

Papel del ritmo circadiano en el infarto agudo de miocardio

Role of circadian rhythm in acute myocardial infarction

Lupe Polo Llerena¹, Luis Miguel Martínez Aguilar²

Andrés Mauricio Bermúdez Daza³ Eliecer Villamizar De La Hoz⁴

RESUMEN

Múltiples investigaciones evidencian una máxima incidencia del infarto agudo de miocardio en la mañana. El objetivo de este artículo es revisar la organización del sistema circadiano, su importancia en la fisiología del sistema cardiovascular y su relación con el desarrollo del infarto agudo de miocardio. Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos para identificar artículos publicados durante los últimos 20 años, centrados en la variación circadiana del infarto agudo de miocardio y en la cronoterapia cardiovascular. Se preseleccionaron 115 artículos, de los cuales se escogieron 60. Se concluyó que la mayor incidencia matutina del infarto agudo de miocardio se explica por la acción conjunta de factores endógenos (aumento matutino de cortisol, catecolaminas, presión arterial, frecuencia cardiaca, resistencias vasculares) y exógenos (alteración en el ciclo sueño-vigilia, bipedestación, e inicio de la actividad) que predispone a ruptura de la placa ateromatosa y aparición de episodios trombóticos durante la mañana.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio, ritmo circadiano, enfermedades cardiovasculares y cronoterapia

¹ Estudiante del Programa de Medicina, Universidad Libre. Correo: lupedpolol@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6126-2731>

² Estudiante del Programa de Medicina, Universidad Libre. Correo: Lmartineza96@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9299-8060>

³ Residente del Programa de Medicina Interna, Universidad Libre. Correo: andresmauriciobermudezdaza@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6168-1389>

⁴ Médico Cirujano cardiovascular Docente Investigador Universidad Libre. Correo: eliecer.villamizard@unilibre.edu.co Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6394-9932>

ABSTRACT

Multiple investigations show a maximum incidence of acute myocardial infarction in the morning. The objective of this article is to review the organization of the circadian system, its importance in the physiology of the cardiovascular system and its relationship with the development of acute myocardial infarction. A bibliographic search was carried out in different databases to identify articles published during the last 20 years, focused on the circadian variation of acute myocardial infarction and on cardiovascular chronotherapy. 115 articles were preselected, of which 60 were chosen. It was concluded that the higher morning incidence of acute myocardial infarction is explained by the joint action of endogenous factors (morning increase in cortisol, catecholamines, blood pressure, heart rate, vascular resistance) and exogenous (alteration in the sleep-wake cycle, standing, and onset of activity) that predisposes to rupture of the atheromatous plaque and the appearance of thrombotic episodes during the morning.

Key words: Acute myocardial infarction, circadian rhythm, cardiovascular disease and chronotherapy.

INTRODUCCIÓN

El ritmo circadiano es un ciclo fisiológico y conductual, recurrente, que se encarga de controlar las variaciones de procesos biológicos del cuerpo en un periodo de 24 horas, según sea de día o de noche (1). Se ha encontrado que casi todas las variables cardiovasculares que se han evaluado en diferentes momentos del día y de la noche en los seres humanos presentan un patrón circadiano, incluida la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la concentración de catecolaminas circulantes, los factores de coagulación sanguínea y la función endotelial vascular (3-5). Este garantiza que la fisiología interna del cuerpo esté sincronizada con el ambiente externo: correcta adaptación a la luz y la oscuridad, la actividad y el descanso, y el despertar y el dormir (1).

Durante la mañana estos cambios cardiovasculares pueden ser ventajosos en personas sanas, pero podrían estar implicados en la precipitación de un evento cardiovascular adverso en personas susceptibles con múltiples factores de riesgo. Fisiopatológicamente se han relacionado con un aumento de eventos cardiovasculares isquémicos como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular y muerte súbita cardíaca en horas de la mañana. (6-9)

En la última década, múltiples investigaciones evidencian una máxima incidencia del IAM en el rango de 6:00 am-12:00pm, en comparación con el resto de las horas del día (2,7,10-13). Se ha demostrado que los comportamientos matutinos típicos (Por ejemplo: despertar del sueño, cambio de postura después de estar acostado durante la noche, aumento de la actividad, y estrés psicológico) modifican parámetros biológicos que favorecen el desarrollo de isquemia aguda, como el incremento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, tono vasomotor coronario y agregación plaquetaria, la disminución de la actividad fibrinolítica y la variación de niveles circulantes de ciertas hormonas. (1,6, 14-17)

Este artículo tiene el objetivo de revisar la organización del sistema circadiano, su importancia en la fisiología del sistema cardiovascular y su relación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, específicamente el IAM. Además, busca destacar la relevancia de oportunidades para optimizar la toma de ciertos medicamentos, en las horas de mayor riesgo cronobiológico que favorecen el desarrollo de estas enfermedades (Cronoterapia) (6,18). Este artículo es pertinente debido a que conocer los periodos de mayor vulnerabilidad de ruptura de la placa aterosclerótica permitirá modular las enfermedades cardiovasculares asociadas a su causa, mediante la atención, prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno en los momentos de mayor riesgo cronobiológico (2,19,20).

METODOLOGÍA

El presente trabajo es un artículo de revisión narrativa. Se realizó mediante una búsqueda de información en diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO,

Science Direct, y Google Académico. Como criterios de inclusión se buscaron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2000-2020 con los siguientes términos de búsqueda: “Infarto agudo de miocardio”, “ritmo circadiano”, “enfermedad cardiovascular” y “cronoterapia”. Además, manualmente se buscaron otros artículos adicionales en las referencias de los artículos seleccionados, para obtener los que fuesen relevantes. Al realizar la búsqueda se preseleccionaron 115 artículos, de los cuales se escogieron 60, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. No se tomaron en consideración para el análisis aquellos artículos que no hacían alusión a los núcleos temáticos.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO

El término ritmo circadiano etimológicamente viene del latín “circa”, alrededor y “diem”, día, es decir significa alrededor o cercano a 24 horas. Se define como aquel ritmo biológico encargado de variar las funciones orgánicas corporales en un periodo de 24 horas. Para esto presenta 3 propiedades intrínsecas: 1) es endógeno y tiene oscilaciones autosostenidas. 2) se sincroniza con los cambios cíclicos del ambiente (Luz/noche) y 3) es estable ante cambios de temperatura dentro del rango fisiológico. (21)

El ritmo circadiano está compuesto por 3 elementos anatómicos: 1) Vías de entrada: Son las vías que comunican los estímulos externos con el núcleo supraquiasmático (NQS). Son, por tanto, las responsables de la sincronización de los ritmos endógenos a los ciclos ambientales. La más importante de estas vías es la vía fóptica (luz-oscuridad), en la cual la información lumínica se origina en las células ganglionares fotosensibles de la retina y es transmitida al NQS a través del tracto retino hipotalámico. 2) Relojes u osciladores biológicos: son los generadores de los ritmos circadianos. Se encuentran conformados por un reloj u oscilador central, también llamado marcapasos circadiano, localizado en el núcleo supraquiasmático (NQS) y por relojes u osciladores periféricos localizados en los distintos tejidos del cuerpo. El NQS recibe información de las vías aferentes y genera respuestas neuroendocrinas enviada a los órganos periféricos. 3) Vías de salida: son las vías

que conducen la información del NQS a los sistemas efectores para generar procesos metabólicos y comportamentales. La falta de sueño produce cambios metabólicos, endocrinos e inmunológicos, además de que es determinante para el padecimiento de obesidad, diabetes, la aparición de enfermedades cardiovasculares, calcificaciones (22). Éstos son el resultado de los mediadores humorales, tales como la liberación de melatonina por la glándula pineal durante la oscuridad, señales fisiológicas como el ritmo de temperatura, y las salidas neurales, como el cambio rítmico en el balance parasimpático/simpático (23,24) (Figura 1).

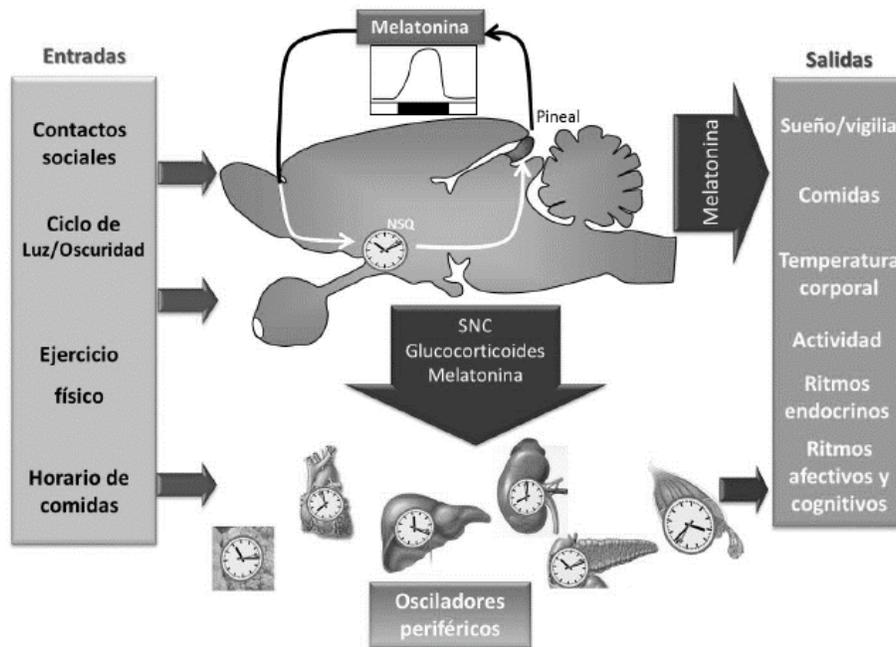


Figura 1. Organización General Del Sistema Circadiano

Fuente: Madrid Martínez M. Prevención de la Crono disrupción Producida por el Trabajo a Turnos. 2017. Doctorado, Universidad De Murcia.

RITMO CIRCADIANO EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el sistema cardiovascular, el ritmo circadiano desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la salud, bienestar y recuperación de enfermedades cardíacas, mediante la regulación de ciertos parámetros cardiovasculares endógenos (1). A continuación, se resume las modificaciones más importantes de cada uno de ellos en función del tipo de patrón circadiano que presentan:

Presión arterial y frecuencia cardíaca: Durante el día la presión arterial sufre un incremento por la mañana que coincide con el despertar, el inicio de la actividad, y el pico máximo de cortisol en sangre. Presenta dos picos característicos de actividad, a las 8:00-9:00 am y 18:00-19:00 pm. (19,25,26). En cambio, la frecuencia cardíaca alcanza valores máximos en un pico, alrededor de las 12:00 pm. (20) Durante la noche, ambos disminuyen coincidiendo con la fase de reposo y el sueño.

Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal: El cortisol presenta un incremento matutino entre las 5:00 am y las 9:00 am, con un pico a las 7:00 am en el cual se secreta la mitad de la concentración que es liberada durante el día. Este aumento prepara al cuerpo para responder a situaciones de estrés por la mañana (Por ejemplo, el metabolismo de la glucosa). Durante el resto del día experimenta un descenso paulatino siendo mínimos sus valores (próximos a cero) antes de dormir (27)

Sistema nervioso simpático y catecolaminas: La adrenalina y noradrenalina se encargan de preparar al organismo para un mayor consumo metabólico al despertar (20,27). Debido a esto se han asociado a un incremento en su secreción por la mañana con un pico entre las 10:00 am-12:00 pm. Durante el resto del día se mantienen elevadas hasta que comienzan a descender a las 6:00 pm y 1:00 am, respectivamente. Ambas alcanzan valores mínimos a las 9:00 am. (28)

Factores sanguíneos: Los dos principales componentes del sistema fibrinolítico, el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el inhibidor tisular del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), muestran variabilidad circadiana con niveles opuestos a lo largo del día. El PAI-1 alcanza su pico de concentración entre las 12:00 am y las 6:

00 am, y su concentración mínima alrededor de las 6:00 pm. Por el contrario, los valores de t-PA alcanzan su pico de concentración alrededor de las 6:00 pm y su concentración mínima entre 12:00 am y las 6 :00 am (74). Por otra parte, la agregación plaquetaria presenta un aumento matutino con un pico entre las 9:00 am -10:00 am relacionado con la concentración de catecolaminas. (20,29). Finalmente, la viscosidad sanguínea también sufre variaciones circadianas dadas por el incremento del número de glóbulos rojos circulantes en horas de la mañana, los cuales causan un incremento pico alrededor de las 11:00 am. (19,20)

Sistema renina-angiotensina-aldosterona: la secreción de renina depende de ciclos actividad-reposo, experimentando un aumento en sus concentraciones con el aumento de la actividad. Específicamente, su incremento se asocia al ortostatismo al despertar ya que el cambio de la posición de decúbito a bipedestación produce disminución del flujo sanguíneo renal y de la perfusión renal. La renina presenta un incremento matinal con pico entre las 4:00 am y 8:00 am, y valores mínimos alrededor de las 4:00 pm. Dichas variaciones condicionan a su vez, en gran parte, las concentraciones circadianas de los otros factores integrantes del eje: Angiotensina I, angiotensina II y Aldosterona. De tal manera, que el eje presenta una variabilidad paralela. Esto se traduce en el cuerpo con unas cifras mayores de presión arterial durante las horas de la mañana, en comparación con cifras registradas en el resto de las horas del día (20,30,31).

RITMO CIRCADIANO Y CRONOPATOLOGÍA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Como previamente se comentó, los diferentes estudios epidemiológicos demuestran que los episodios de IAM ocurren con mayor frecuencia entre las 06:00 am y 12:00 pm (2,7,10-13). Esto es debido a una interacción entre factores individuales de riesgo cardiovascular, fluctuaciones diurnas típicas de los procesos biológicos corporales y condiciones del medio ambiente, que contribuye a la mayor vulnerabilidad de la ruptura de la placa aterosclerótica durante la mañana. (6,19)

Factores individuales de riesgo cardiovascular: Se ha demostrado que el estrés es el “gatillo” del IAM en personas susceptibles con enfermedad aterosclerótica, ya que aumenta la frecuencia cardíaca y produce disfunción endotelial (mayor vasoconstricción coronaria y peor vasodilatación de la microcirculación) (20,32). La reactividad a un factor estresante es distinta dependiendo si la persona presenta o no factores de riesgo cardiovascular. En un individuo sano, el reposo de los ritmos fisiológicos está dentro de los límites normales y la reactividad a un estresante es mínima, de modo que el riesgo teórico no cruza el umbral para un evento cardiovascular adverso como el IAM. En cambio, en un individuo con factores de riesgo cardiovascular los ritmos fisiológicos en reposo están elevados, y la reactividad a un estresante es mayor, de modo que cruzan el umbral de riesgo y aumenta la probabilidad de desarrollo de un evento cardiovascular adverso (6). (Figura 2)

Fluctuaciones circadianas de los procesos fisiológicos cardiovasculares: la variabilidad circadiana de los parámetros cardiovasculares explicados previamente, podría explicar la mayor incidencia matutina del IAM por diferentes mecanismos fisiopatológicos: 1) El incremento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, favoreciendo la aparición de isquemia en pacientes con placa aterosclerótica coronaria previa. Además, el aumento de la presión arterial incrementa la posibilidad de ruptura de esa placa, por aumento del estrés mecánico hemodinámico (24). 2) El cortisol aumenta la liberación plasmática de la hormona antidiurética en la neurohipófisis y del angiotensinógeno en el hígado, elevando la presión arterial y el gasto cardíaco (6,27). 3) Las catecolaminas aumentan la resistencia vascular periférica, contractilidad y frecuencia cardíaca, incrementando la presión arterial y el gasto cardíaco. Además, aumentan la demanda de oxígeno y resistencia coronaria con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo coronario. (20-27) 4) El aumento matutino en la agregación plaquetaria, viscosidad de la sangre y niveles del inhibidor del plasminógeno, así como la disminución de sus activadores favorecen un estado de hipercoagulabilidad que

predispone la formación de trombos coronarios (19,33) y 5) El incremento de la concentración de renina favorece el aumento de la presión arterial (20,30,31).

Factores externos: Representan cambios comportamentales realizados de manera rutinaria: 1) Cambios en el ciclo sueño-vigilia: las modificaciones en el patrón del sueño como la restricción horaria (< 6 horas) y el trabajo por turnos desincronizan la actividad hormonal en el cuerpo, debido a la interrupción recurrente del reloj circadiano (exposición a luz en horas inusuales) y a la desalineación con los comportamientos (dormir y ayunar durante el día, y estar activo y comer durante la noche). Esta desincronización se asocia a un aumento de marcadores inflamatorios (IL-6, PCR y TNF- α), a una desregulación del apetito debido a disminución de la concentración de leptina (hormona inhibidora del apetito) y aumento de la concentración de ghrelina (hormona estimuladora del apetito), y a una desregulación del metabolismo de glucosa debido a disminución de los niveles de insulina. Dichas alteraciones a su vez conllevan a mayor riesgo de sufrir factores de

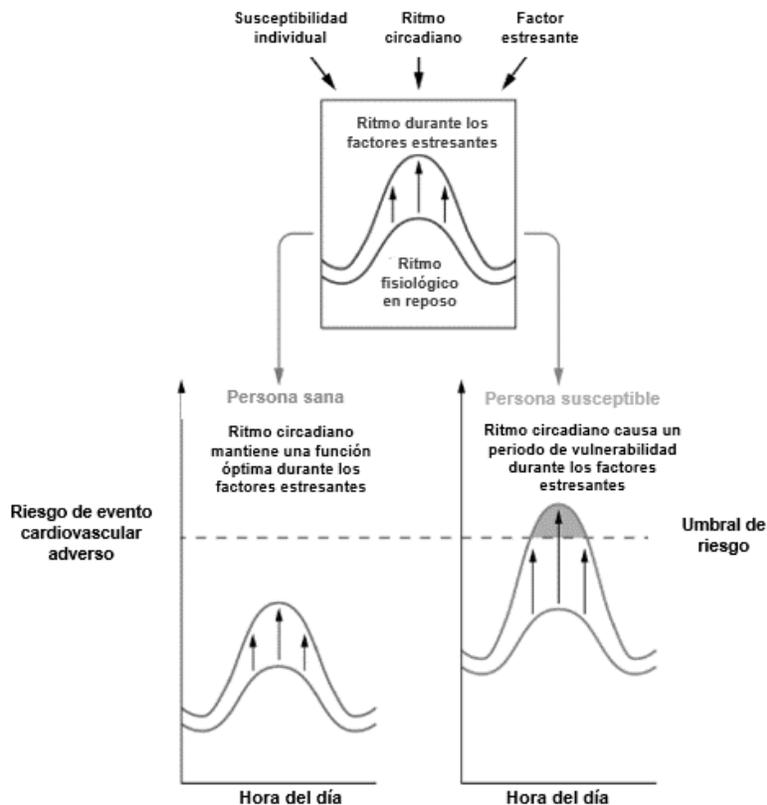


Figura 2. *Modelo conceptual que muestra las interacciones entre los factores estresantes, el ritmo circadiano y la susceptibilidad individual a cardiovasculares.*

Fuente: Saurabh S. Thosar, et al.. Papel del sistema circadiano en la enfermedad cardiovascular 2018.

riesgo cardiovascular (sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus y estados de fatiga con actividad física reducida) (6,34). 2) Actividad física: la actividad física intensa (carreras de larga distancia y ocupaciones con gran esfuerzo físico) pueden desencadenar el IAM por aumento de las demandas de oxígeno del miocardio más que por un proceso trombótico agudo (35,36). 3) Postura: el ortostatismo produce un incremento matutino del tono vasomotor coronario y de las concentraciones de catecolaminas y de renina. (20,31,37)

CRONOTERAPIA

La existencia de relación entre patrones fisiológicos horarios y eventos adversos cardiovasculares han llevado al desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento. Se ha visto que los distintos componentes de la farmacocinética, así como los efectos adversos de ciertos medicamentos varían en torno a un ritmo circadiano. La mayoría de los medicamentos que son esenciales en enfermedades cardiovasculares se comportan distinto dependiendo de la hora en la cual se administran (38).

La cronofarmacología es la ciencia que estudia las variaciones temporales de la respuesta de una persona a un medicamento, en función de la hora del día o época del año en que fue administrado. Es decir, estudia la magnitud o intensidad del efecto farmacológico dependiendo de las variaciones temporales en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia dentro del cuerpo. La cronoterapia se encarga de estudiar la sincronización del tratamiento con los ritmos biológicos para optimizar los beneficios y disminuir las reacciones adversas al medicamento. (39)

En la cronofarmacocinética la magnitud del efecto depende de la evolución temporal del pH, vaciado gástrico, motilidad gastrointestinal, función biliar, filtrado glomerular, actividad de enzimas hepáticas y flujo sanguíneo en diversos órganos (hígado y

riñón) (40). Mientras que en la cronofarmacodinamia la magnitud del efecto depende de las variaciones temporales en la susceptibilidad de la persona, ligadas al número y afinidad de receptores, enzimas del órgano blanco o a concentraciones de sustancias endógenas con las que el fármaco interactúa (hormonas, neurotransmisores, segundos mensajeros, etc.) (41)

Previamente se ha documentado que los eventos cardiovasculares tienen una mayor susceptibilidad de presentarse en la mañana. Esto ha causado la realización de múltiples ensayos clínicos de cronoterapia en la hipertensión. La mayoría de ellos recomiendan la administración de medicamentos antihipertensivos antes de dormir porque han evidenciado mayor eficacia en la reducción de la presión arterial durante el sueño, una mayor conversión de pacientes con perfil no-dipper en dipper y una mejor adherencia y tolerancia al tratamiento al reducir efectos adversos. (42-48)

La diferencia de la eficacia terapéutica de los antihipertensivos en función de la hora de administración se relaciona a la regulación circadiana de la presión sincronizada con el ciclo de sueño/vigilia. El pico de actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona ocurre durante la segunda mitad de las horas de sueño. Por ello, la ingesta antes de dormir, en lugar de al levantarse, de antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos, ocasiona mayor reducción de la presión arterial media de descanso. (43, 46)

Existen algunos ejemplos en los que el momento de la administración de los medicamentos produjo efectos diferenciales sobre la función cardiovascular. Dentro de estos se encuentran los betabloqueadores de liberación prolongada, los cuales al administrarse en horas de la noche, mantienen concentraciones altas por la mañana (49). La administración de aspirina en horario vespertino se relaciona en mayor medida con una reducción de formación de trombos durante el período vulnerable de la mañana (50). La administración de captopril se asocia con una reducción de la presión a toda hora del día, pero solo a una mejora de la función cardíaca cuando se administra en la hora del sueño (51). Por último, los

bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos a pesar de que reducen la presión homogéneamente a lo largo de 24 horas con independencia de su hora de ingesta, si se administran al acostarse disminuyen significativamente efectos adversos como el edema (52)

Actualmente, los esquemas tradicionales de administración de medicamentos se basan en dosis fijas, en el que la respuesta del organismo al fármaco se considera constante independiente del tiempo. El conocer la existencia de cronoterapia en las enfermedades cardiovasculares puede mejorar en investigaciones futuras el diseño de los esquemas de dosificación y precisar el mejor momento de administración de los medicamentos, en función de las variaciones circadianas corporales con el objetivo de mejorar la eficacia terapéutica y prevenir sus efectos colaterales o tóxicos. Aunque se hayan realizado diversos estudios que hayan demostrado esta relación el campo de la cronoterapia es nuevo y faltan hacer muchos estudios que sustenten la relación con los cambios fisiológicos del ciclo circadiano (38,39)

CONCLUSIÓN

En conclusión, la fisiopatología de la mayor incidencia matutina del IAM se explica por la acción conjunta de factores endógenos y exógenos que predispone a la ruptura de placa

ateromatosa y a la aparición de episodios trombóticos en horas de la mañana (Figura 3). Estos fenómenos ocurren por el desarrollo de disfunción endotelial, secreción neuro-humoral y secreción de mediadores metabólicos e inflamatorios que aumentan la actividad protrombótica y vasoconstrictora. Es así como mecanismos endógenos circadianos (aumento matutino de niveles de cortisol, catecolaminas, presión arterial, frecuencia cardiaca, resistencias vasculares) actúan en sinergia con mecanismos exógenos (alteración en el ciclo sueño-vigilia, bipedestación, e inicio de la actividad), para provocar una disminución del aporte sanguíneo coronario en las primeras horas de la mañana (6:00 am -12:00 pm) (20)

El conocimiento de la cronobiología de los sistemas de regulación cardiovascular puede suponer una mejor aproximación para el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares. Es así como el conocer los periodos de mayor vulnerabilidad del infarto agudo de miocardio puede permitir la modulación de los factores de riesgo cardiovascular y optimizar el mejor horario para la toma de los medicamentos.

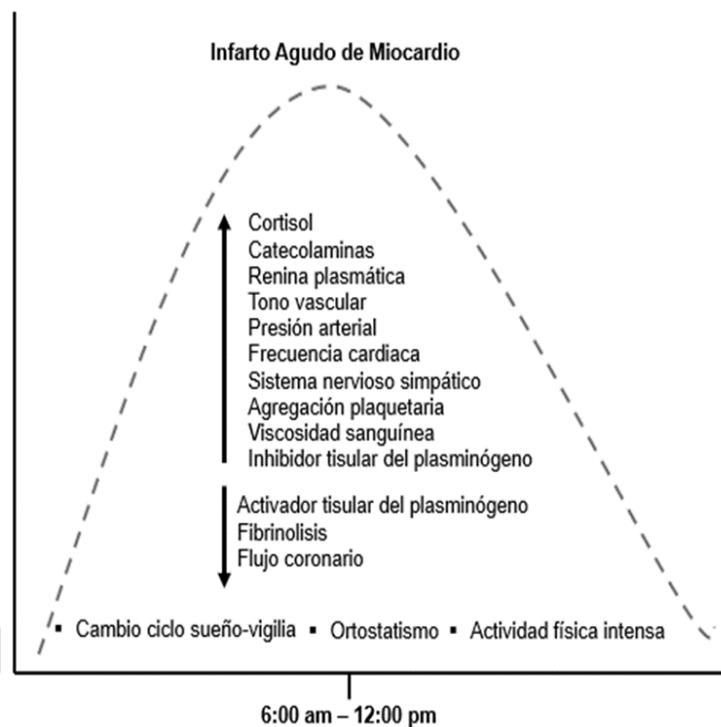


Figura 3. Modelo conceptual que muestran la interacción de los procesos fisiopatológicos que predisponen la incidencia matutina del infarto agudo de miocardio.

Fuente: Propia del autor

REFERENCIAS

1. Khaper N, Bailey C, Ghugre N, Reitz C, Awosanmi Z, Waines R, et al. Implications of disturbances in circadian rhythms for cardiovascular health: A new frontier in free radical biology. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018 May; 119(1).
2. Soares C, Fonseca A. Cardiovascular diseases: a therapeutic perspective around the clock. *Drug Discovery Today*. 2020 April; In Press, Corrected Proof.
3. T.A. Martino, M.E. Young, Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology, *J. Biol. Rhythms* 30 (3) (2015) 183–205.
4. C.J. Reitz, T.A. Martino, Disruption of circadian rhythms and sleep on critical illness and the impact on cardiovascular events, *Curr. Pharm. Des.* 21 (24) (2015) 3505–3511.
5. E.V. Tsimakouridze, F.J. Alibhai, T.A. Martino, Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system, *Front. Pharmacol.* 6 (2015) 77.
6. Thosar S, Butler M, Shea S. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2018 June; 128(6).
7. Fuhr , Abreu , Pett , Relógio. Circadian systems biology: When time matters. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2015 July; 13(417-426).
8. Alibhai F, Tsimakouridze E, Reitz C, Glen P, Martino T. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. *Canadian Journal of cardiology*. 2015 January; 31(7).
9. Capucci , Calcagnini , Mattei , Triventi , Bartolini , Biancalana. Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring. *EP Europace*. 2012 August; 14(8).
10. Boari B, Salmi R, Gallerani M, Manfredini R. Circadian rhythms and cardiovascular diseases: clinical Atkinson G, Jones H, Ainslie P. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks

- in strokes and cardiac events. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010 Jan; 108(1).perspectives. *Recenti Prog. Med.* 2006 December ; 97(12).
11. Zee P, Attarian , Videnovic. Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 February; 19(1).
 12. Alibhai F, Tsimakouridze E, Reitz C, Glen P, Martino T. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. *Canadian Journal of cardiology*. 2015 January; 31(7).
 13. Crnko , Cour , Van Laake LW, Lecour. Vasculature on the clock: Circadian rhythm and vascular dysfunction. *Vascular Pharmacology*. 2018 September; 108(1-7).
 14. Tartabull Poutriel K, Rodríguez López J, Nicolau Pestana E, González Martínez. Ritmo circadiano en el infarto agudo del miocardio. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2009 Febrero.
 15. Durgan D, Young M. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circulation Research*. 2010 March; 5(104).
 16. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and the onset of cardiovascular events. *Hypertens Res*. 2016 February ; 36(2016).
 17. Takeda N, Maemura K. The role of clock genes and circadian rhythm in the development of cardiovascular diseases. *Cell. Mol. Life Sci*. 2015 May; 72(2015).
 18. Hermida R, Hermida-Ayala R, Smolensky M. Cronoterapia para reducción de riesgo cardiovascular. *Medicina Clínica*. 2020 junio; 154(12).
 19. Ángeles-Castellanos , Rojas-Granados , Escobar. De la frecuencia cardiaca al infarto. *Cronobiología del sistema cardiovascular. Rev Fac Med UNAM*. 2009 juni; 52(3).
 20. Barneto Valero C, Beneit Montesinos V, Garmendia Leiza , Ibáñez Cabeza. Cronopatología del infarto de miocardio y moduladores cronobiológicos en la efectividad de la estrategia terapéutica. 2018. Tesis Doctoral
 21. Madrid JA, Rol de Lama A. *Cronobiología Básica Clínica*. 1st ed. Red E, editor. España: Editeca Red; 2014.

22. Nieto D, Nieto I. Estilo de vida de estudiantes de la Universidad del Atlántico: un estudio descriptivo-transversal. *Ciencia e Innovación en Salud*. 2020. e68:19-30 DOI 10.17081/innosa.69
23. Cascallares G. Ciclos Circadiano: Estructura Emergenetes en poblaciones de osciladores acoplados. Doctorado. 2017. Instituto Balseiro Universidad Nacional de Cuyo.
24. Rodríguez Morilla B. Influencia de la luz y ritmos circadianos en tareas de vigilancia. Doctorado. 2017. Universidad de Granada.
25. Kawakami , Ohshige , Tochikubo. Circadian Variation in Cardiovascular Emergencies Among the Elderly. *Clin Exp Hypertens*. 2008 jan; 30(1).
26. López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López , Ardura Fernández. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Septiembre; 57(9).
27. Barneto Valero C, Garmendia Leiza , Ardura Fernández , Casaseca de la Higuera JP, de Llano JMA, Corral Torres. Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Medicina Clínica*. 2012 Noviembre; 139(12).
28. Vargas-Tolozá RE, Ordoñez-Pabón , Montalvo-Miranda E, Díaz-Torres V. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes postinfarto de miocardio. *Revista Ciencia y Cuidado*. 2008; 5(1). 2008; 5(1).
29. Hernandez Fernandes , Coelho , Missel Correa JR, Kumpinski. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000 Enero; 53(1).
30. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J. Hypertens*. 2005 April; 23(1).
31. Torres-Farfan , J Valenzuela , Ebensperger , Méndez , Campino , Richter G, et al. Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am. J. Primatol*. 2008 Jan; 70(1).

32. Fernández Alonso. Capítulo 66 El estrés en las enfermedades cardiovasculares. In BBVA , editor. Libro de Salud Cardiovascular del Hospital Clinico San Carlos y la Fundacion BBVA. Madrid: BBVA; 2010. p. 583-590.
33. Scheer, Michelson D, Frelinger L, Evoniuk, Kelly E, McCarthy, et al. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. PLoS. Uno. 2011 September; 6 (9)
34. Saavedra Torres , Zúñiga Cerón , Navia Amézquita , Vásquez López A. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. Morfolia. 2013 junio; 5(3).
35. Kim H, Malhotra , Chiampas G, d'Hemecourt , Troyanos , Cianca , et al. Cardiac Arrest During Long-Distance Running Races. N Engl J Med. 2012 Jan; 366(2).
36. Fernández Alonso. Capítulo 66 El estrés en las enfermedades cardiovasculares. In BBVA , editor. Libro de Salud Cardiovascular del Hospital Clinico San Carlos y la Fundacion BBVA. Madrid: BBVA; 2010. p. 583-590.
37. Rehman JU, Brismar K, Holmbäck , Akerstedt T, Axelsson J. Sleeping during the day: effects on the 24-h patterns of IGF-binding protein 1, insulin, glucose, cortisol, and growth hormone. European Journal of Endocrinology. 2010 June; 163(3).
38. Thosar S, Butler M, Shea S. Role of the circadian system in cardiovascular disease. J Clin Invest.. 2018 June ; 128(6).
39. Ramón C. Hermida, Ramón G. Hermida-Ayala, Michael Smolensky, Cronoterapia para reducción de riesgo cardiovascular, Medicina Clínica, 2020 junio 154, (12),
40. Labrecque G., Beauchamp D .: Ritmos y farmacocinética. Redfern P. Chronotherapeutics. 2003. Pharmaceutical Press London: págs. 75-110
41. Witte K., Lemmer B .: Ritmos y farmacodinámica. Redfern P. Chronotherapeutics. 2003. Pharmaceutical Press London: págs. 111-126
42. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10)

43. De Giorgi A, Mallozzi Menegatti A, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8).
44. Liu X, Liu X, Huang W, Leo S, Li Y, Liu M, Yuan H. Evening -versus morning-dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(5)
45. Schillaci G, Battista F, Settimi L, Schillaci L, Pucci G. Antihypertensive drug treatment and circadian blood pressure rhythm: a review of the role of chronotherapy in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2015;21(6)
46. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernández JR, Mojón A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016 May;39(5).
47. Sun Y, Yu X, Liu J, Zhou N, Chen L, Zhao Y, Li X, Wang J, Cui L. Effect of bedtime administration of blood-pressure lowering agents on ambulatory blood pressure monitoring results: A meta-analysis. *Cardiol J.* 2016;23(4).
48. Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Sep 28;20(11)
49. Sica D, Frishman W, Manowitz N. Pharmacokinetics of propranolol after single and multiple dosing with sustained release propranolol or propranolol CR (innopran XL), a new chronotherapeutic formulation. *Heart Dis.* 2003 May; 5 (3): 176–181.
50. Bem D, Lordkipanidzé M, Hodgkinson J, Stevens S, Bayliss S, et al. The Effects of Different Aspirin Dosing Frequencies and the Timing of Aspirin Intake in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Nov; 100 (5): 500–512.78.
51. Martino T, Tata N, Simpson J, Vanderlaan R, Dawood F, et al, Sole MJ. The primary benefits of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac remodeling occur during sleep time in murine pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 17;57(20)

52. Hermida R, Ayala D, Mojón A, Fernández J. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010 Sep;27(8)

Post-Print