



9. 2ej. 11224  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
(THE AMERICAN BRITISH COWDRAY HOSPITAL)**

**RITMOS CIRCADIANOS E ISQUEMIA  
MIOCARDICA**

**FALLA DE ORIGEN**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRITICO  
P R E S E N T A I  
DR. LUIS DELGADO LEAL

PROFESOR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS:  
DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ



MEXICO, D. F.

1990



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.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
MATERIAL Y METODOS.	4
RESULTADOS.....	5
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

## INTRODUCCION

El estudio de los ritmos circadianos ha tenido auge en la última década, y se ha visto envuelto por una curiosidad biológica para la ciencia, con enormes implicaciones para la medicina clínica. La maduración de teorías oscilatorias circadianas, la definición anatómica de marcapasos circadianos en mamíferos y la identificación de un número considerable de personas con malfunción de esos ritmos ha formado bases para una nueva disciplina médica.

Los ritmos circadianos se relacionan a la medicina clínica en dos formas mayores: a) Primero: la ritmicidad circadiana es un elemento de la fisiología humana en el que su reconocimiento ha requerido de un reaseguramiento de varios diagnósticos clínicos y procedimientos terapéuticos. Las mediciones de muchos índices clínicos fundamentales, incluyendo constituyentes séricos y urinarios, temperatura corporal y todo puede ser considerado hacia la luz de un sistema que controla la ritmicidad intrínseca. De igual manera la respuesta a varias formas de terapia médica varía de manera marcada durante el día.

b) Segundo: Hay un creciente reconocimiento que los desordenes de los ritmos circadianos pueden estar en relación con los horarios de entrada y salida de trabajadores y esto dar cabida a un importante número de enfermedades.

Los ritmos pueden estar bien enmarcados como es el ritmo de temperatura corporal, con una consistencia de episodios de manera regular o como episodios en forma de pulsos como es el caso de las concentraciones plasmáticas rítmicas del cortisol o en forma de pulsos

Aunque en las plantas se han evidenciado un promedio en horas para el ritmo circadiano que se encuentra entre  $24 \pm 2$  hs: en los mamíferos se ha encontrado una variación más importante que estaría entre  $28 \pm 4$  hs. (3).

Los estudios de Moore y Lenn (4). demostraron que se podía identificar los ritmos circadianos y su relación anatómica. con sus investigaciones encontraron que los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo tenían una relevante importancia. Demostraron de manera concluyente que la destrucción de los núcleos supraquiasmáticos resultaba en una pérdida del ritmo circadiano en cuanto a la corticosterona adrenal. Stephan y Zucker (5) presentaron una pérdida de la ritmicidad circadiana en Hamster para controlar la ingesta de líquidos así como para su actividad locomotora.

Una consecuencia definitiva de la ritmicidad circadiana en su fisiología es que el cuerpo humano es más susceptible en ciertas fases de su ritmo circadiano que en otras. Así se ha documentado una variación circadiana en susceptibilidad en pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos para tener mayores complicaciones. Así como variaciones en la función leucocitaria y detoxificación hepática (6).

En la última década ha sido de gran interés que ciertos estados de enfermedad pueden ser asociados con susceptibilidad a ciertas enfermedades. Por ejemplo, el ritmo circadiano de la resistencia pulmonar a la vía aérea en personas normales que es de baja amplitud que usualmente no produce ninguna efecto notable en la función respiratoria. Sin embargo ciertos pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a asma bronquial han presentado un ritmo exagerado de constricción bronquial. La máxima broncoconstricción ha sido vista en la mañana. Paros respiratorios en estos pacientes fueron más frecuentes en esta parte del día.

También la efectividad en la absorción de drogas o la toxicidad de las mismas se ha pensado que tengan un ritmo circadiano (7). Los medicamentos que son administrados por vía oral están sujetos a la variación de otros componentes como son: contenido gástrico, producción de ácido gástrico y actividad enzimática intestinal (8). Así también la actividad de algunas enzimas hepáticas capaces de inactivar ciertas drogas tiene una variación circadiana. Es real que la susceptibilidad de un paciente a ciertas drogas está dada por estas variaciones circadianas.

De la misma forma que los ritmos circadianos influyen en la mayor parte de nuestras actividades así como en el equilibrio de salud enfermedad tiene una importancia fundamental en los episodios de cardiopatía isquémica y ha sido objeto de varios estudios que han tratado de englobar si hay alguna preferencia por alguna parte del día así como tratar de encontrar alguna solución a esto.

Los cambios fisiológicos en la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea exhiben una variación circadiana (9). Ambos son significativamente mayor en el día que en la noche probablemente por un aumento en la actividad adrenergica (10). Otras entidades cardiovasculares como el infarto agudo al miocardio (11), muerte súbita (12), angina inestable (13) y embolismo arterial (14), han mostrado una importante variabilidad circadiana en su manifestación clínica de enfermedad, y han evidenciado un predominio matutino para el inicio de estas entidades clínicas.

La bibliografía que se usa en México en cuanto a ritmos circadianos es toda anglosajona por lo que realizamos una investigación en cuanto a la aparición del dolor precordial de tipo isquémico, si este se relacionaba con algún horario específico del día o si se podía diferenciar por horario de aparición su diagnóstico clínico.

#### MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que se ingresaron al Departamento de Medicina Critica "Dr MARIO SHAPIRO" del Hospital American British Cowdray de la ciudad de México, con dolor precordial de estirpe coronario en un lapso de tiempo que comprendió del 1-Ene-87 al 31-Jun-89.

Diagnósticos: se tomo como diagnóstico de infarto agudo al miocardio si se encontraba uno o varios de los siguientes criterios: a) Evolución característica de creatin-fosfo-kinasa, niveles de creatin-fosfo-kinasa en su fracción MB mayor de un 5% del valor total. b) Trazos electrocardiográficos que presenten nuevas ondas Q patológicas (con una duración mayor de 0.04 seg.), y mas de un 25% de disminución en la onda R cuando se comparó con el trazo electrocardiografico tomado en urgencias.

El diagnostico de Angina fue hecho si el diagnostico de infarto agudo al miocardio no fue realizado, pero hubo alteraciones electrocardiográficas, cuadro clínico característico o confirmación posterior con prueba de esfuerzo o estudios adicionales.

Análisis de Datos: Los pacientes en quienes el tiempo de inicio de dolor precordial no pudo ser determinado fueron excluidos. El día fue separado en periodos de 6 hs. Período I de las 6 a las 12 hs; Período II de las 12 a las 18 hs; Período III de las 18 a las 24 hs y Período IV de las 24 a las 6 hs. Para valorar el tiempo de inicio del dolor precordial así como el diagnóstico, y los efectos de subgrupos por edad, sexo, se uso la prueba de Chi-cuadrada para tener apropiados grados de libertad.

## RESULTADOS:

Se revisaron minuciosamente 210 expedientes, de los cuales 150 correspondieron a infarto agudo al miocardio (IAM), siendo de estos 97 pacientes masculinos (64.6%), con 53 pacientes femeninos (35.4%), como se muestra en la Fig 1. La edad promedio en el grupo de IAM fue de  $62+/-30$  años. Se catalogaron 64 pacientes con Angor de los que fueron 39 del sexo masculino (60.9%), 25 del sexo femenino (39.1%), con una edad promedio de  $58.5+/-13$  años. No hay diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a sexo o grupo etario.

En cuanto a los periodos de tiempo en que se dividió el día se obtuvieron los siguientes resultados.

GRUPO DE IAM		GRUPO DE ANGOR.	
Período I	32 pac.(21.0%)	Período I	12 pac. (18.7%)
Período II	62 pac.(41.3%)	Período II	26 pac. (40.6%)
Período III	20 pac.(13.3%)	Período III	7 pac. (10.4%)
Período IV	26 pac.(17.3%)	Período IV	19 pac. (29.6%)
-----		-----	
	150 pac.(100%)		64 pac. (100%)

En las siguientes gráficas se pueden apreciar las diferencias que son mas significativas entre los distintos periodos de tiempo en que se dividió el día. (Fig. 2,3,4,y 5).

Las significancias estadísticas se observan en el Grupo de IAM con el período II vs el Período I,III, y IV, con  $p<0.05$ ; en el Grupo de Angor se encuentra estadísticamente significativo el periodo II vs I, III y IV, con  $p<0.05$ ; y el período IV siendo significativo vs el período III con  $p<0.05$ . Y no siendo significativo el período IV vs el período I.



La sintomatología para el grupo de IAM y el grupo de Angor predominó en el Período II sin diferencias notables entre ambos (41.3% vs 40.6%,  $p>0.3$ ). Es de llamar la atención que el grupo de Angor vuelve a tener una mayor frecuencia en la sintomas en el Período IV no así el grupo con IAM (29.6% vs 17.3%,  $p<0.05$ ).

RITMO CIRC. IAM (SEXO)



35% MUJERES  
65% HOMBRES

RITMO CIRC. ANOR (SEXO)



39% MUJERES  
61% HOMBRES

FIG. 1



FIG. 2

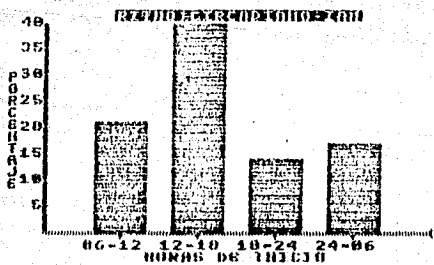


FIG. 3

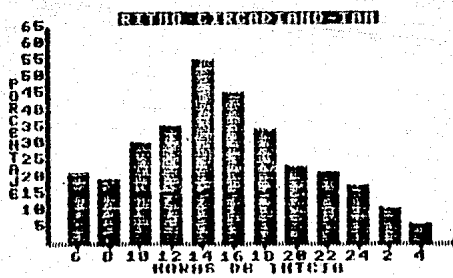


FIG. 4

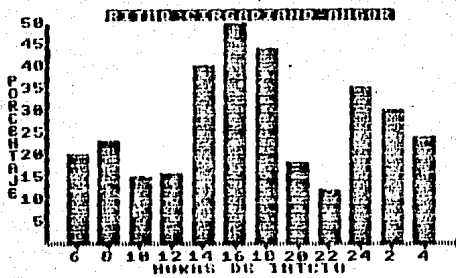


FIG. 5

## DISCUSION:

Los resultados de la investigación colocan de manera muy evidente que el comportamiento del dolor precordial en nuestra población estudiada tanto en IAM como en angina es significativamente mayor en el período II que es de 12 a 18 hs. siendo mayor que en los otros periodos hasta un 21% mas. En el grupo de IAM el franco incremento se inicia a las 12 hs para tener el pico máximo a las 14 hs: diferente a la presentación en el grupo de Angor en el cual aunque se observa un incremento en las figuras presentadas a partir de las 14 hs el pico máximo de horario de presentación es hacia las 16 hs. teniendo un nuevo ascenso a las 24 hs siendo su nadir en este horario. Si encontramos diferencias en ambos grupos, sobre todo la segunda meseta que ocasiona la presentación en el período IV en el grupo de Angor. Es diferente también a lo que presentan las grandes series anglosajonas (15,16), en la que el horario de presentación es predominante de las 6 a las 12 hs., ellos justifican sus resultados por patrones de sueño-vigilia aunado a una variación circadiana en el umbral hacia el dolor (17).

El grupo con angor presento un segundo pico el cual aunque no de manera significativa si se ha evidenciado, en la literatura (18). tal vez esto tenga significancia en la reportada por los bulgaros Dimitrov y Khadzhikhristen (19) aunque con predominio en pacientes con IAM, en que su horario tenia su presentación a las 16 hs y para el segundo ascenso con un nadir entre las 6-8 hs. Al igual otros artículos han encontrado en forma similar a nuestros resultados. (18,20).

En el estudio de MILIS en el cual aparece un pico tardío en el inicio del dolor posterior a las 12 hs. los justifican porque esos pacientes tenían horarios de trabajo pocos convencionales (11). La Unión Soviética reporta que el inicio de dolor posterior a las 12 hs se encontro de manera mas marcada en pacientes masculinos sobre la edad de 44 años y personas que preferian actividades vespertinas para laborar que las matutinas (21).

Aunque con diferencias a los anglosajones en nuestros resultados a excepción de articulos europeos con pocos pacientes, nuestros resultados correlacionan un poco mas con euroasiáticos.

Es de manera importante el papel que juega la agregabilidad plaquetaria en la fisiopatogenia del IAM, acumulandose en el sitio trombotico de la lesión aterosclerotica y esto ayudar a la oclusion arterial (22): si la presentación del dolor precordial tiene unos horarios predominantes es esencial que lo que lo causa pueda estar en relación con los mismos. Así la agregación plaquetaria puede aumentar con episodios simple como ponerse de pie, al inicio de las actividades diurnas, lo anterior como resultado de una activación en el sistema nervioso simpatico y aumentos significativos en la adrenalina plasmatica y la norepinefrina plasmatica, reninas y angiotensina II, estos episodios tienen su pico máximo entre las 11 y 12 hs (23,24), lo que haría tal vez el horario de presentación mas compatible con nuestros resultados.

El nivel de cortisol plasmatico presenta un pico máximo antes de despertarse (25): el nivel de catecolaminas plasmáticas aumenta durante el periodo de en la mañana, lo que ocasiona aumento en la presión sanguínea así como en la frecuencia cardiaca, así mismo la fracción de eyección ventricular izquierda disminuye como resultado del aumento en las catecolaminas (26,27). Es posible que lo anterior en la población latina sea diferente y sea un poco mas tarde, lo que



En pacientes que toman beta-bloqueadores es posible que se altere el ritmo circadiano normal de presentación, esto lo revisó el estudio MILIS (11). Tal vez parte de que en nuestros pacientes sean horarios diferentes es que la población estudiada en su mayor parte pacientes crónicos, tenían tratamiento de hipertensión arterial.

Se han realizado estudios con Holter para valorar episodios de isquemia silenciosa y tratar de observar cual es su predominio de horario. Encontraron datos compatibles con nuestros resultados, con un horario de presentación entre 8 y 15 hs. aunque mas orientado hacia al inicio temprano de la tarde. Sin embargo por la noche los episodios fueron mas raros (29).

Se encuentran otras enfermedades aunque no cardiacas pero si ligadas a problemas vasculares que se ha visto se rigen por los ritmos circadiano y en parte es posible que tenga relacion con los episodios de dolor precordial que presentamos: como es el infarto cerebral asociado presumiblemente con trombosis. tiene un horario mas tardio en la mañana tal vez posterior a las 12 hs; y francamente la hemorragia subaracnoidea en que su maxima presentación es posterior a las 18 hs (29).

Los horarios de presentación de dolor precordial en nuestros pacientes indica una clara presentación un poco más tardía con lo publicado por la literatura anglosajona.

**CONCLUSIONES:**

1.-La presentación de inicio de dolor precordial entre las 12 y 18 hs, en la población mexicana debe de hacer tomar medidas para tratar de modificar este horario de riesgo.

2.-La medicación en estos pacientes para controlar su Cardiopatía Isquémica se deberá manejar con horarios matutinos tardíos.

3.-Los pacientes con Angina tienen un segundo horario de riesgo el cual deberá ser tomado en cuenta para su manejo.

BIBLIOGRAFIA:

16

1.-Moore-Ede M C, Czeisler C A, Richardson G S. Circadian timekeeping in health and disease. Parte I. Basic properties of circadian pacemakers. N Engl J Med 1983;309:469-76.

2.-Moore-Ede M C, Sultzman F M. Internal temporal order. In Aschoof J ed. Handbook of behavioral neurobiology: biological rhythms. New York Plenum Press 1981:215-41.

3.-Pittendrigh C S, Dean S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. J Comp Physiol 1976;106:291-331.

4.-Moore P Y, Lenn N J. A retinohypothalamic projection in the rat. J Comp Neurol 1972;146:1-14.

5.-Stephan F K, Zuxker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69:1583-6.

6.-Mc Govern J P, Smolensky M H, Reinberg A. Chronobiology in Allergy and Immunology. Springfield Ill. Charles C Thomas 1977.

7.-Moore-Ede M C. Circadian rhythms of drug effectiveness and toxicity. Clin Pharmacol Ther 1973;14:925-35.

8.-Johnston R L, Washeim H. Studies in gastric secretion. Gastric secretion in sleep. Am J Physiol 1924;70:247-53.

9.-De Leonardis V, de Scalzi M, Fabiano F S, Cinelli P A. Chronobiologic study of some cardiovascular parameters. J Electrocardiol 1985;18:385-94.

10.-Turton M. B. Deegan T. Circadian variation of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentration in supine subjects. Clin Chim Acta 1974;55:389-97.

11.-Muller J. E. Stone P. H. Turi Z. G. Rutherford J. D. Czeisler C. A. Parker C. Poole W. K. et al MILIS Study Group. Circadian variation in the frequency of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985;313:1315-22.

12.-Muller J. E. Ludmer P. I. Willich S. N. Toffler G. H. Aymer G. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987;75:131-38.

13.-Mattioli G. Cioni G. Andreoli C. Time sequence of anginal pain. Clin Cardiol 1986;9:165-69.

14.-Dewar H. A. Weightman D. A study of embolism in mitral valve disease and atrial fibrillation. Br Heart J 1983;49:133-40.

15.-Kauffman M. W. Gottlieb G. Kahaner K. Peselow E. Stanley M. Casadonte P. Circadian rhythm and myocardial infarct a preliminary study. IRCS Med Sci 1981;9:557.

16.-Beamer A. D. Lee T. H. Cook F. E. Brand D. A. Rouan G. W. Weisberg M. C. Goldman L. and The Chest Pain Study Group. Diagnostic implications for myocardial ischemia of the circadian variation of the onset of chest pain. Am J Cardiol 1987;60:1998-1002.

17.-Procacci P. Della-Corta M. Zooppi M, Maresca M. Rhythmic changes of the cutaneous pain threshold in man: a general review. *Chronobiologia* 1974;1:77-96.

18.-Pell S. DALonzo C A. Acute myocardial in a large industrial population: report of a 6-year study of 1356 cases. *JAMA* 1963;185:831-38.

19.-Dimitrov I, Khadzhikhristen A. Dynamics of the incidence of myocardial infarction in Smoljan District for the period 1965-1979. *Vutr Roles* 1983;22(4):47-6.

20.-Mastler A M. The role of effort and occupation (including physicians) in coronary occlusion. *JAMA* 1960;174:942-48.

21.-Gamalina I E, Borisona I Y. Circadian rhythm of working capacity sympathetic activity and myocardial infarction. *Hum Physiol* 1983;9(2):113-20.

22.-Davies M J, Thomas A C. Plaque fissuring- the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-73.

23.-Brezinski D, Tofler G H, Muller J E, Willich S N, Schaffer A I, Czeisler Ch A. Morning increase in platelet aggregability. Association with assumption of the upright posture. *Circulation* 1988;78:35-40.

24.-Tofler G H, Brezinski D, Schafer A I, Czeisler Ch A, Rutherford J D, Willich S N, Gleason R E. Concurrent morning increase in platelet aggregability infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-R.

25.-Weitzman E D. Fukushima D. Nogueira C. Roffwarg H. Gallagher T F. Heltman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1971;33:14-22.

26.-Wertheimer L. Hassen A Z. Delmann A J. The 24 hour (circadian) rhythm of the cardiovascular system. Clin Res 1972;20:404.

27.-Millar-Craig M W. Bishop Ch N. Raftery E B. Circadian variation of blood pressure. Lancet 1978;4:795-97.

28.-Pamirez-Lassepas M. Haus E. Lakatua D J. Sensorial (circadian) periodicity of spontaneous intracerebral hemorrhage in Minnesota. Ann Neurol 1980;8:539-41.

29.-Nademanee K. Intrachot V. Josephson M A. Singh B H. Circadian variation in occurrence of transient overt and silent myocardial ischemia in chronic syable angina and comparison with Prinzmetal angina in men. Am J Cardiol 1987;60:494-98.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA