos isquémicos no tan significativo en horas de la mañana.

Los calcioantagonistas tienen un papel primordial en eventos isquémicos ocurridos en reposo, en angor por ejercicio y también en pacientes con angor inestable y variante. Se espera además, que su efecto en pacientes a dosis adecuadas, efectivamente reducirá el número de episodios isquémicos en 24 horas sin embargo, muy probablemente modificará la distribución circadiana de la misma.

En síntesis, el mejor entendimiento fisiopatológico y la mejor comprensión día a día del ciclo circadiano en cardiopatía isquémica, justifica su estudio en diferentes grupos hospitalarios, cuya muestra por su variabilidad como fenómeno Psicosocial podría dar pistas sorpresivas. Es pues determinante las características del patron circadiano y su base fisiológica, que podría servir de punto de partida para ser modificada por medios farmacológicos, u otras medidas que retardarían o prevendrían la ocurrencia de eventos isquémicos cardiológicos.

### METODO

El presente estudio es una evaluación de la morbilidad de "Cardiopatía Isquémica", basado sobre el número de nuevos episodios de angor pectoris en un periodo estimado de 24 horas. La idea original es esencialmente constatar si existe la influencia de varios patrones circadianos endógenos, que convergen en horas de la mañana en este grupo de pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva extramural y así establecer otro patrón circadiano endógeno.

El grupo de estudio es de 35 pacientes, 24 masculinos y 11 femeninas comprendidos entre los 44 y 60 años de edad. Los pacientes fueron contactados en la clínica de Coronarios, con evidencia subjetiva de episodios frecuentes de dolor precordial típico a pesar de estar bajo tratamiento y evaluaciones periódicas de Cardiólogos del Hospital General de México. 15 Pacientes estaban con tratamiento por Calcioantagonistas y 8 pacientes con tratamiento a base de betabloqueadores adrenérgicos. El resto del grupo estaba con diversos tratamientos: combinación de calcioantagonistas más betabloqueadores en 5 del total de la población estudiada. Los 11 pacientes restantes tenían como tratamiento de base nitratos. Pevio a la entrevista clínica para éste estudio, y como es la rutina en la clínica de coronarios al paciente se le efectuó estudio electrocardiográfico en reposo, 24 horas antes utilizando un electrocardiografo marca Nihon Kohden modelo 5151 Serie No - 06606221 60 H2.

Dolor torácico precordial significativo de isquemia miocárdica fue definida en base a la calidad del dolor como fuera descrito por ROSS, se consideró importante además en los episodios, la localización y los factores precipitantes. Después de la evaluación periódica, se instruyó adecuadamente por 45 minutos a cada uno de los pacientes para registrar en forma adecuada, la frecuencia de episodios -

isquémicos más numerosas en 24 horas, ocurridos durante la última semana, en formas previamente diseñadas, esto se procedió a recolectar conjuntamente, se trabajaron un promedio de 4 pacientes diariamente. Los pacientes con tratamiento a base de betabloqueadores y calcioantagonistas fueron posteriormente agrupados, con el objeto de observar el comportamiento cíclico del dolor precordial al omitir la medicación. Especial cuidado tuvimos en el grupo de pacientes con betabloqueadores al cual fue requerido un periodo de 4 días en la que se disminuyó lentamente la dosis hasta discontinuar su efecto de bloqueo beta; ningún paciente presentó Síndrome del retiro del Propranolol y/o betabloqueador. A cada uno de estos pacientes se le indicó que tuviera, especial atención sobre los detalles y de la relación que se iba sucediendo día a día con respecto al dolor precordial, registrando el tiempo de cada episodio de dolor torácico, la actividad al inicio de los síntomas, en un periodo de 24 horas.

Los síntomas de los pacientes habían estado estables por lo menos en los últimos 2 meses, antes de iniciar el estudio; como puede apreciarse en la Tabla I, 18 pacientes no habían presentado infarto miocárdico previo. En el resto de la población un paciente había sufrido Infarto Miocárdico, 2 meses antes del estudio y 16 pacientes sufrieron infarto entre un periodo comprendido del año 1975 a 1988 con una media de 67.25 meses, con una desviación estandar de  $\pm 56.15$  antes de iniciado el estudio. Todos los episodios isquémicos fueron agrupados en forma horaria, para facilitar una evaluación detallada de la frecuencia y distribución en un periodo de 24 horas. A todos los pacientes se les indicó claramente, acudir de inmediato a urgencias del hospital, en caso de presentarse síntomas intolerables y de duración mayor a los episodios isquémicos usuales, afortunadamente ningún sujeto en estudio requirió tal medida. Fueron también instruidos para que tuvieran actividades no mayores a los esfuerzos a que usualmente están acostumbrados. Después de la entrevista con cada uno de los pacientes con betabloqueadores y calcioantagonistas -

fueron omitidas estas drogas, con las precauciones previamente descritas y aconsejados que de ser necesario podrían utilizar Iso-bide sublingual.

La frecuencia de los episodios isquémicos fueron tabulados de acuerdo a la distribución circadiana, en 3 diferentes - condiciones: primero, en el grupo total de 35 pacientes, segundo, se extrajeron los datos correspondientes al grupo de pacientes con tratamiento por betabloqueadores adrenérgicos que fueron en total de 8; y tercero el grupo de pacientes con episodios isquémicos y tratamiento de calcioantagonistas (15 pacientes); cada uno de éstos grupos fue representado gráficamente con el efecto medicamentoso y los cambios ocurridos después de omitir la droga. En estas gráficas indicativas de la distribución circadiana de la frecuencia de los episodios isquémicos, se dividieron en 4 períodos de 6 horas cada uno (1-6 horas, 7-12 horas, 13-18, y 19-24 horas) y se aplicó la prueba de  $\chi^2$  cuadrado con corrección de Yates para tener continuidad y determinar si existe un exceso de episodios significativos en horas de la mañana (7-12 hrs), cuando se comparó con la media de los otros 3 períodos. Los 35 pacientes reunidos para este estudio, fueron informados previamente, y se tuvo el consentimiento por escrito por parte de ellos. El estudio fue aprobado por el comité de Ética del Hospital General de México S.S.

RESULTADOS

La figura 1 muestra la distribución circadiana sobre una base horaria de 223 episodios de angor en 35 pacientes con síntomas frecuentes de Cardiopatía isquémica durante un total de 840 horas. Existe un pico máximo de episodios isquémicos en horas de la mañana 7-12 horas. La mayoría de episodios isquémicos del total ocurrieron en la mañana, - comparado al promedio de los otros 3 periodos de 6 horas - cada uno (la incidencia excede 6.7 y  $P < 0.01$  el cual es significativo estadísticamente). La tabla I y la Tabla II muestran las características clínicas del total de la población estudiada.

Ocho pacientes que estaban con tratamiento regular con - bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, tuvieron 67 episodios isquémicos en 24 horas después de haberles retirado el medicamento; de los cuales el 38.80% (26 episodios isquémicos) - ocurrieron en horas de la mañana, y 20.89% ocurrieron en la tarde. Este mismo grupo de pacientes había referido un total de 38 episodios isquémicos en un total de 280 horas registradas, mientras habían sido mantenidos con tratamiento a base de betabloqueadores adrenérgicos con una distribución horaria porcentual así: 26.3% (10 episodios) ocurrieron en la mañana, y 29.94% (11 episodios) ocurrieron en horas de la tarde. La figura 2 y 3 muestran el patrón circadiano de episodios isquémicos en 8 pacientes, en forma comparativa, cuando estaban con y sin tratamiento por betabloqueadores adrenérgicos; cuando estaban sin terapia farmacológica, se volvió a encontrar una distribución circadiana con predominio en la frecuencia en horas de la mañana (7-12 horas). Sin embargo en - gráfica que muestra la distribución circadiana con efecto de betabloqueadores, el pico máximo en la mañana fue eliminado, pero el pico de la tarde persistió. La mayoría de episodios isquémicos ocurrieron en la mañana (7-12 horas) comparado al promedio de los otros 3 periodos de 6 horas, cuando estaban sin tratamiento ( $P = 0.01$ ), pero cuando estaban con tratamiento de betabloqueadores no se encontró diferencia significativa.

También se observaron 15 pacientes con tratamiento por calcioantagonistas quienes al retirarles la droga presentaron 109 episodios de angor, el 44.95 (49 episodios) ocurrieron en horas de la mañana y el 26.85% (29 episodios) en la tarde. Cuando estaban en tratamiento por calcioantagonistas se registraron 82 episodios de angor en un monitoreo de - 360 horas: el 34.14% (28 episodios) registrados en horas de la mañana, mientras que el 30.48% (25 episodios) ocurrieron en horas de la tarde. La figura 4 y 5 muestra el patrón circadiano de episodios isquémicos con y sin tratamiento por calcioantagonistas; puede observarse un patrón circadiano similar en ambos grupos. La mayoría de episodios isquémicos ocurrieron en horas de la mañana, comparado al promedio de los otros tres periodos ( $P=0.01$ ). Se evaluó el patrón circadiano de los episodios isquémicos sintomáticos, para los grupos descritos. Ellos fueron muy similares a los representados en la figura 1 que en el total de los episodios isquémicos, con un pico máximo en horas de la mañana, excepto para el grupo de pacientes con tratamiento por betabloqueadores, que eliminó la distribución circadiana en horas de la mañana, con un pico más pequeño y persistente en horas de la tarde.

**TABLA I. POBLACION ESTUDIADA.**

Total de la población	35 pacientes
Edad de la población comprendida entre:	44-80 años
Con historia de angor estable crónico:	35 pacientes
Sin historia previa de IAM	18 pacientes
Con Historia previa de IAM	17 pacientes
Pacientes con angor y ciclo horario de la misma conocido (en 24 horas)	35 pacientes

IAM= Infarto agudo del Miocardio.

La fuente de la población estudiada, fué contactada en la clínica de Enfermedad Coronaria, en el servicio de Cardiología del Hospital General de México - S.S.

TABLA II. Características Clínicas de 35 pacientes con Historia de episodios isquémicos por angor por Coronariopatía.

Variable	Con antecedentes de IAM	Sin antecedentes IAM
Número pacientes	17	18
Edad media	62.8	61.2
Masculinos (%)	80.23	50
Femeninas (%)	11.76	50
Eventos Actualmente controlados; agregados		
Insuficiencia Cardíaca (%)	11.76	11.11
Hipertensión Arterial (%)	23.52	22.22
Diabetes Mellitus (%)	29.41	0
Sin eventos agregados (%)	35.29	66.66
Categoría de trabajo		
Tiempo completo (%)	11.76	16.66
Medio tiempo (%)	29.41	50
Retirado (%)	58.8	33.3
Obesidad (%)	41.17	55.5
Tabaco (consumo)		
Fumadores actuales (%)	47.0	44.4
No historia de tabaquismo	47.0%	50%
Fumó importantemente pero no en la actualidad (%)	5.9	5.5
Clase funcional según la asociación Canadiense		
I (%)	17.64	38.88
II (%)	58.8	50
III (%)	17.6	11.1
IV (%)	5.8	0
Presión Arterial Sistólica Media (mmHg)	134.11	147.77
Presión Arterial Diastólica Media (mmHg)	85.29	88.61
Hipercolesterolemia (media)	276.5 (4 pacientes)	296 (2 pts)
Hipertrigliceridemia "	290.2 (5 pacientes)	236 (4 pts)
Hiperuricemia "	8.32 (10 pacientes)	11.1 (4 pts)
Hallazgos Electrocardiográficos:		
Depresión ST (%)	11.76	22.2
T invertida (%)	29.4	27.27
Onda II invertida (%)		5.55
T en V1 mayor que en V6 en su amplitud		16.66 (%)
Onda Q (%)	47.05	
Elevación segmento ST (%)	11.76	
Trazo normal (%)		22.22

La edad promedio de la población en general fue de 61.57 con una desviación estándar de 9.68. El promedio de la presión sistólica en general fue de 139.42 con desviación estándar de 19.39; para la Diastólica en general, el promedio fue 82.57 y una desviación estándar de 7.70



TABLA III. Característica de Angor Pectoris en 35 pacientes.

	A N G O R	
	Por esfuerzo	Por esfuerzo más angina nocturna
De pacientes con historia previa de IAM (17 pacientes)	9	8
De pacientes sin historia previa de IAM (18 pacientes)	10	8

IAM= Infarto Agudo del miocardio.

Con excepción de un paciente que 2 meses antes de iniciarse el estudio había sufrido Infarto Miocárdico, los otros 16 pacientes sufrieron Infarto Miocárdico entre un periodo comprendido del año 1975 a 1988, con un promedio de 67.25 meses y una desviación estándar de  $\pm 56.15$ , antes de iniciar el estudio.

TABLE IV. Registro total de 223 episodios de Angor en un periodo de 840 horas

Periodo 6 horas	E P I S O D I O S I S Q U E M I C O S		
	Total	Promedio	Desviación Estandar
1-6 horas	37	6.16	±1.16
7-12 "	107	17.83	±6.46
13-18 "	49	8.16	±4.02
19-24 "	30	6	±0.89

Se aplicó la prueba de  $\chi^2$  cuadrado con corrección de Yates, con el fin de determinar si existió un número mayor de episodios isquémicos en horas de la mañana (7 a 12 horas) - cuando se comparó con el promedio de los otros 3 periodos.

P= 0.01

TABLA V.- 66 episodios de Angor Páctoris en 8 pacientes sin tratamiento medicamentoso en un ciclo de 24 hrs, divididos en periodos de 6 horas y su promedio.

Periodo de 6 horas	Promedio de episodios isquémicos	Desviación estandar.
1-6 horas	2.16	±0.75
7-12 "	4.33	±1.36
13-18 "	2.33	±1.03
19-24 "	2.33	±0.51

TABLA VI.- Promedio de episodios de Angor Páctoris, en el mismo grupo de pacientes de la tabla V, con tratamiento de betabloqueadores adrenérgicos, de un total de 38 episodios isquémicos.

Periodo de 6 horas	Promedio de episodios isquémicos	Desviación estandar
1-6 horas	0.83	±0.75
7-12 "	1.66	±0.81
13-18 "	1.83	±1.16
19-24 "	2.00	±0.89

Se aplicó la prueba de X cuadrado con corrección de Yates, entre el mismo grupo de pacientes representados en la tabla V y VI. La influencia de los Beta-bloqueadores adrenérgicos es estadísticamente significativa en modificar la distribución circadiana de los episodios de angor.

P= 0,01 .

TABLA VII.- 109 episodios de Angor Pectoris en 15 pacientes sin tratamiento medicamentoso en un ciclo de 24 horas, divididos en periodos de 6 horas y su promedio.

Periodo de 6 horas	Promedio de episodios isquémicos	Desviación estandar
1-6 horas	2.83	±1.47
7-12 "	8.16	±2.31
13-18 "	4.83	±3.33
19-24 "	2.33	±0.81

TABLA VIII.- Promedio de episodios de Angor pectoris, en el mismo grupo de pacientes de la tabla VII, con tratamiento par calcioantagonistas, de un total de 81 episodios isquémicos.

Periodo de 6 horas	Promedio de episodios isquémicos	Desviación estandar
1-6 horas	1.5	±1.04
7-12 "	4.66	±1.86
13-18 "	4.16	±0.75
19-24 "	3.13	±1.36

Se aplicó la prueba de X cuadrado con corrección de Yates para valorar continuidad, entre el mismo grupo de pacientes representados en la tabla VII y en la tabla VIII. X cuadrados 1.02 el cuál no es significativo, por lo tanto los calcioantagonistas no modifican la distribución circadiana de los episodios isquémicos; sin embargo, como podrá observarse en las tablas comparativas, los calcioantagonistas redujeron la incidencia de episodios isquémicos en 25.69%.

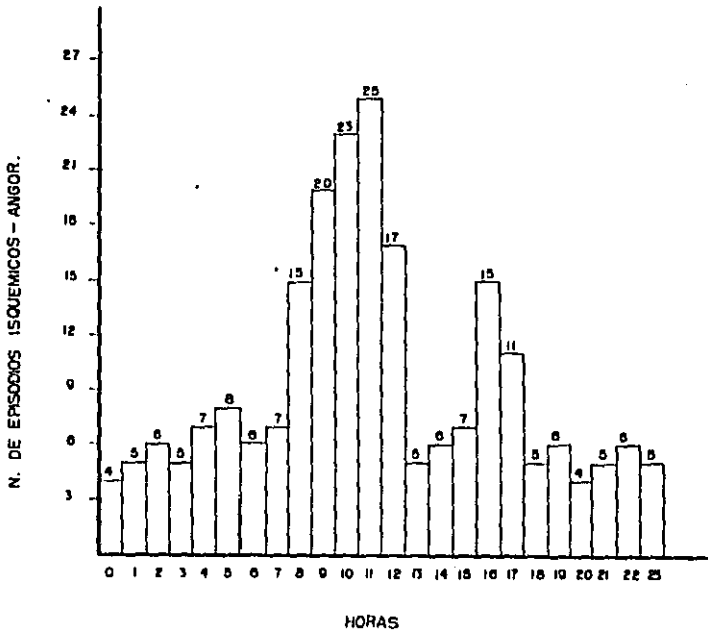


FIGURA. I. DISTRIBUCION CIRCADIANA DE EPISODIOS ISQUEMICOS, EN UNA POBLACION DE PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA.

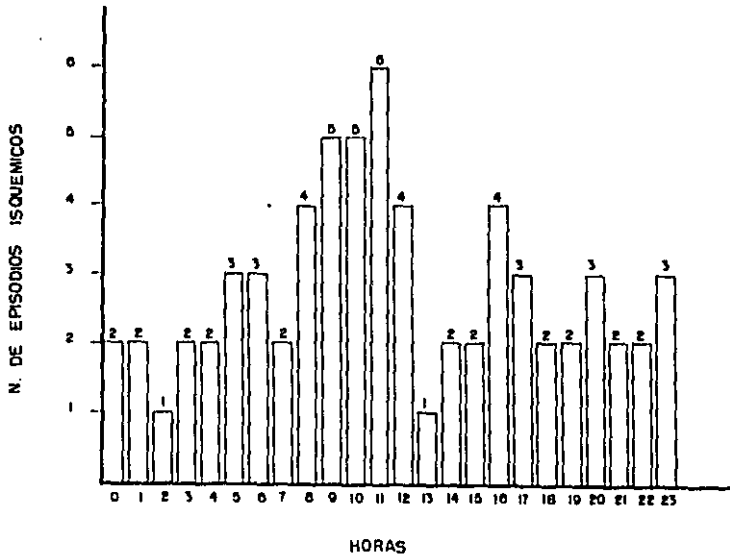


FIGURA.2. DISTRIBUCION CIRCADIANA DE ANGOR EN 8 PACIENTES SIN TRATAMIENTO BETABLOQUEADORES ADRENERGICOS.

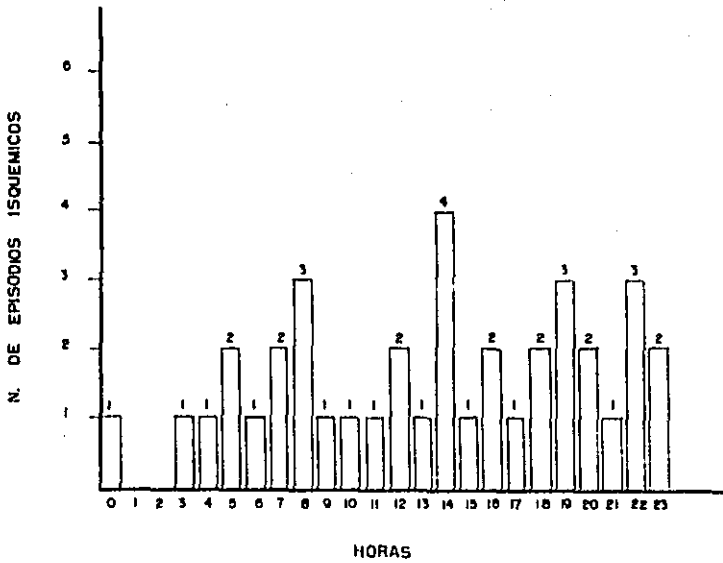


FIGURA 3. DISTRIBUCION CIRCADIANA DE ISQUEMIA-ANGOR EN 8 PACIENTES CON TRATAMIENTO POR BETA8LOQUEADORES SOSTENIDA.

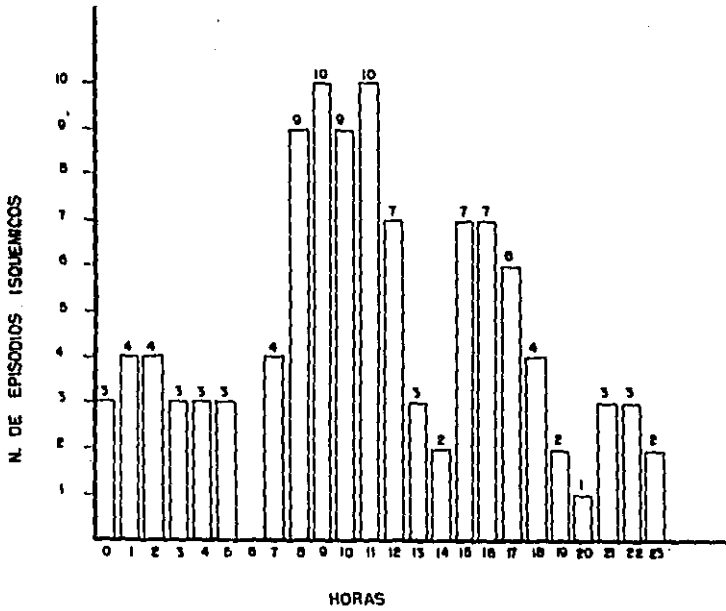


FIGURA.4. DISTRIBUCION CIRCADIANA EN 15 PACIENTES SIN TRATAMIENTO DE CALCIO ANTAGONISTAS. TOTAL 109 EPISODIOS DOLOROSOS "ANGOR".



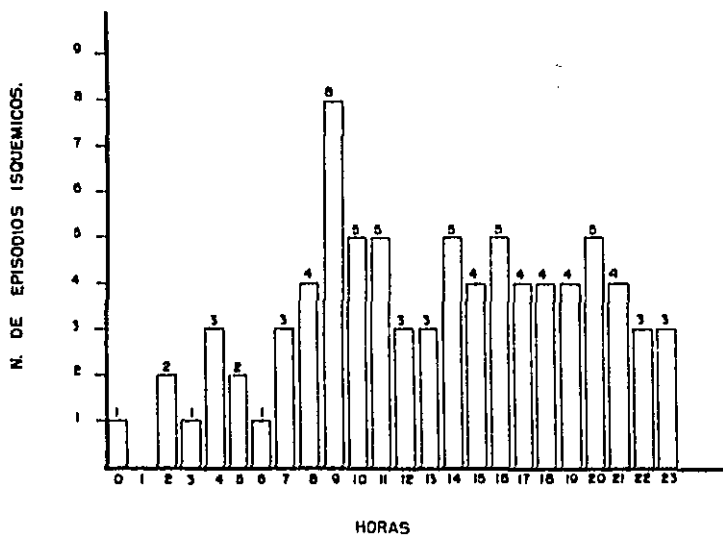


FIGURA 5. DISTRIBUCION CIRCADIANA EN 15 PACIENTES CON TRATAMIENTO POR BLOQUEADORES DE LOS CANALES LENTOS DEL CALCIO.

### DISCUSION

El patrón circadiano de episodios isquémicos con un pico máximo en horas de la mañana, corresponde estrechamente con la reportada para mediciones hemodinámicas (frecuencia cardíaca, presión sanguínea), (41); índices de coagulación (incremento de la gran cantidad plasmática, actividad fibrinolítica disminuida); liberación de catecolaminas; para los síntomas iniciales de infarto agudo del miocárdio, y de muerte súbita. El grupo de pacientes cuidadosamente estudiado por nosotros, teóricamente corresponde al 25%, ya que Guyyul y colaboradores han reportado que el 75% o más de todos los episodios isquémicos ambulatorios ocurren sin síntomas (43,44), siendo el patrón circadiano de los pacientes con isquemia silenciosa, bastante similar a los obtenidos por nosotros en nuestro estudio. Los episodios de angor en nuestros pacientes con isquemia miocárdica, ocurrieron durante la actividad usual, durante el ejercicio o al reposo en el mismo individuo a tiempos diferentes del día y la noche (como indicada en la tabla III), siguiendo un patrón circadiano similar a la distribución reportada para infarto agudo del miocárdio y muerte súbita. La mayoría de autores reportan una incidencia máxima durante las primeras 4 horas, después de caminar para episodios isquémicos. En nuestro grupo de pacientes se reporta la hora 7am de despertarse y ponerse de pie como promedio, con una desviación estándar de 1.3 y como puede observarse en la figura 1, la similitud en este hallazgo.

Se ha sugerido que la reducción en el aporte de oxígeno es esencial en la alteración en el tono vasomotor coronario, pudiendo ser la causa principal de episodios isquémicos silenciosos, ya que se ha observado que la mayoría de episodios ocurre sin ningún incremento significativo en los determinantes hemodinámicos del consumo de oxígeno miocárdico; por el contrario la mayoría de episodios parecen

ocurrir a una frecuencia cardíaca significativamente menor, comparado al ocurrido al efectuar prueba de esfuerzo. (45,46,47). Fujita y Franklin (48) elegantemente demostraron una variación circadiana significativa en el flujo coronario, ésta misma fue 12.8% mayor en horas de la tarde - comparado al flujo coronario encontrada en horas de la mañana, sin cambios detectables en los determinantes hemodinámicos del consumo de oxígeno miocárdico. Incremento en la actividad del sistema neurovegetativo simpático en horas de la mañana (49) puede predisponer a vasoconstricción sistémica y coronaria y ser otro factor causal de isquémia. Alteraciones en la actividad plaquetaria, con agregabilidad incrementada en horas de la mañana puede predisponer a episodios isquémicos transitorios con obstrucción intermitente al flujo coronario.

Ha existido controversia en la fisiopatología que ocurre - en episodios isquémicos nocturnos y en reposo, el cuál representó en nuestro grupo de estudio el 45.7% (16 pacientes de 35; ver tabla III). Varios estudios han demostrado que la isquémia ocurrida en estos pacientes es secundaria a factores que primariamente reducen el flujo sanguíneo coronario, tales como espasmo coronario o agregación plaquetaria (50,51). Asumiendo que éste mecanismo es importante, vasodilatadores tales como Calcioantagonistas, tipo Nifedipina sin efecto cronotrópico negativo apreciable (52) sería de esperarse que mejoren el angor en reposo e isquémia. Más importante "teóricamente" los bloqueadores betaadrenérgicos pueden estar contraindicados, ya que puede incrementar la resistencia vascular coronaria por bloqueo directo en los receptores  $\beta_1$ , y una estimulación sin oposición a los receptores alfa (53). Por consiguiente es decisivo determinar el tratamiento ideal en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva y tengan evidencia de angor en reposo y ejercicio.

En las horas de levantarse durante las mañanas es un tiempo en el cuál las demandas de oxígeno están incrementadas, encontrándose además un pico máximo en la frecuencia cardíaca, presión sistólica y liberación de catecolaminas.

En nuestro grupo estudiado con tratamiento por betabloqueadores se observó una significativa reducción en la frecuencia de episodios isquémicos, aproximándose a un 50% (como el reportado por Imperi y colaboradores, 54). También alteró significativamente la distribución circadiana de episodios isquémicos, con eliminación de la incidencia máxima en horas de la mañana. Fuller reportó un ritmo circadiano no detectable, en pacientes con Infarto Agudo del Miocárdio tratados con betabloqueadores, este hallazgo también ha sido confirmado por Willich y colaboradores y recientemente queda demostrado en el grupo de pacientes estudiado por nosotros. La pregunta que queda por contestar y sin respuesta hoy en día en la literatura, es porqué los betabloqueadores fueron menos efectivos en reducir la frecuencia de episodios isquémicos en horas de la tarde.

La pregunta formulada por el grupo de Londres De que si está el desarrollo de isquemia miocárdica, relacionada a la muerte cardíaca súbita y el Infarto Miocárdico?, queda de nuevo respondido por la distribución circadiana de isquemia y la distribución también circadiana reportada para infarto miocárdico y muerte súbita, todo lo cuál indica estar asociado; sin embargo, las observaciones de Peters y Fuller en Maryland mediante el estudio de Propranolol y la variación circadiana en la frecuencia de muerte súbita cardíaca aportan resultados, que hacen de este grupo un comportamiento diferente; Ellos estudiaron la frecuencia de muerte cardíaca súbita en dos grupos de pacientes: el primero con administración de Propranolol a dosis de 60 a 80 mgs tres veces al día; y el grupo comparativo tenía placebo. La frecuencia de muerte cardíaca súbita en los dos grupos fueron tabulados, durante intervalos de 3 horas en el día, las observaciones fueron:

De 5 de la mañana a 8 de la mañana, no hubo muertes en el grupo con Propranolol contra 6 defunciones en el grupo placebo. Las muertes en el grupo con Propranolol, fueron 44% menos, comparados al grupo placebo en las horas comprendidas de las 2 de la mañana a las 2 de la tarde; pero 18% mayores de las 2 de la tarde a las 2 de la mañana. Estos resultados y el análisis retrospectivo sugieren: que los fármacos del grupo de beta-bloqueadores son protectivos - en horas de la mañana, momento del resurgimiento de la actividad simpática (55).

Los calcioantagonistas presentaron un efecto menor en la reducción de episodios isquémicos, comparado al grupo de beta-bloqueadores. En el grupo de 15 pacientes tratados con éstas drogas, solamente ocurrió mejoría del 25.69% del total de episodios isquémicos, y no alteró la distribución circadiana de los mismos. Sin embargo y a pesar de todo, subjetivamente los pacientes de este grupo refirieron sentirse en mejores condiciones, y más confortables pese a la moderada reducción de la sintomatología. Son relajantes de la musculatura lisa muy efectivas, causando no solamente vasodilatación arteriolar periférica, sino también dilatación arterial coronaria (56).

Recientemente Pacco y colaboradores reportaron que el 39% de episodios isquémicos, ocurren entre las 6 de la mañana y 12 del medio día. En nuestro grupo de estudio, se ha cuantificado que el 47.7% de eventos, ocurre entre las 7 y 12 horas del medio día, siguiendo un mismo patrón circadiano. En términos generales, el promedio general del número de episodios isquémicos por cada paciente, y en 24 horas - fue de 6. Joan Barry, de la Escuela de Harvard reportó un promedio de 3 episodios en 24 horas para sus pacientes. INVESTIGACIONES POSTERIORES DE LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS QUE OCURREN DURANTE LA MAÑANA, PUEDEN CONDUCCIR A UN MEJOR ENTENDIMIENTO Y MEJORAR LA PREVENCIÓN DE INFARTO MIOCARDIO.

### CONCLUSION

En el estudio efectuado, a una población total de 35 pacientes con Diagnóstico de Cardiopatía Isquémica Sintomática, en el Servicio de Cardiología del Hospital General de México S.S, queda establecido que la distribución circadiana y la frecuencia mayor de episodios isquémicos, manifestado por angor típico, ocurre en el periodo comprendido de las 7 a las 12 horas, comparado al promedio de episodios - ocurridos en los otros 3 periodos (1-6, 13-18, y 19-24 Hrs).

En consecuencia, la hipótesis planteada se acepta como verdadera es decir: " El umbral del dolor, es más baja en horas de la mañana en pacientes con enfermedad arterial Coronaria obstructiva, sintomático".

Los pacientes que utilizan antianginosos tipo betabloqueadores, no presentan la típica distribución circadiana de episodios isquémicos con mayor frecuencia en las mañanas. Mientras el grupo con tratamiento a base de Calcioantagonistas, no mostró ninguna modificación del ritmo circadiano, aún cuando los episodios isquémicos disminuyeran en frecuencia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Smolensky FH y cols. Circadian rhythmic aspects of human Cardiovascular function. A review by Chronobiologic statistical method. Chronobiologic 1976;2:337-371
- 2.- De Leonardis V. A Chronobiologic study on some cardiac vascular parameters. J Electrocardiol 1985;18:385-394
- 3.- Yasue H. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina. Role of exercise induced coronary arterial spasm. Circulation 1979;59:938-947.
- 4.- Watters DD. Circadian variation in variant angina. Am J Cardiol 1984;54:61-64.
- 5.- Nademaneo K. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic stable angina and comparison with Prinzmetal angina in men. Am J Cardiol 1987;60:494-498.
- 6.- Steinbach K. Frequency and variability of ventricular premature contraction. The influence of heart rate and circadian rhythms. PACE 1982;5:615-618.
- 7.- Mul-ow JP. Variability of ventricular arrhythmias in Hypertrophic cardiomyopathy and implication for treatment. Am J Cardiol 1986;58:615-618.
- 8.- Marshall J. Diurnal variation in occurrence of strokes Stroke 1977;8:230-231.
- 9.- Pedoe HT y cols. Coronary heart attacks in East London Lancet 1975;2:833-838.
- 10.- Thompson DR. Time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. Int J Cardiol 1985;7:139-146.
- 11.- Muller JE, Braunwald E and the MILIS Study group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1315-1322.
- 12.- Muller JE. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987;75:131-138.
- 13.- Whillich SN. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. Am J Cardiol 1987;60:801-806.

- 14.- Spain BN. Coronary Atherosclerosis is a cause of un - expected and unexplained death. JAMA 1960;174:384-88
- 15.- Reichenbach DD. Pathology of the heart in sudden cardiac death. Am J Cardiol 1977;39:965-972.
- 16.- Davies MJ. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac death. N Engl J Med 1984;310: 1137-1140.
- 17.- Dawood MA. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J of Med 1980;303:897-902.
- 18.- Kunitz SC. The pilot study stroke data bank: definition design, and data. Stroke 1984;15:740-746.
- 19.- Myocardial infarction Community Registers. Public - Health in Europe, vol 5 Copenhagen: World Health Organization, 1979;Annex II. 188-191.
- 20.- Fuster V. Mechanism of unstable angina. N Engl J Med 315:1023-1025. 1986.
- 21.- Davies MJ. Thomas AC. Plaque fissuring-The cause of - acute myocardial infarction, sudden ischaemic death - and crescendo angina. Br Heart J 1985;53:363-73.
- 22.- Sherman CT Et Al. Co-onary Angiography in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 1986;315:913-19.
- 23.- Hirsh J. Laboratory diagnosis of thrombosis. Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice. 2nd ed Philadelphia: J.B. Lippincott 1987: 1165-83.
- 24.- Lewis HD Jr. Protective effect of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina: result of veterans administration cooperative study N Engl J of Med 1983;309:396-404.
- 25.- Cairns JA. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian Multicenter Trial. N Engl J of Med 1985;313:1369-75.
- 26.- Fitzgerald DJ. Platelet activation in unstable coronary disease. N Engl J of Med 1986;315:983-89.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



- 27.- Carvalho ACA. Acquired qualitative defects. Hemos -  
tasis and thrombosis: basic principles and clinical -  
practice. 2nd ed. Philadelphia J B Lippincott, 1987  
750-771.
- 28.- Kaplan KL. Blood test in the diagnosis of venous -  
thrombosis. Venous thrombosis and pulmonary embolism  
diagnostic method. London: Churchill Livingstone, -  
1987;77-102.
- 29.- Thomas SA. Changes in nurses blood pressure and heart  
rate while communicating. Res Nurs Health 1984;7:119-  
126.
- 30.- Long JM. The effect of status on blood pressure during  
verbal communicating. J Behav Med 1982;5:165-72.
- 31.- Fagan TC. Effect of meals on hemodynamics: implication  
for antihypertensive drug studies. Clin Pharmacol Thera  
peutic 1986;39:255-260.
- 32.- Collina GU. Direct arterial pressure, heart rate, and  
electrocardiogram during cigarette smoking in unrestrict  
ed patients. Am Heart J 1975;89:18-25.
- 33.- Roth GM. The effect of smoking cigarettes, and of in-  
travenous administration of nicotine on the electrocardi  
ogram, basal metabolic rate, cutaneous temperature,  
blood pressure, and pulse rate of normal persons.  
JAMA 1944;125:751-67.
- 34.- Leng T. Relationship between coffee drinking and blood  
pressure: analysis of 6,321 subjects, in the Paris re -  
gion. Am J Cardiol 1983;52:1238-1243.
- 35.- Braunwald E. Reversible ischemic left ventricular dys-  
function: evidence for the hibernating myocardium. J  
Am Coll Cardiol 8:8:1467-1470, 1986.
- David C. K HM. The Differential response in Atrial Ne -  
triuretic Peptide Release During Exercise in Patients  
with and without Ischemic Heart Disease. The American  
Journal of the medical Sciences. 1988;226:111-113.

- 36.- Verheijen JH. Modulation of rapid plasminogen activator-inhibitor in plasma by statoccal. *Thromb Haemost* 1984;51:396-397.
- 37.- Kluff T. Diurnal fluctuation in the activity of the fast acting t-PA inhibitor. *Progress in Fibrinolysis* Edinburgh: Churchill Livingstone 1985;117-119.
- 38.- Andreotti and Davies. Major circadian fluctuations - in Fibrinolytic Factors and Possible relevance to time of Onset of Myocardial Infarction, Sudden Cardiac Death and Stroke. *Am J of Cardiol* 1988;62:635-637.
- 39.- Turton FR. Circadian variation of plasma catecholamines, cortisol, and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. *Clin Chim Acta* 1974;55:389-397.
- 40.- Halberg F, Caradente F, Cornelissen G. Glossary of - chronobiologic. *Chronobiologia* 1977;IV(suppl 1):1-187.
- 41.- Decousus HA y col. Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *Br Med J* 290:341, 1985.
- 42.- Miller-Craig MJ. Circadian variation of blood pressure *Lancet* 1978;i: 795-97.
- 43.- Deanfield JC et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;ii:753-758.
- 44.- Selwyn AP et al. Character of silent ischaemia in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986;58:21-25B.
- 45.- Schang SJ et al. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 1977;39: 396-402.
- 46.- Cohn PF et al. Characteristics of silent myocardial - ischaemia during out of hospital activities in asymptomatic angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:746-749.
- 47.- Cohn FF. Dimensions of the problem in patients with and without angina. *Am J med* 1986;80 (suppl 4c):3-B.

- 48.- Fugita M, Franklin D. Diurnal changes in coronary - blood flow in conscious dogs. *Circulation* 1967;59: 490-91.
- 49.- Johanson BJ: Myocardial infarction in Valno 1960- 1969. *Acta med Scand* 191:505, 1972.
- 50.- Willich SN et al. Morning increase of platelet aggre- gability in patients with coronary artery disease . *J Am Coll of Cardiol* 1988;11: 204A Abstr.
- 51.- Pet-alito A et al. Daily modifications of plasma fi- brinogens, platelet aggregation, Howell time, PTT, TT, and antithrombin III in normal subjects and in patien- ts with vascular disease. *Chronobiologia* 1962;9:195- 201.
- 52.- Antman EM, Muller JE, Braunwald E. Calcium channel - blocking agents in the treatment of cardiovascular di- sorders. Part 1. Basic and clinical electrophysio - logic effects. *Ann Intern Med* 1980;93:875-85.
- 53.- Robertson RM, Vaughn WK. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982;61: 281-295.
- 54.- Imperi GA. Effects of titrated beta blockade (metopro- lol) on silent myocardial ischemia in ambulatory pati- ents with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:519-24.
- 55.- Peters, Muller, The SHAT Study Group. Propranolol and the circadian variation in the frequency of sudden car- diac death. *Circulation* 1987;76:364
- 56.- Fleckentein A. Specific pharmacology of calcium in my- ocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth mus - cle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;7:149-166.