

Cronobiología de la función cardiovascular

Daniel P. Cardinali

Daniel E. Vigo

Resumen

La función cardiovascular está bajo el control de procesos homeostáticos reactivos y predictivos. Respecto de estos últimos, nuestro organismo presenta una organización circadiana que permite optimizar nuestra adaptación a la presencia de luz y oscuridad dada por el día y la noche. En el presente capítulo se describirán los mecanismos de regulación circadiana de la función cardiovascular y cómo se ven modificados ante distintas situaciones fisiológicas o clínicas. Las variables cardiovasculares, como la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA), presentan valores máximos durante el día y mínimos durante la noche. La función cardíaca puede verse afectada no solo por trastornos del sueño, sino también por otras patologías psicológicas o físicas. La melatonina posee un papel fundamental en la regulación del ritmo sueño-vigilia y puede tener un papel importante en la corrección de trastornos circadianos que originan o agravan la enfermedad cardiovascular (ECV). Su función como molécula citoprotectora puede asimismo abrir nuevas posibilidades terapéuticas en estas patologías.

Palabras clave

Regulación circadiana, función cardiovascular, melatonina, glándula pineal, sueño.

Un espejo del mundo exterior

Las funciones biológicas se intensifican y atenúan en ciclos de periodicidad diaria y anual. Esta situación no refleja la simple respuesta pasiva del organismo ante los cambios cíclicos ambientales. Por el contrario, son el resultado de ritmos endógenos, es decir, de una capacidad intrínseca para detectar y predecir los cambios temporales con objeto de optimizar la adaptación (1).

Como la Tierra rota sobre su eje, presenta dos ambientes bien definidos: la luz y la oscuridad. Debido a que el eje de rotación de la Tierra está inclinado, la duración relativa de los períodos de luz y oscuridad cambia durante el año. Como consecuencia del proceso de la evolución, los seres vivientes han respondido ante estas dos situaciones desarrollando mecanismos específicos de predicción para adaptarse exitosamente.

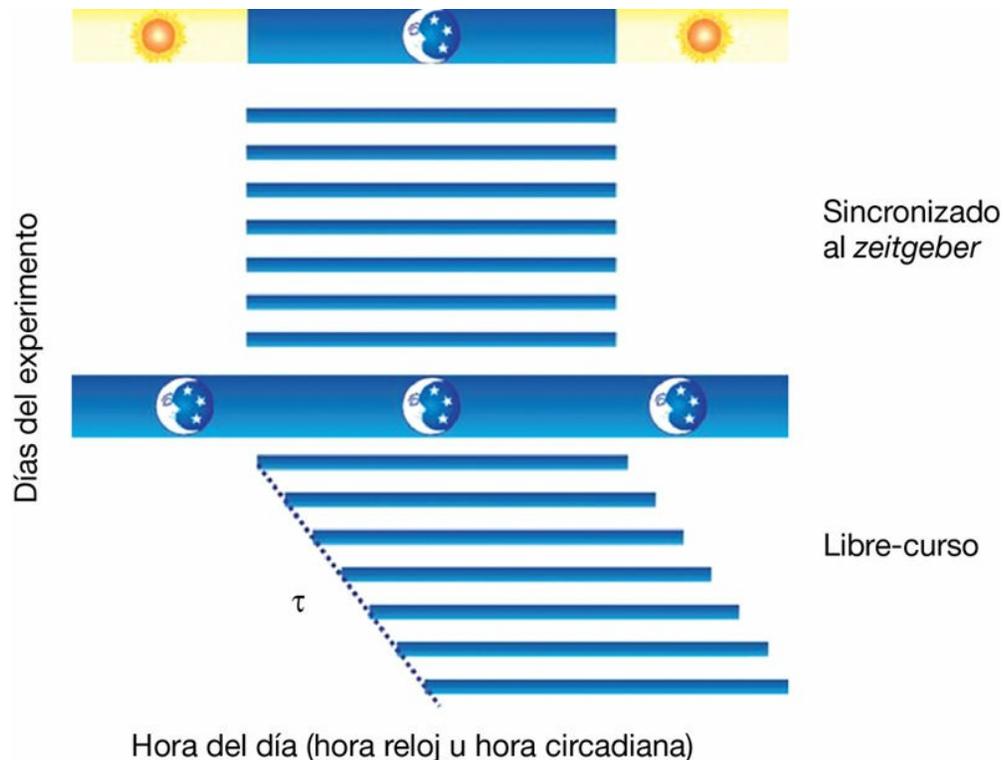
Este es el origen de los ritmos biológicos que se repiten cada 24 h (circadianos, del latín *circa*, «aproximadamente», y *dies*, «día») y de los ritmos anuales, que oscilan sistemáticamente con las estaciones del año. Por lo tanto, cuando los animales cambian entre modos diurnos, nocturnos o estacionales de conducta, no están meramente respondiendo a las condiciones externas de luz/oscuridad. Por el contrario, responden a señales generadas por un marcapasos interno, sincronizado con los ciclos de rotación de la Tierra, que anticipa las transiciones entre el día y la noche y desencadena cambios fisiológicos y conductuales acordes con ellas. De esta forma, el marcapasos cerebral crea un «día» y una «noche» dentro del organismo, a modo de espejo del mundo exterior. Un reciente trabajo demuestra la influencia del ciclo lunar (aproximadamente 29,5 días) sobre el ritmo sueño/vigilia (2).

La racionalidad de tal estructura temporal está relacionada con la homeostasis, es decir, con los mecanismos que capacitan a nuestro cuerpo para mantener el equilibrio del medio interno en respuesta a variaciones ambientales. Tales variaciones pueden afectar el balance fisiológico y así generar respuestas adaptativas que restablezcan el equilibrio y que cubren el amplio rango desde lo genómico hasta lo conductual. Este repertorio completo de respuestas adaptativas se conoce como «homeostasis reactiva».

Existen, además de estas modificaciones imprevistas del medio ambiente, otras repetitivas que pueden anticiparse, como la duración del día y la noche. Estas claves periódicas ambientales generan señales endógenas que anticipan la esperada variación y facilitan la velocidad y eficiencia de la adaptación. Constituye otro tipo de homeostasis, la «homeostasis predictiva». Demos un ejemplo: todos los días, unas horas antes del despertar, nuestro sistema cardiovascular comienza a prepararse para el importante cambio de posición corporal que acaecerá horas después. Así, cambia la regulación vascular, aunque no se haya desencadenado ningún estímulo que justifique esta respuesta (3).

En lugar de relacionarse a factores externos, el ritmo sueño/vigilia está regulado por un marcapasos interno, o «reloj biológico». La existencia de dicho reloj

biológico se demuestra en situaciones de aislamiento. En ausencia de señales temporales ambientales (un reloj, ruidos, televisión, etc.), el ritmo sueño/vigilia aún persiste, con una distribución de aproximadamente 2/3 del día en vigilia y 1/3 de sueño. La principal diferencia es que, en aislamiento, el ritmo ya no es exactamente de 24 h, sino que pasa a ser cercano a unas 25 h. Se trata de un ritmo circadiano (fig. 7-1).



Hora del día (hora reloj u hora circadiana)
FIGURA 7-1 Un hámster en oscuridad permanente seguirá manifestando su actividad en su noche biológica (*barras horizontales*) con un ritmo cercano a las 24 h, pero no exactas.

Está hoy establecido que los mecanismos del reloj son genómicos y, en los últimos años, ha habido un gran progreso en la elucidación de las bases moleculares del reloj circadiano. Existen ritmos circadianos en la expresión de genes en todo el reino animal y vegetal y en cada nivel de organización. Como hay una homología notable entre los genes involucrados desde *Drosophila* hasta los seres humanos, puede decirse que estos genes hablan un «idioma común», tan común como el del código genético (fig. 7-2).

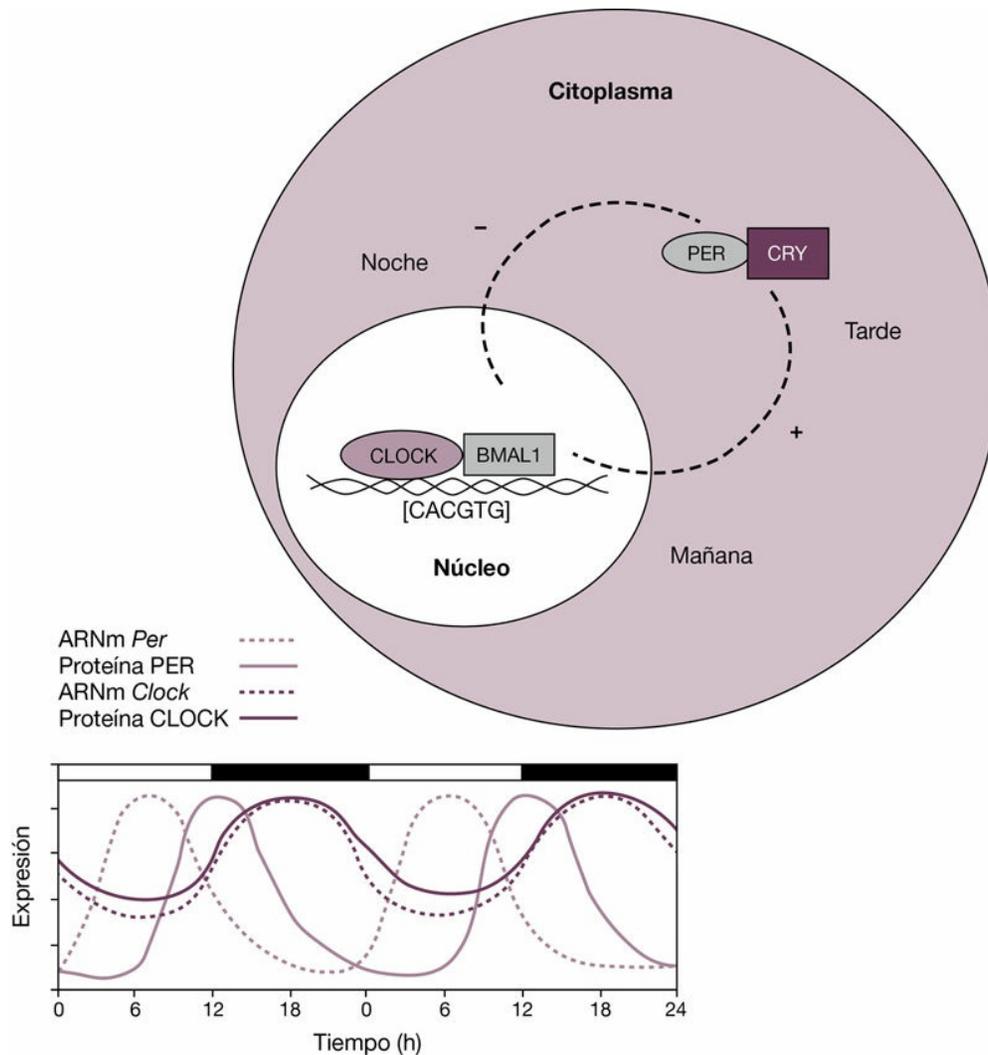


FIGURA 7-2 Modelo simplificado de los mecanismos intracelulares circadianos. El proceso comienza cuando las proteínas CLOCK y BMAL1 se dimerizan y desencadenan la transcripción de los genes *Per* (*Per1*, *Per2* y *Per3*) y *Cry* (*Cry1* y *Cry2*). *Per* y *Cry* se translocan al citoplasma y se traducen en sus respectivas proteínas, que aumentan a lo largo del día. Cuando las proteínas PER y CRY alcanzan un cierto nivel, forman heterodímeros que entran en el núcleo y regulan negativamente la transcripción mediada por CLOCK:BMAL1 de sus propios genes. Este proceso dura aproximadamente 24 h.

En los organismos pluricelulares, la expresión genómica circadiana individual de cada célula requiere ser sincronizada por una estructura jerárquicamente superior a fin de dar origen a los distintos ritmos circadianos. En los mamíferos existe evidencia de que una región del hipotálamo anterior, los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), constituye el marcapasos central para los ritmos circadianos. Estos núcleos, que contienen unos pocos miles de neuronas en el hombre, tienen la propiedad de generar ritmos de 24 h aun aislados del resto del cerebro. La integridad de estos núcleos es necesaria para la generación y mantenimiento de los ritmos de 24 h, así como para su sincronización por los ciclos de luz/oscuridad (fig. 7-3) (3).

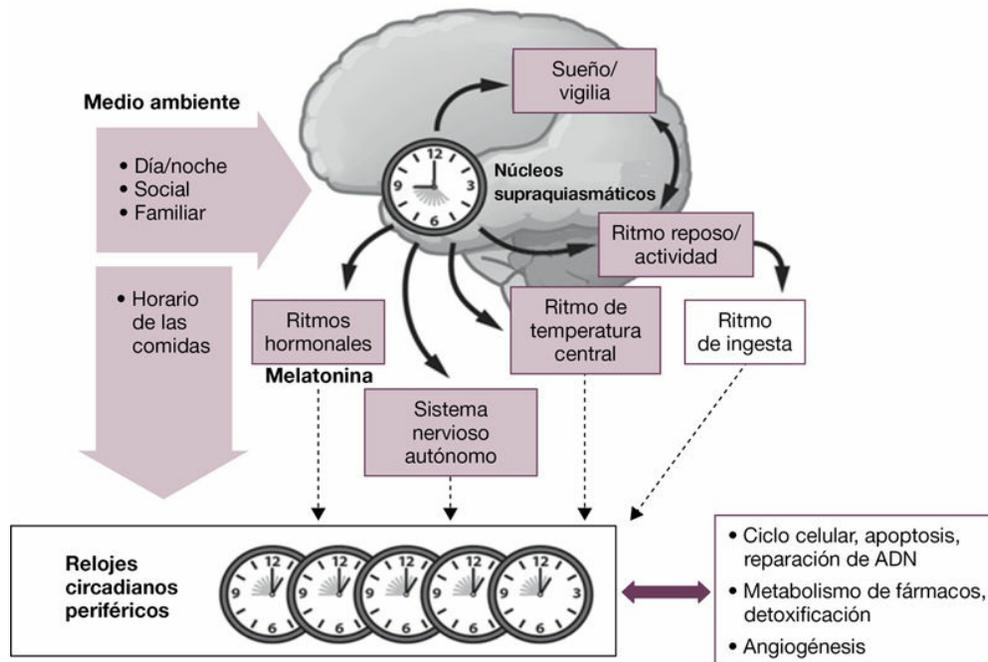


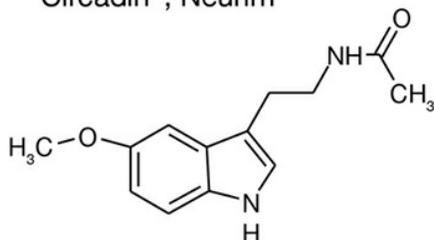
FIGURA 7-3 Representación esquemática del aparato circadiano. Se compone de un marcapasos hipotalámico, los núcleos supraquiasmáticos, el control de los dos grandes sistemas de comunicación del organismo (autónomo y endocrino) y relojes moleculares en las células de todos los tejidos periféricos. Los relojes moleculares controlan rítmicamente el metabolismo celular, como el ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN, la angiogénesis y el metabolismo de los fármacos, durante un período de 24 h. La principal señal de tiempo es proporcionada por los ciclos de luz/oscuridad y, secundariamente, por otros factores ambientales.

Es decir, que si bien las conductas complejas, como el sueño, la vigilia o la alimentación, involucran una gran cantidad de áreas cerebrales que funcionan en red, en el caso de los ritmos circadianos la región cerebral participante es única y de volumen insignificante. Remedando a las oligarquías humanas, puede decirse que las «oligarquías neuronales» de los NSQ controlan las oscilaciones genómicas de trillones de células del organismo, monopolizando tanto la información relevante originada en el medio ambiente (la recibida a través del haz retinohipotalámico) como los medios de comunicación (los sistemas endocrino y nervioso autónomo [SNA]).

En los mecanismos endocrinos juega un papel preponderante la melatonina, producto de la glándula pineal, que desempeña la función de «código químico de la noche» y que es el prototipo de un nuevo tipo de fármacos con acción sobre el aparato circadiano: los cronobióticos. Existen en el mercado análogos de la melatonina con esta actividad (ramelteón, tasimelteón, agomelatina), y una forma de liberación lenta de la melatonina ha sido aprobada para su uso en Europa por la European Medicines Agency (EMA) (fig. 7-4).

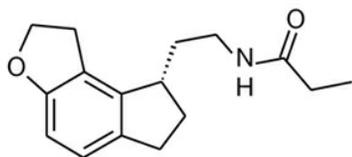
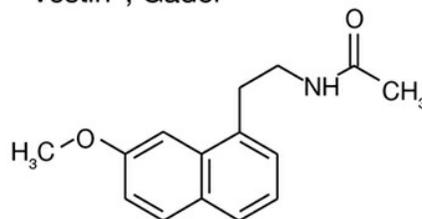
Melatonina

Melato^l®, Elisium
Circadin[®], Neurim



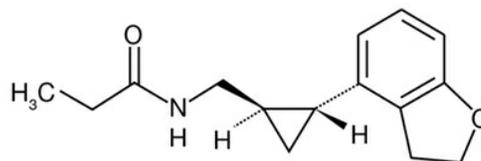
Agomelatina

Valdoxan[®], Servier
Vestin[®], Gador



Ramelteón

Rozerem[®], Takeda



Tasimelteón

Hetlioz[®], Vanda

FIGURA 7-4 La melatonina es el prototipo de los cronobióticos (fármacos que actúan sobre el reloj circadiano modificando su fase o amplitud de oscilación y, por lo tanto, la fase y oscilación del ritmo sueño/vigilia). En el año 2007 la European Medicines Agency (EMA) aprobó la melatonina como monoterapia para el tratamiento del insomnio en las personas de edad avanzada. En Argentina, además de la existencia de melatonina como fármaco aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 1995, se introdujo en 2009 un análogo de la melatonina, la agomelatina, para los trastornos cronobiológicos de la depresión. En EE. UU., la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2005 el ramelteón y en 2013 el tasimelteón como agonistas MT₁/MT₂ de la melatonina.

Expoliar el sueño no es gratuito

Se distinguen cuatro estadios del sueño en función del tipo de actividad cerebral que presenta el electroencefalograma (EEG) (fig. 7-5). Los estadios del N1 al N3 corresponden al progresivo enlentecimiento de las ondas cerebrales. El cuarto estadio (R), llamado «sueño paradójico» o sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM), corresponde a un EEG desincronizado, semejante, aunque no idéntico, al de la vigilia.

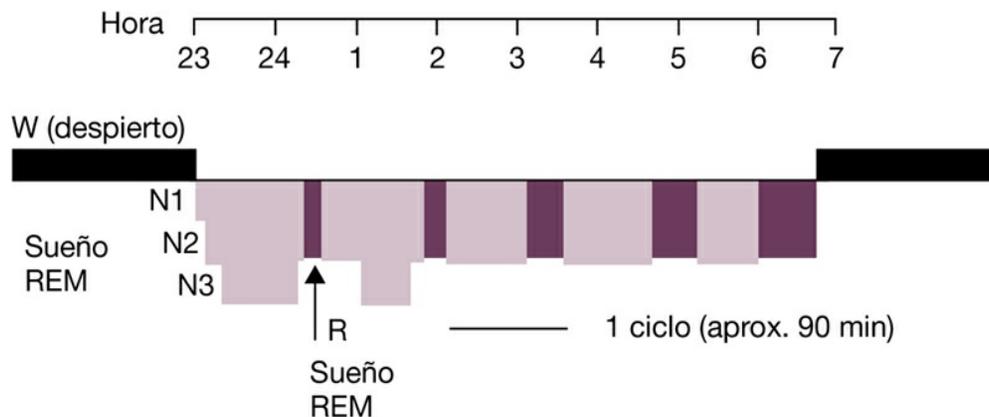


FIGURA 7-5 En vigilia con la mente en blanco y los ojos cerrados el EEG es de ritmo α (8-13 Hz) (W). En el sueño se distinguen cuatro estadios en función del tipo de actividad cerebral que presenta el EEG. Los estadios del N1 al N3 corresponden al progresivo enlentecimiento de las ondas cerebrales, desde el ritmo α hasta el ritmo δ (< 3,5 Hz). Un cuarto estadio, llamado R, corresponde al sueño REM (*rapid eye movements*, movimientos oculares rápidos) y presenta un ritmo α semejante al de W. El registro polisomnográfico normal en el ser humano indica un enlentecimiento de las ondas cerebrales (estadios del N1 al N3) en función de la progresión del sueño, alcanzándose el sueño δ en unos 30-45 min. Se produce a continuación la aceleración del ritmo EEG, pasándose del estadio N3 al N1 en unos 30-45 min. En este momento se presenta de forma abrupta un estadio R, que dura unos 10-15 min, para posteriormente iniciarse un nuevo ciclo de enlentecimiento y la subsiguiente aceleración de las ondas cerebrales. Se producen entre cuatro y seis períodos de sueño REM por noche, pero solo se detecta ritmo δ (estadio N3) durante el primer tercio de la noche. Los períodos inter-REM presentan ritmos EEG de frecuencia cada vez mayor, y no pasan del estadio N2 en las horas finales del sueño.

El sueño REM se acompaña de pérdida profunda del tono muscular (afortunadamente con pocas excepciones como el diafragma, el principal músculo respiratorio, por lo que nuestra respiración no se interrumpe). Coexiste con aumento de la variabilidad de la PA y de la FC, y con la tendencia a la pérdida del control de la temperatura corporal. Los mecanismos más complejos de control cardiocirculatorio, respiratorio y térmico dejan transitoriamente de funcionar durante el sueño REM, persistiendo solo los reflejos autonómicos básicos de la médula espinal (3). Es obvio que el sueño REM entraña una situación de peligro,

y la frecuencia de accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio (IM) y otros episodios agudos es mayor en la última parte de la noche de prevalencia del sueño REM.

El registro polisomnográfico (PSG) normal en el hombre indica un enlentecimiento de las ondas cerebrales (estadios del N1 al N3) en función de la progresión del sueño, alcanzándose el sueño lento profundo en unos 30-45 min (v. [fig. 7-5](#)). Se produce a continuación la aceleración del ritmo EEG, pasándose del estadio N3 al N1 en unos 30-45 min. En este momento se presenta en forma abrupta un estadio de sueño REM, que dura unos 10-15 min, para posteriormente iniciarse un nuevo ciclo de enlentecimiento y la subsiguiente aceleración de las ondas cerebrales. Se producen entre cuatro y seis períodos de sueño REM por noche, cuyo tiempo se incrementa en cada episodio, pero solo se detecta ritmo δ (estadio N3) durante el primer tercio de la noche. Los períodos inter-REM presentan ritmos EEG de frecuencia cada vez mayor, no observándose estadio N3 en las horas finales del sueño.

En promedio, los registros PSG normales de un adulto joven comprenden un 25% de sueño REM y un 75% de sueño no REM (sueño lento) (50% en estadios N1 y N2 y 25% en estadio N3). Por registros de vídeo se detecta un cambio de postura corporal de importancia cada 20 min, aproximadamente, correspondiendo todos ellos al período de sueño lento (en el sueño REM hay parálisis motora).

Tres mecanismos han sido identificados como responsables del fenómeno del sueño (4) ([fig. 7-6](#)):

- Un proceso llamado S (por sueño), determinado por la historia previa de sueño y vigilia del individuo. El proceso S se manifiesta por la propensión al sueño aumentada observable luego de una privación de sueño. Es como la acumulación de una deuda, semejante al mecanismo de un reloj de arena.
- Un proceso llamado C (por circadiano), controlado por el reloj biológico endógeno e independiente de la historia previa de sueño y vigilia. El proceso C comprende la tendencia del sueño a iniciarse en la fase de caída de la temperatura corporal (primera parte de la noche) y la terminación del sueño durante la fase de incremento de la temperatura (segunda parte de la noche). Es debido a este proceso C que, luego de una noche despiertos, tenemos más sueño hacia las 4:00-5:00 de la mañana que unas 2 o 3 h después (a pesar de haberse acumulado más deuda de sueño por el proceso S). El sueño es así semejante a una deuda bancaria: si queremos pagarla cuando la «ventanilla del banco» (proceso C) está cerrada no lo podremos hacer y deberemos esperar a que el banco abra. Esto es lo que le ocurre al trabajador nocturno que luego de una noche en vela quiere dormir en la mañana al volver a su hogar. Es sabido que deberá esperar un momento más adecuado (p. ej., el de la siesta luego del

mediodía) para que el sueño sea reparador.

- Un componente de periodicidad de 90-120 min (ultradiano), perceptible tanto dentro del sueño (alternancia del sueño REM y lento con esta periodicidad) como en la vigilia (periodicidad de unos 90-120 min en máximos y mínimos de atención y vigilia). Sabemos por experiencia que no puede mantenerse la atención en una tarea (p. ej., escuchar una clase) más de 60-90 min.

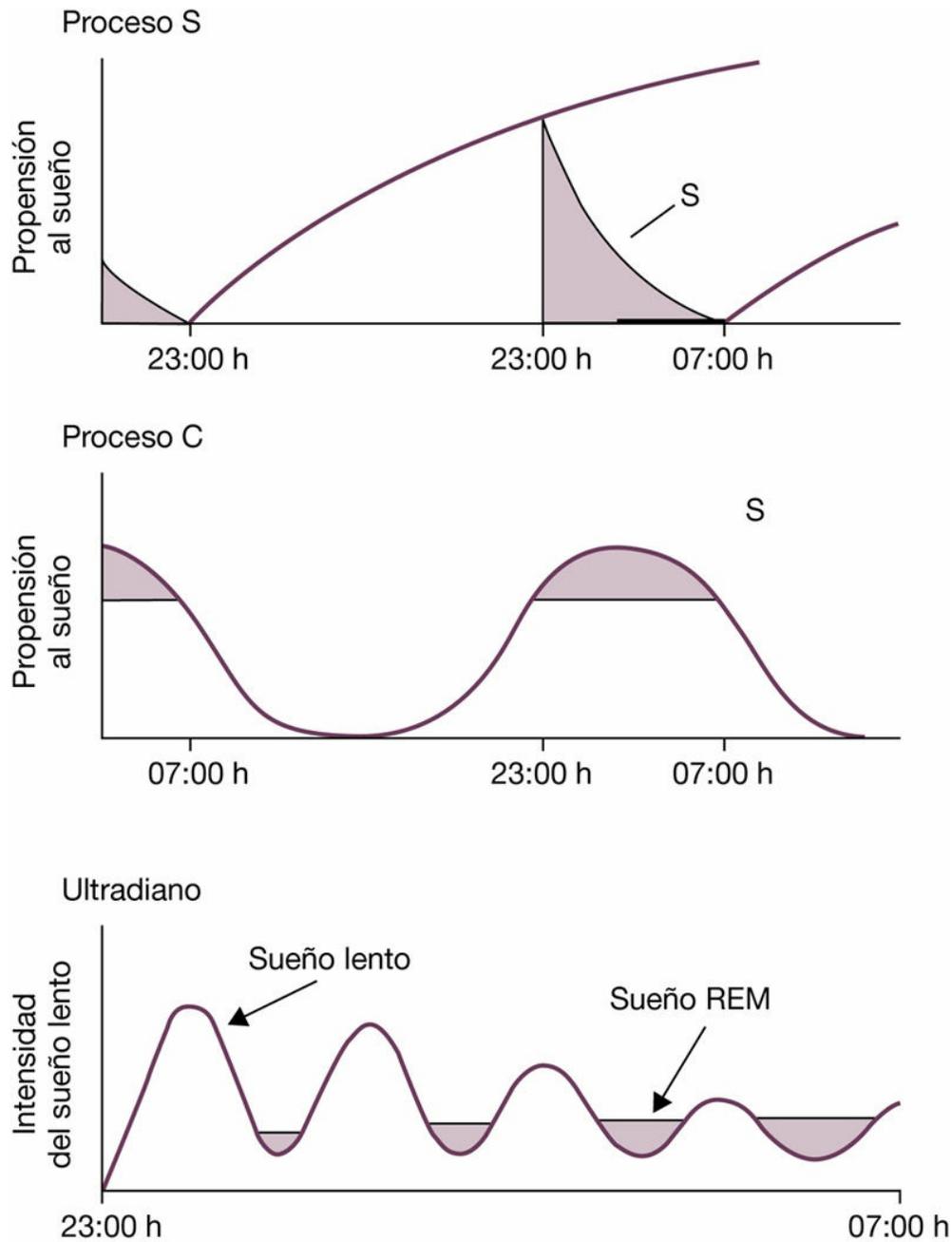


FIGURA 7-6 Los tres mecanismos identificados como responsables del fenómeno del sueño.

La melatonina juega un papel fundamental en el desencadenamiento del proceso del sueño y es la señal fisiológica que «abre las puertas del sueño» (fig. 7-7).

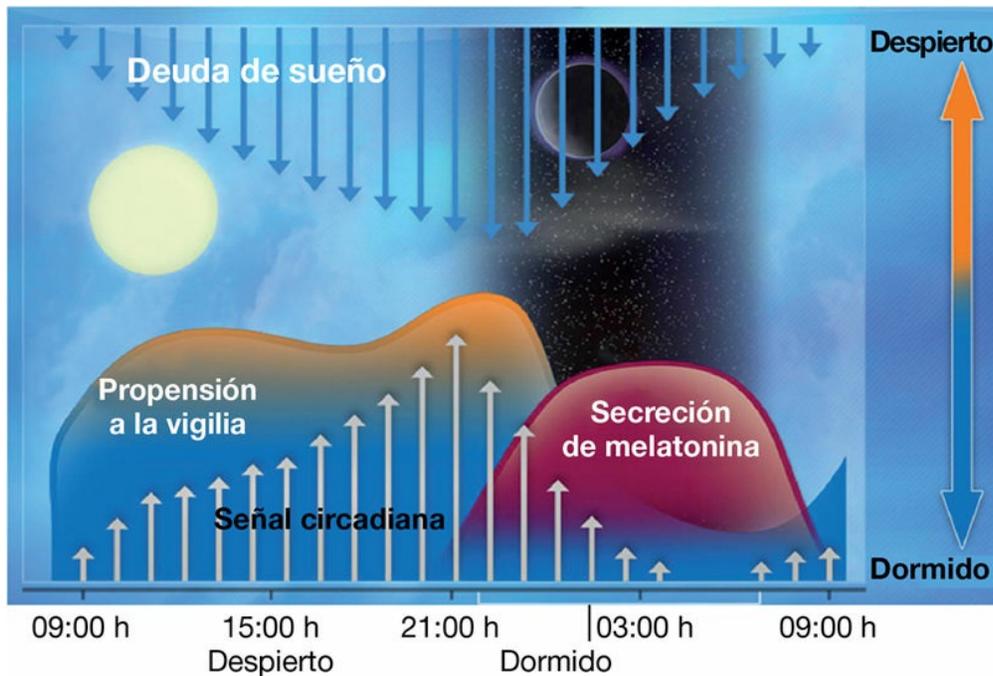


FIGURA 7-7 En la regulación del ritmo de 24 h de sueño/vigilia existen dos mecanismos contrapuestos principales: a) un proceso determinado por la historia previa de sueño y vigilia del individuo, y b) un proceso controlado por el reloj biológico central ubicado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo; estos núcleos comandan los mecanismos promotores de la vigilia. A medida que avanza el día, la deuda de sueño aumenta y conduce a una mayor propensión a dormir. El cambio brusco en propensión al sueño hacia el final de la tarde se ha denominado «apertura de las puertas del sueño» y coincide con la secreción de la hormona pineal melatonina. La melatonina comienza a liberarse hacia las 18:00-19:00 h y actúa por medio de receptores MT_1 sobre los NSQ reduciendo su actividad. A medida que el cuerpo se recupera durante el sueño, se alivia la presión homeostática de la deuda de sueño.

La actividad del circuito talamocortical determina los tres estadios funcionales (vigilia, sueño lento y sueño REM) en que podemos encontrar a la actividad cerebral. Cada uno de estos estadios está caracterizado por el nivel de «compuerta» talámica que deja pasar o no la información sensorial ascendente. La vigilia y el sueño REM se caracterizan por una «compuerta abierta» que deja entrar información sensorial (exteroceptiva en la vigilia, interoceptiva en el sueño REM). En el sueño lento, la compuerta está cerrada y existe mínima entrada de información a la corteza cerebral.

Un error común es identificar el sueño como un fenómeno exclusivo del sistema nervioso central. En realidad, se trata de un programa fisiológico completo, diferente de la vigilia y que comprende dos estados fisiológicos muy distintos de órganos y sistemas (sueño lento o no REM, y sueño REM). Es como si viviéramos en tres cuerpos diferentes (vigilia, sueño lento y sueño REM) que deben necesariamente sucederse en forma armónica para asegurar el estado de salud (5) (fig. 7-8).

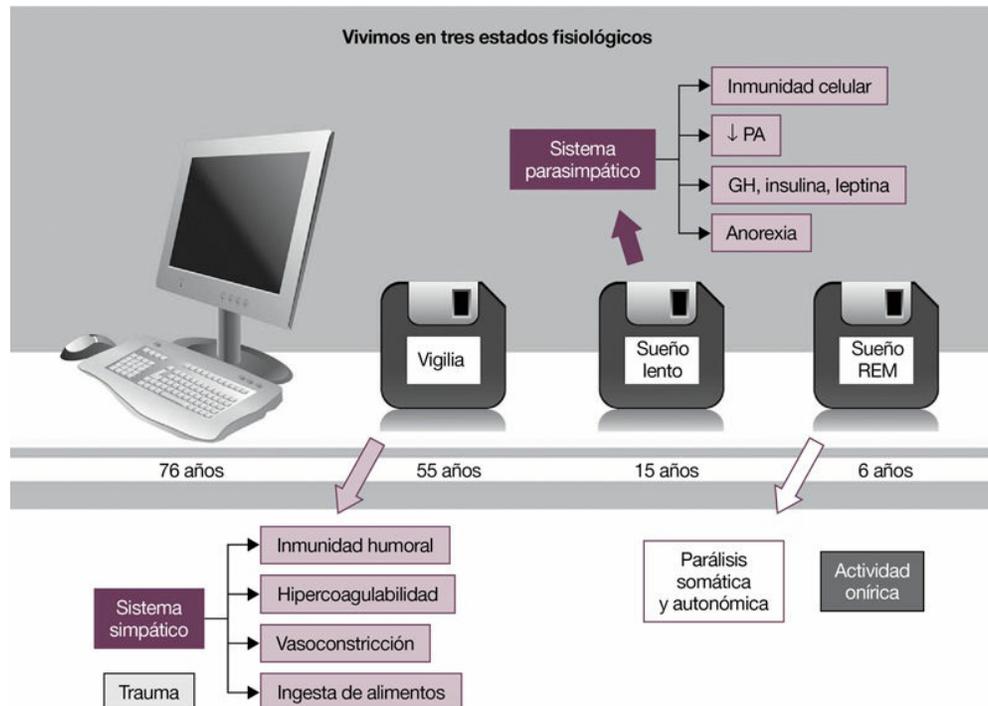


FIGURA 7-8 Las tres configuraciones corporales en que transcurre nuestra vida. GH, hormona del crecimiento; PA, presión arterial.

Estimativamente, un hombre de 76 años (posible expectativa de vida en nuestra sociedad actual) que duerme unas 8 h diarias ha vivido 50 años en el estado fisiológico de vigilia, 20 años en sueño lento y 6 años en sueño REM. Sin embargo, debe notarse que, habiéndose reducido las horas de sueño en un 25% en los últimos 40 años (6, 7), el cálculo antedicho cambia ahora a una distribución de 56 años de vigilia, 15 años de sueño lento y 5 años de sueño REM. Vivimos así en una sociedad privada de sueño, donde la configuración catabólica simpático-tónica de la vigilia se ha vuelto predominante a expensas de la configuración anabólica parasimpático-tónica del sueño lento. Esto tiene consecuencias evidentes para la salud, como son la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes, así como las enfermedades neurodegenerativas (8, 9).

Dentro del programa fisiológico del sueño y la vigilia, la actividad del sistema cardiovascular presenta patentes características que los definen (10). Analizaremos a continuación este aspecto fundamental de la relación entre el sueño y el sistema cardiovascular.

Función cardiovascular bajo el control de procesos homeostáticos reactivos y predictivos

Como hemos dicho, la homeostasis reactiva estudia el conjunto de reacciones que se ponen en marcha ante las modificaciones de variables fisiológicas necesarias para la vida. Los distintos mecanismos de contrarregulación hormonal son un ejemplo (3).

Por su parte, la homeostasis predictiva comprende los mecanismos anticipatorios que preceden a un fenómeno ambiental predecible temporalmente y que facilitan una mejor adaptación fisiológica ante él. Es de extrema utilidad para la supervivencia como especie el poseer un sistema de control de tiempo integrado en el propio organismo, que permita la predicción temporal, sin tener que depender de la lectura de señales externas. El reloj circadiano es ideal para cumplir con esta función: podríamos tener una idea suficientemente precisa de la hora del día solo con analizar nuestra estructura biológica periódica y sin consultar nuestro reloj de pulsera. Es decir, se han creado un «día» y una «noche» dentro del organismo que permiten optimizar nuestra adaptación (1).

En el año 2001 se describió por primera vez la expresión de los genes del reloj circadiano en el corazón y la aorta del ratón, y estos genes son detectables también en corazones humanos (11). Aproximadamente el 4-6% de los genes de proteínas cardíacas mostraron ritmos circadianos en la transcripción (12). Experimentos *ex vivo* demuestran que variadas funciones del corazón y la aorta de ratón son dependientes de la hora en que se recogen los tejidos (13).

En cardiomiocitos de rata, la presencia del 2,5% de suero de ternera fetal en el medio de cultivo es suficiente para mantener la expresión rítmica de los genes circadianos *Bmal1*, *Rev-erba* y *Per2*, y de varios genes metabólicos controlados por el reloj (14). Estos genes también se expresan en células endoteliales y células musculares lisas vasculares cultivadas (15).

En modelos murinos de *knock-out* de genes circadianos se ha observado que la supresión de *Bmal1* en cardiomiocitos resulta en un electrocardiograma anormal con RR e intervalos QRS prolongados (16). Los corazones de los ratones *knockout Bmal1* fueron más susceptibles a la arritmia. Otros estudios han revelado que la eliminación de *Bmal1* en células endoteliales (17) o células del músculo liso vascular (18) altera la variación diurna de la PA. Estos hallazgos son consistentes con la presencia y la importancia de los genes circadianos en el sistema cardiovascular.

La alteración de los ciclos día/noche normales, como el *jet lag* o el trabajo en turnos, conduce a la desincronización entre los relojes centrales y periféricos y a la desregulación de los genes del reloj. Por ejemplo, utilizando un modelo de ratón de hipertrofia cardíaca inducida se ha encontrado que la exposición a ciclos de 10 h

de luz/10 h de oscuridad afecta adversamente a la estructura y la función cardíacas, y esto se refleja en la expresión alterada de genes del reloj y de genes de remodelación cardíaca (19). Así, la restauración de un ritmo diurno normal podría rescatar de estos cambios, lo que sugiere que el mantenimiento de un ritmo normal es crucial para la salud cardiovascular.

Presión arterial y frecuencia cardíaca durante el sueño

La PA disminuye durante el sueño lento y se torna variable en sueño REM. En este período ocurren incrementos transitorios de hasta 40 mmHg que coinciden con los eventos fásicos del sueño REM, en conjunto con vasoconstricción en los músculos esqueléticos. La presión de la arteria pulmonar se mantiene estable (20).

La variación de la PA relacionada con el sueño puede describirse por una función de onda cuadrada con cambios en el inicio y fin del sueño y valores relativamente constantes durante el curso del sueño. Esta caída de la PA durante el sueño es trascendente para la salud cardiovascular (*cardiovascular holiday*).

Los valores de presión sistólica caen 15 mmHg o más y están fuertemente influidos por el proceso S. Se da al comienzo del sueño una caída inicial de PA por cambio postural y oscuridad (~ 7 mmHg), un período de inestabilidad cuando el sueño es inestable (estadio N1 del sueño) y una caída abrupta una vez que se logra sueño estable (estadios N2-N3 del sueño) (~ 7 mmHg). Dentro de cada fase de sueño la PA es constante, en el sueño no REM los valores son menores que en la vigilia y en el sueño REM se asemejan a la vigilia relajada. Como hemos dicho, hay aumentos transitorios en asociación con eventos fásicos del REM, pero la mayor perturbación de la PA durante el sueño está en los despertares.

La PA en el final del sueño muestra un aumento en gran medida debido a los cambios posturales. La magnitud de los cambios es mayor si el despertar es en estadio N2 del sueño en comparación con el estadio REM (20).

En el caso de la FC, la aproximación más cercana es a un patrón sinusoidal compatible con la influencia del proceso C (circadiano). El punto más bajo de la oscilación se produce hacia la mitad del ciclo de sueño. Como para la PA, en el comienzo del sueño se da una caída de la FC con dos componentes: 1) preparación para el sueño, y 2) cuando el sueño se hace estable. Existe una estrecha relación entre FC y producción metabólica de calor como consecuencia de su dependencia circadiana. La FC es mayor durante la fase REM, con taquicardia transitoria en relación con los acontecimientos fásicos del REM.

Los despertares breves son una característica del sueño normal. Se dan con alta frecuencia (más de 15-20 por noche) y son una situación normal en la que se observa un aumento de la FC (≥ 8 latidos/min) y de la PA (< 15 mmHg) y vasoconstricción periférica. Los despertares ocurren tanto en el sueño no REM como en el sueño REM.

Existen dos componentes en los despertares. El primer componente es un pico de FC y de PA que ocurre dentro de los 3 a 6 s del evento, de tipo transitorio. El segundo componente es dependiente de la vigilia previa. La mayoría de los despertares son breves y hay ausencia de este segundo componente (20).

Para muchos individuos normales, la respuesta de activación cardiovascular se produce a un nivel de excitación por debajo de la aparición de cambios α en el EEG (despertar cortical). En situaciones como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), la respuesta de activación cardiovascular se produce con cambios α del EEG, es decir, con despertares objetivables.

Existen grandes diferencias individuales en la respuesta cardiovascular a los despertares, y la variabilidad interindividual de la respuesta de la PA sistólica en un despertar puede alcanzar unos 15 mmHg. Los individuos sanos con grandes respuestas de activación cardiovascular están en mayor riesgo de ECV ante los despertares frecuentes.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca en el estudio de la regulación circadiana de la función autonómica cardíaca

Como se trata *in extenso* en el [capítulo 8](#), la actividad autonómica cardíaca puede ser estudiada en forma no invasiva por períodos relativamente largos a través de un registro electrocardiográfico y el análisis posterior de las variaciones en la duración de los intervalos RR ([fig. 7-9](#)), conocido como análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Baste acá recordar algunos indicadores que serán mencionados en el presente capítulo.

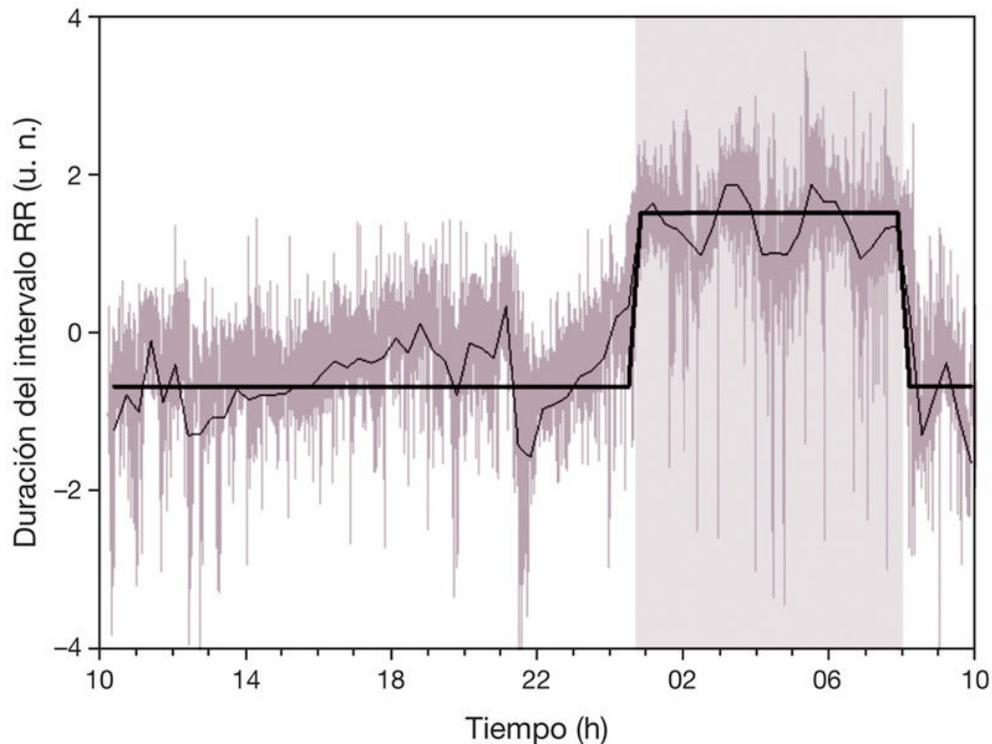


FIGURA 7-9 Duración de los intervalos RR en unidades normalizadas (u. n.) en función del tiempo. La *franja sombreada* denota el período nocturno; la *línea fina clara* está formada por la unión de todos los intervalos RR; la *línea fina oscura*, por promedios de 20 min, realizados para una mejor visualización de los cambios circadianos. La *línea gruesa* corresponde a la mejor «onda cuadrada», que explica la variabilidad de los datos; obsérvese que refleja con mucha exactitud el período nocturno, en el que aumenta la duración de los intervalos RR. (Tomado de Vigo DE, Ogrinz B, Wan L, Bersenev E, Tuerlinckx F, Van Den Bergh O, Aubert AE. Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105 day simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med* 2012;83(2):125-30.)

En el dominio del tiempo, el desvío estándar de los intervalos RR (SDNN) es un indicador de la variabilidad global, mientras que la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR (RMSSD) es un indicador de la variabilidad de corto plazo o de alta frecuencia, descrita en el párrafo siguiente.

En el dominio de la frecuencia encontramos indicadores que reflejan la amplitud de las variaciones en distintas bandas de frecuencia. Las variaciones de alta frecuencia (HF) se atribuyen a reflejos respiratorios y sus indicadores reflejan la actividad parasimpática (fig. 7-10). Las variaciones de baja frecuencia (LF) se atribuyen al barorreflejo y sus indicadores reflejan influencias simpáticas y parasimpáticas. Las variaciones de muy baja frecuencia (VLF) presentan un origen aún no plenamente establecido y se cree que reflejan la actividad parasimpática. El componente de variación de ultra baja frecuencia (ULF) refleja las variaciones circadianas de la FC (21).

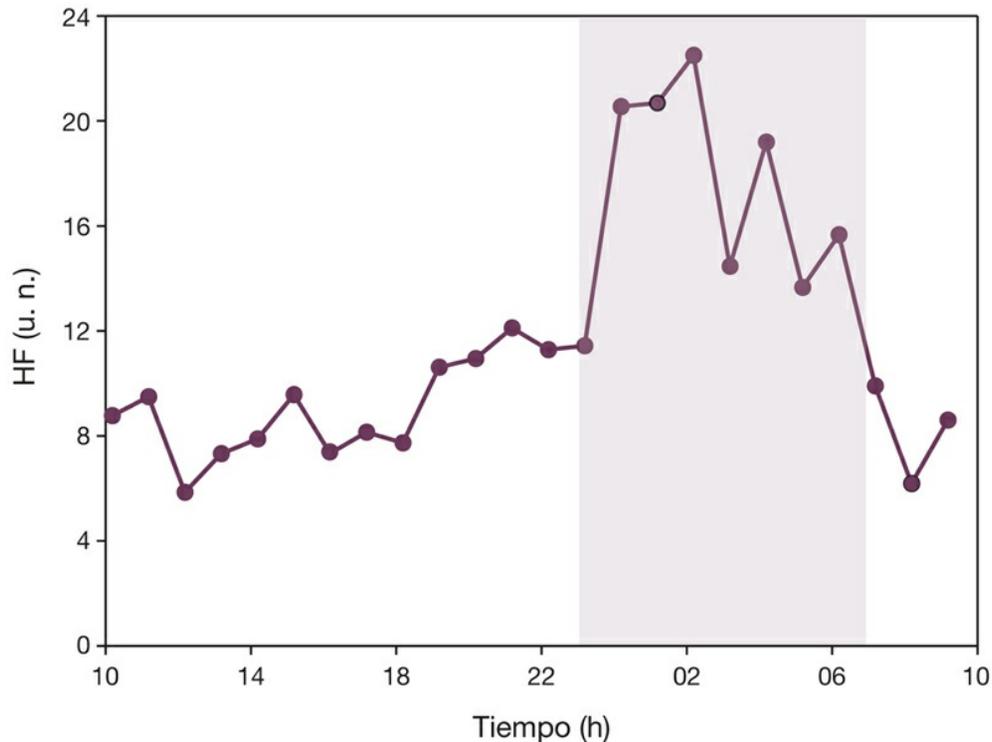


FIGURA 7-10 Variaciones circadianas del componente de alta frecuencia (HF) de la variabilidad de la frecuencia cardíaca expresado en unidades normalizadas (u. n.). Los valores altos durante el período nocturno (*franja sombreada*) denotan el aumento de la actividad parasimpática propio del sueño.

Un párrafo aparte merecen los indicadores no lineales de VFC. Estos permiten cuantificar diversos aspectos relacionados con la complejidad del sistema de regulación autonómica, dado por los múltiples sistemas y subsistemas que lo conforman, incluyendo la influencia regulatoria de la red autonómica central. Describiremos algunos de los más utilizados, en tanto serán mencionados más adelante en el presente capítulo.

Los indicadores relacionados con el concepto estadístico de entropía (ApEn, SampEn, FuzzyEn) cuantifican la probabilidad de que distintos patrones de duración de intervalos RR se repitan a lo largo del tiempo. Es una medida del grado de «desorden» de la señal (en una señal más desordenada la posibilidad de que ciertos patrones se repitan es baja, resultando la entropía alta) y se asocia con la actividad parasimpática (la prevalencia parasimpática determina señales más desordenadas).

Los indicadores relacionados con el concepto de fractalidad (exponentes de correlación fractal α_1 y α_2) cuantifican el grado de correlación de los intervalos RR en distintas escalas temporales. La menor correlación fractal se asocia también con situaciones de predominio parasimpático (22).

El análisis circadiano de la regulación autonómica cardíaca puede abordarse realizando estudios comparativos de los indicadores de VFC entre la vigilia y las distintas etapas del sueño, o bien analizando la variación rítmica a lo largo del día

de dichos indicadores. El primer enfoque requiere la determinación de los períodos de sueño y vigilia a partir de algún método preestablecido como PSG, actigrafía, diario de sueño o la misma señal de VFC. Luego se deben determinar los parámetros de VFC en ventanas de tiempo de duración preestablecida, eligiéndose ventanas representativas de las etapas del ciclo sueño/vigilia de interés, ya sea en forma individual o promediada (23, 24). Cabe destacar que, de los métodos mencionados, solo la PSG permite la determinación fehaciente de las etapas de sueño (v. fig. 7-5). Los otros métodos son de utilidad para la identificación global del período de sueño y vigilia, de interés en estudios de campo donde la PSG es impracticable. Al igual que en el caso anterior, el segundo enfoque requiere la determinación de los parámetros de VFC en ventanas de tiempo a lo largo del día (p. ej., 24 determinaciones de 60 min de duración). Luego se obtienen indicadores que permiten describir el ritmo circadiano del parámetro de VFC en cuestión.

Uno de los métodos más utilizados consiste en el análisis de cosinor, en el que se ajusta una onda sinusoidal a los datos y se obtienen parámetros que describen el ritmo. Estos son el mesor (valor medio del parámetro estimado sobre la curva ajustada), la amplitud (diferencia entre el valor máximo de la variable ajustada y el mesor), la acrofase (tiempo transcurrido entre un punto horario de referencia y el momento en que la variable ajustada alcanza su valor máximo) y la fortaleza del ritmo (porcentaje de la varianza explicado por el modelo) (25, 26).

Durante la *vigilia*, distintos arcos reflejos (incluidos el barorreflejo, la arritmia sinusal respiratoria y el quimiorreflejo), que abarcan centros medulares y centrales así como de la red autonómica central, como la corteza cingulada medial, la ínsula y la amígdala, contribuyen a la actividad cardíaca y provocan un aumento de la FC y de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática (27). A su vez, en esta etapa, los cambios en la VFC se asocian al nivel de diversas funciones superiores, incluidas la alerta y la toma de decisiones (28), o las predicen, lo que sugiere un posible papel de la actividad autonómica en estos procesos.

Durante el *sueño* la disminución de la actividad cerebral en ciertas áreas corticales (corteza prefrontal, corteza cingulada anterior y precúneo) y subcorticales (tronco cerebral, tálamo, ganglios basales y prosencéfalo basal) determinaría una predominancia de la contribución de los arcos reflejos sobre la actividad autonómica central, llevando a una disminución de la FC, con predominio parasimpático y disminución de la modulación simpática (27). En este sentido, se ha demostrado que el grado de conectividad en red y la fortaleza de las interacciones fisiológicas entre distintos sistemas centrales y periféricos es mínima durante el sueño no REM (29).

Los estudios de VFC lineal durante esta etapa del sueño han revelado que se produce un descenso del componente de LF y un aumento del componente de HF en relación con la vigilia, concordantes con la prevalencia parasimpática característica (30-33). El componente de HF se asocia fuertemente con los cambios

en la banda δ del EEG, precediéndolos en unos 12 min (34). En cuanto a los componentes no lineales de la VFC, el sueño lento se caracteriza como una etapa con mayor grado de variabilidad no lineal en relación con la vigilia, manifestada por una menor correlación fractal (31) y un mayor grado de entropía (23). Estos hallazgos son compatibles con la prevalencia parasimpática propia de esta etapa y se pueden interpretar como asociados a la disminución de las influencias centrales no reflejas (31).

Otra interpretación está dada por el hecho de que el sueño no REM se caracteriza por ser un estado en el que predomina la activación parasimpática y en el que se observa la menor tasa metabólica del organismo a lo largo del día, con disminución de la temperatura, de la FC y de la frecuencia respiratoria. En términos de la dinámica de sistemas, este es el menor nivel que presentan los valores de dichas variables, al cual tienden de forma espontánea. Además, los distintos procesos autonómicos presentan umbrales altos por los cuales pueden desplazarse de su estado de estabilidad, por lo que podemos considerar a esta etapa como localmente estable. Aquí, el comportamiento de las distintas variables responde principalmente al procesamiento de la información propioceptiva e interoceptiva, por lo que el nodo sinusal responde a las influencias centrales y reflejas sin necesidad de mantener una salida hemodinámica adecuada a los requerimientos del medio externo (35, 36). En esta etapa, el aumento observado en la intensidad de las fluctuaciones no lineales permite que el sistema se adapte rápidamente a un nivel de gasto energético superior, como el de la vigilia en reposo. Según este modelo, las fluctuaciones no lineales asociadas a la prevalencia del sistema nervioso parasimpático actuarían como un «ruido de fondo» que se atenuaría a medida que prevalece el sistema nervioso simpático. Estas fluctuaciones no lineales permitirían que el SNA se adapte rápidamente de estados de bajo gasto energético, en los que predomina el tono parasimpático, a estados de mayor gasto energético, en los que predomina el tono simpático (23, 37).

Al estudiar en profundidad el componente VLF de la VFC, han surgido mecanismos fisiológicos adicionales que pueden influir en la regulación autonómica cardíaca de esta etapa. Se observó que la dinámica de este componente no es estacionaria y puede estar relacionada con la aparición de múltiples picos en el espectro de potencias calculado por la transformada de Fourier. Se descartó como posible origen de estas oscilaciones la actividad muscular cíclica registrada por el electromiograma (EMG), así como las oscilaciones respiratorias que puedan inducir oscilaciones en el rango de VLF (38). Es posible que estén relacionadas con la actividad termorreguladora o con las influencias vagales que se reconocen en esta etapa (39).

Durante el *sueño REM*, la regulación autonómica cardíaca es compartida entre el control central en relación con la actividad de la amígdala y el control homeostático del sistema cardiovascular por arcos reflejos, llevando a un aumento

de la FC, con predominio simpático y disminución de la actividad parasimpática (27). En forma consistente, el grado de conectividad en red y la fortaleza de las interacciones fisiológicas entre distintos sistemas centrales y periféricos es intermedia entre el sueño lento y la vigilia (29). Esta posibilidad es apoyada por el hecho de que la estimulación térmica o eléctrica de estructuras del diencefalo durante el sueño REM no se encuentra acompañada de cambios concomitantes en las distintas funciones autonómicas, y por la observación de que la respuesta de centros medulares a cambios de presión está alterada (40).

Durante esta etapa del sueño, se observa un patrón de aumento de la variabilidad lineal, difiriendo los estudios en los valores reportados, con informes de máximos para el componente de LF y nulos para el componente de HF (30-33, 41). En esta etapa, y siempre en comparación con la vigilia, no se han reportado cambios significativos en la dinámica no lineal de la regulación autonómica cardíaca (23, 42). Las variaciones en la FC son particularmente marcadas durante la etapa fásica del sueño REM, y tienden a coincidir con los movimientos oculares y con las salvas de actividad theta en el EEG de esta etapa. En conjunto, estos hallazgos reflejarían la liberación parcial de la modulación de los centros nerviosos superiores sobre el SNA.

Además de las variaciones de la actividad autonómica cardíaca en relación con las etapas del sueño, se ha demostrado la existencia de un *ritmo circadiano endógeno* en la FC y la VFC, en ausencia de los efectos enmascaradores del sueño, la actividad general, los cambios posturales y la luz. Los resultados sugieren que el control circadiano del ritmo cardíaco no está enteramente mediado por el ciclo sueño/vigilia y que las modulaciones autonómicas son influenciadas por el sistema circadiano. Mientras que la FC tiene un pico durante la vigilia tardía, todas las medidas de VFC alcanzan valores máximos en la última parte del período de sueño. La actividad parasimpática fue máxima alrededor de las 05:00 h, según los indicadores de HF (05:00 h) y RMSSD (05:16 h). De forma similar, los valores máximos en la VFC global se alcanzaron alrededor de las 06:30 h, según los indicadores de LF (06:15 h) y SDNN (06:59 h).

Regulación circadiana de la función autonómica cardíaca en situaciones fisiológicas

El *envejecimiento* se asocia a una disminución en la actividad de los NSQ y de la amplitud de los ritmos circadianos en general (43, 44). Así, se demostró que el patrón circadiano de regulación autonómica característico con predominancia vagal durante la noche disminuye en su amplitud con el envejecimiento década a década (45).

En relación con diferencias de *género*, algunos estudios reportan mayor actividad parasimpática en mujeres (46), mientras que otros la informan en hombres (47), atribuible a factores hormonales, hemodinámicos o de actividad

según el caso. Se ha observado que la actividad simpática es mayor durante el sueño REM en hombres que en mujeres (48), pero otros estudios no han reportado cambios atribuibles al género en el patrón circadiano de la VFC (45).

El *estrés* puede causar efectos profundos y duraderos en el sueño. La regulación circadiana de la actividad autonómica cardíaca puede ser uno de los factores que median esta relación. Se ha reportado que el estrés psicofisiológico agudo está asociado a niveles disminuidos de modulación parasimpática durante el sueño no REM y REM, disminuyendo la amplitud sueño/vigilia característica. Además, los mayores niveles de actividad simpática estuvieron asociados con peor calidad de sueño y menor actividad en las ondas δ del EEG. Como se verá más adelante, estos cambios son importantes también en relación con la presencia de estresores crónicos, asociados a mayores niveles de morbilidad y mortalidad (49).

Actividades como el ejercicio físico o la práctica de meditación tienen efectos opuestos al del estrés sobre la regulación circadiana de la actividad autonómica cardíaca. Por ejemplo, se observó que el *ejercicio físico* practicado durante la mañana aumenta la actividad parasimpática durante el sueño, evidenciado por aumentos en todos los componentes de la VFC. Es interesante mencionar que, por el contrario, el ejercicio practicado durante la noche tiene un efecto contrario, con un aumento de la actividad simpática durante el sueño, evidenciado por un aumento de la FC. Esto pone de relieve la importancia del momento del día en que se practica actividad física, que actúa como un sincronizador de nuestros ritmos biológicos (50).

En forma análoga, la práctica de *meditación* disminuye la FC, el componente LF de la VFC y la relación LF/HF en la noche siguiente a la práctica meditativa, evidenciando un cambio hacia un predominio parasimpático. Si bien los mecanismos exactos que explican estos hallazgos se desconocen, se presumen inducidos por la utilización de representaciones mentales, relajación muscular y control de la atención propioceptiva en este tipo de prácticas (51).

La exposición a *luz brillante* por la mañana aumenta la FC y la actividad simpática de reposo durante el día y la noche en sujetos despiertos (52), que no se verifica luego de la exposición a la luz vespertina (53). Por otro lado, se demostró que condiciones de luz brillante vespertina (18:00-20:00 h, 5.000 lux) disminuyen el valor del componente LF de la VFC durante el sueño lento (54). Sin embargo, el mismo grupo no pudo replicar estos resultados en un estudio posterior con exposición a luz brillante del orden de 10.000 lux a las 14:00 h (55). Finalmente, se observó que dormir en entornos iluminados de 1.000 lux se asoció a una mayor activación simpática, evidenciada por un aumento de la relación LF/HF (56). No hemos encontrado estudios que describan el efecto de la exposición a luz brillante por la mañana sobre la actividad autonómica cardíaca en las distintas fases del ritmo sueño/vigilia.

Si bien la administración de *melatonina* puede aumentar el tono vagal durante la vigilia (57), hemos encontrado un solo estudio que evaluó el efecto sobre la

regulación circadiana de la actividad autonómica cardíaca. En este trabajo se encontró que el tratamiento con melatonina avanza la fase de la FC, la HF, el SDNN y el RMSSD, lo que sugiere un cambio de fase del marcapasos central (58).

Trastornos circadianos y alteraciones de la función cardiovascular

Desincronización circadiana y patología cardiovascular

Hemos visto anteriormente que la PA y la FC aumentan de manera brusca en las primeras horas de la mañana, coincidiendo con la hora del despertar. Este aumento es gradual y suave en los jóvenes y más acentuado en las personas mayores. Esta diferencia depende de las diferentes características estructurales y funcionales de las arterias en ambos grupos de edad (son más rígidas y menos distensibles a medida que la edad avanza).

Las variaciones de la PA y la FC durante el día están relacionadas con la actividad física y mental o con factores ambientales y situaciones de estrés. Los estudios realizados en personas que cambian frecuentemente de turno de trabajo sugieren que los perfiles circadianos de PA y FC se ven afectados fundamentalmente por las condiciones ambientales y por el sistema nervioso simpático más que por ritmos circadianos endógenos. La PA y la FC se sincronizan estrechamente con los niveles de actividad y los horarios de trabajo y se ha demostrado que el cambio del perfil circadiano de la PA y la FC ocurre rápidamente, alrededor de 24 h después del cambio de turno.

En la hipertensión arterial se modifica el perfil circadiano de la PA. Así, diferentes formas de hipertensión pueden mostrar un patrón circadiano distinto entre sí y al de los sujetos normotensos. En normotensos y en hipertensos esenciales generalmente se observa una caída de la PA durante la noche, mientras que en ciertas formas de hipertensión secundaria (enfermedad de Cushing) el ritmo de la PA está abolido casi hasta en el 70% de los casos, e incluso en algunos pacientes los niveles más altos de PA se presentan durante la noche. Este aspecto tiene una gran relevancia para las consecuencias de la hipertensión, independientemente de su origen, ya que la pérdida de la caída normal de PA por la noche se acompaña de una mayor afectación orgánica en el corazón, el cerebro, los vasos y el riñón.

Uno de los hallazgos de mayor importancia clínica derivado de la monitorización ambulatoria del ECG durante 24 h consistió en la constatación de una distribución circadiana espontánea del conjunto de los episodios isquémicos. Existe un pico en su incidencia entre las 08:00 y las 10:00 h, y un segundo pico de menor magnitud entre las 16:00 y las 18:00 h. La incidencia de episodios isquémicos durante la noche es la menor durante las 24 h, en especial entre la medianoche y las 06:00 h. Estos hallazgos se explican por el balance relativo de los componentes simpático y parasimpático del SNA.

En el sueño lento predominante en la primera parte de la noche, el sistema

parasimpático protector de una sobreestimulación cardíaca prevalece. En la segunda parte de la noche se produce un alargamiento relativo de los períodos de sueño REM y una pérdida del estímulo parasimpático por superficialización del sueño lento. La prevalencia simpática del sueño REM está directamente vinculada con los accidentes cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorios de la última parte de la noche.

El ritmo circadiano de la isquemia miocárdica se correlaciona estrechamente con el de la FC, con la incidencia de angina inestable, IM, accidentes cerebrovasculares, apneas del sueño, muerte súbita de origen coronario y, en menor magnitud, las arritmias ventriculares. Todos estos procesos se presentan con elevada frecuencia en las primeras horas de la mañana, momento en que, como ya hemos mencionado, los episodios de isquemia son igualmente más frecuentes.

En la actualidad se acepta que la ruptura de una placa aterosclerótica y posterior trombosis constituye el sustrato fisiopatológico de la mayoría de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, IM transmural y no transmural y muerte súbita). Existen diversas características que parecen definir la vulnerabilidad de las placas: factores directamente relacionados con las características físicas de las placas y su composición tisular y factores sistémicos que promueven su ruptura y facilitan la trombosis.

Hay otros factores plasmáticos, independientes de las características y composición tisular de las placas, que, además de favorecer su ruptura, influyen en el proceso trombótico que la complica: la activación del sistema simpático; el sistema renina-angiotensina; las concentraciones plasmáticas de colesterol, lipoproteínas y fibrinógeno; las alteraciones metabólicas como la homocistinemia y la diabetes; la reducción de los niveles circulantes de melatonina; las alteraciones de la fibrinólisis (activación del inhibidor del plasminógeno); la activación plaquetaria y de la coagulación, etc.

A partir de 1985, con los estudios Multicenter Investigation of Limitation of Infart Size (MILIS) e Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM), se dispuso de suficiente información clínico-epidemiológica que indicaba la prevalencia matutina del inicio del IM. En el estudio MILIS se comprobó que la incidencia de IM estaba uniformemente distribuida durante los meses del año y los días de la semana, pero se sugería que el inicio del dolor torácico del IM era más frecuente (1,26 veces mayor) durante el período comprendido entre las 06:00 h y el mediodía. Estos resultados fueron corroborados mediante la cuantificación plasmática de la fracción MB de la CPK.

La ocurrencia de IM es de dos a tres veces más frecuente en la mañana que por la noche (59). En un metaanálisis sobre 4.796 pacientes se observaron un pico matutino de mayor magnitud (alrededor de las 09:00 h) y otro vespertino secundario (sobre las 20:00 h) en la incidencia del IM. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y el grupo de IM sin onda Q mostraban un

marcado pico vespertino probablemente relacionado con las alteraciones en la actividad neurohormonal observadas en esta enfermedad, que condicionan una alteración en el ritmo tensional de 24 h (mecanismos fisiopatológicos similares pueden ser los responsables también del importante pico vespertino observado en los diabéticos). La mayor incidencia matutina estaba reducida o abolida en diferentes subgrupos de pacientes: los de mayor edad, fumadores, diabéticos y pacientes con IM previo.

En un estudio local sobre la incidencia de IM en 1.063 pacientes en Argentina y Uruguay (60) observamos una incidencia mínima entre las 03:00 y las 07:00 h, la existencia de un primer máximo entre las 08:00 y las 12:00 h y la existencia de un segundo máximo entre las 15:00 y las 22:00 h. El segundo pico diurno explicó el 63% de la variancia de la muestra, mientras que el matutino solo el 37%. Este y otros trabajos indican que existen cambios entre diversas regiones del mundo en la incidencia diaria de episodios coronarios.

En la madrugada, el aumento de la PA sistólica y la FC resulta en un aumento de la energía y de la demanda de oxígeno por el corazón, mientras que el tono vascular de las arterias coronarias aumenta por la mañana, lo que resulta en un suministro de flujo coronario de sangre y oxígeno disminuido. Este desajuste entre la oferta y la demanda provoca la alta frecuencia de la aparición de IM. Además, marcadores como el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (61) y muchos marcadores de superficie de activación de las plaquetas (62) muestran un patrón circadiano con altos niveles en la mañana, que es coincidente con el pico en la mañana de la formación de trombos y la agregación plaquetaria (63). La hipercoagulabilidad resultante es uno de los factores responsables de la prevalencia matutina del IM y está vinculada a la caída de los niveles de melatonina (64).

La interrupción del ritmo circadiano, como el trabajo a turnos y el *jet lag*, ha sido bien establecido que es un factor de riesgo para muchas ECV, incluido el IM (65). Incluso un cambio de 1 h, como la transición de la hora regular al horario de verano, puede aumentar significativamente las posibilidades de que ocurran IM (66).

Varias funciones cardíacas relacionadas con la remodelación del corazón después de un IM tienen variación circadiana. La cicatrización temprana después de un IM se basa en la eliminación coordinada de tejidos necróticos a través de una fase inflamatoria temprana (67), seguida de sustitución y remodelación del miocardio y deposición de matriz extracelular (68). A medida que la remodelación progresa hacia la fase de maduración, el corazón se somete a cambios de tamaño, forma y estructura, que conducen a la dilatación ventricular, la disfunción y, en última instancia, el fracaso. Más recientemente, se demostró que la interrupción a corto plazo de los ritmos diurnos después de un IM afecta adversamente a la fase inflamatoria temprana de la remodelación ventricular izquierda, altera la formación de la cicatriz y la infiltración innata inmune y, finalmente, lleva a una

exacerbación de la remodelación cardíaca de mala adaptación en ratones (69). En contraste, el mantenimiento de los ritmos normales durante todo el curso de la enfermedad mejora la conservación de la estructura y la función cardíaca. Por ejemplo, la activación de receptores de adenosina actúa a través de *Per2*, pero no otros genes del reloj, para promover la glucólisis y proteger contra la lesión isquémica cardíaca (70).

Variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador de alteraciones en la regulación circadiana de la función autonómica cardíaca

La regulación circadiana de la función autonómica cardíaca puede verse afectada no solo por trastornos del sueño, sino también en relación con otras patologías psicológicas y físicas. Revisaremos aquí algunas de las más relevantes.

Trastornos circadianos del sueño

Los trastornos circadianos del sueño son aquellos que se producen como consecuencia de un desacople entre los ritmos circadianos endógenos y factores exógenos que afectan a la duración o momento del sueño. El trabajo en turnos es un ejemplo de este tipo de trastornos, y las consecuencias sobre el patrón circadiano de regulación autonómica cardíaca merecen ser discutidas debido a la alta prevalencia del trastorno y las implicancias sociales que trae aparejadas. Según lo estudiado en enfermeras, en el trabajo en turnos nocturnos los patrones típicos de predominio autonómico se invierten, aumentando la actividad simpática durante la noche (período de actividad) y la parasimpática durante el día (período de sueño), lo que marca la fuerte dependencia de la regulación autonómica cardíaca del ciclo sueño/vigilia (71). Sin embargo, es interesante destacar que, de forma crónica, la actividad simpática (componentes LF y relación LF/HF) durante el sueño lento en estos profesionales es mayor que la de sus colegas del turno matutino. Esto fue interpretado en primer lugar como producto de que las enfermeras estudiadas tenían dos días francos cada tres de trabajo en los cuales volvían a dormir en forma nocturna, por lo que la regulación autonómica tendería a retornar a su ritmo habitual de prevalencia simpática diurna. En segundo lugar, se observó que presentaban un menor componente de ondas δ del EEG (asociado a la prevalencia simpática, como se vio anteriormente), tanto durante el sueño nocturno de los días francos como durante el diurno de los días de trabajo. Finalmente, la exposición a estímulos ambientales como la luz natural cuando intentan dormir de día puede potenciar la prevalencia simpática descrita (72).

En el mismo sentido de estas interpretaciones, se observó que los trabajadores en turno mejor adaptados al patrón de trabajo nocturno (comprobado por la

constatación de un pico de melatonina durante el período de sueño diurno) presentaban menor prevalencia simpática durante el sueño, acompañada de mayor duración del sueño y mejor rendimiento, estado de alerta y humor (73). Otros estudios demostraron que en los trabajadores en turnos el patrón de aumento simpático durante el sueño se asocia a una mayor somnolencia diurna (74) y que presentan una mayor prevalencia simpática también durante el día en comparación con trabajadores con esquemas de trabajo regulares (75). Tomándolas en conjunto, estas observaciones pueden contribuir a entender el mayor riesgo de padecer diversas enfermedades asociadas a este trastorno.

A los fines de resaltar el papel de la luz en estos trastornos, es de interés mencionar los resultados reportados en relación con situaciones de confinamiento extremo, en las que la falta de exposición a la luz natural puede determinar una pérdida del ritmo circadiano de la actividad autonómica cardíaca. En el proyecto Mars500 se evaluó la respuesta psicofisiológica de seis astronautas confinados durante 1 año y medio en condiciones que simulaban las de un eventual viaje a Marte. Se demostró que la actividad parasimpática se encuentra aumentada en los períodos de actividad y disminuida en los períodos de sueño. En el mismo sentido, se observó una pérdida de la ritmicidad circadiana de la actividad autonómica. Se atribuyeron estos cambios a la falta de exposición a la luz natural (24, 26).

Insomnio

El insomnio consiste en la dificultad para iniciar el sueño, para mantenerlo o despertarse demasiado temprano, con consecuencias durante la vigilia que incluyen somnolencia diurna, fatiga, alteraciones del humor y problemas de memoria. El patrón circadiano típico se caracteriza por un aumento del componente LF, un retiro del componente HF (76) y una disminución del grado de complejidad no lineal de la VFC (77), tanto durante el día como durante la noche, lo que demuestra en conjunto una hiperactivación simpática a lo largo de toda la jornada. Por otro lado, se ha observado una disminución del grado de asociación entre el componente HF y la banda δ del EEG, lo que sugiere una alteración en la interacción central-periférica (78). Estos hallazgos pueden contribuir a explicar el mayor riesgo de padecer diversas enfermedades asociado al insomnio (79).

Trastornos respiratorios del sueño

Los trastornos respiratorios del sueño se caracterizan por alteraciones significativas de la respiración durante el sueño que causan fragmentación del sueño fisiológico, síntomas de privación de sueño y alteraciones nocturnas en el intercambio de gases. El más común es el SAHOS, que se encuentra fuertemente asociado a obesidad, hipertensión y aumento del riesgo cardiovascular. La evidencia

disponible apoya la hipótesis de que la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente causan una activación simpática crónica que, a su vez, determina el aumento de riesgo cardiovascular directamente o a través de un aumento de la disfunción endotelial y la activación de las cascadas proinflamatorias (79).

Los sujetos con SAHOS habitualmente tienen un aumento de la FC y de la frecuencia respiratoria. Las consecuencias autonómicas del SAHOS mayormente involucran a la regulación quimio- y barorreceptora, con un cambio del balance global simpátovagal hacia un predominio simpático con retiro vagal, evidente tanto durante la vigilia como durante el sueño a través de un aumento del componente LF y LF/HF y una disminución del componente HF (80). Específicamente, durante las apneas, tiene lugar una inhibición fisiológica de la actividad simpática, debido a que la expansión pulmonar está ausente, lo que causa una activación simpática responsable del aumento de la PA y la FC. La activación simpática es máxima al final de la apnea, cuando la hipoxia y la hipercapnia alcanzan sus valores máximos; después de la reapertura de la vía aérea es posible ver un aumento de la PA, que activa el control barorreflejo e induce una disminución de la actividad simpática. Estos resultados deben ser interpretados cuidadosamente, debido a que la alteración de los patrones respiratorios puede modificar *per se* la VFC. El tratamiento con presión positiva continua demostró reducir la hiperactivación simpática en el corto plazo (81). Los resultados a largo plazo, si bien no concluyentes, también mostraron efectos positivos sobre los indicadores de VFC alterados (79).

Síndrome metabólico

La alteración de los ritmos circadianos se ha asociado al desarrollo de los distintos factores de riesgo o patologías que conforman el síndrome metabólico (82). En este apartado revisaremos las alteraciones en el ritmo circadiano de la regulación autonómica cardíaca asociadas a los componentes de este síndrome.

La relación entre la presencia de **diabetes** y las alteraciones en la regulación autonómica cardíaca es bien conocida. Esto se extiende a sujetos con resistencia a la insulina y a descendientes de diabéticos tipo 2 sin historia de diabetes ni hipertensión en los que los valores medios de VFC se encuentran disminuidos. La amplitud de las variaciones día/noche de la VFC se encuentra disminuida en sujetos con diabetes (83). Sin embargo, no se ha podido demostrar la asociación entre alteraciones circadianas de la VFC y la presencia de resistencia a la insulina, lo cual remarca la importancia de intervenciones tempranas para mejorar la sensibilidad a la insulina y preservar así los patrones de regulación autonómica cardíaca (84).

De forma similar, se sabe que el aumento de la *respuesta inflamatoria sistémica* se asocia con menores valores medios de VFC. El mayor riesgo de inflamación sistémica medido por niveles de proteína C reactiva se asoció con menor amplitud de la variación circadiana del indicador RMSSD, reflejo de la actividad

parasimpática en el dominio del tiempo. Esto sugiere que el riesgo cardiovascular aumentado vinculado a patrones de respuesta inflamatoria alterados puede ser parcialmente mediado por cambios en la regulación circadiana de la actividad autonómica cardíaca (85).

En relación con la presencia de *obesidad*, las diferencias día/noche de la FC se encuentran disminuidas. El componente LF de la VFC se encuentra reducido a lo largo de todo el día, mientras que el componente HF disminuye en forma vespertina y durante la primera mitad de la noche. Como consecuencia, la relación LF/HF aumenta en puntos determinados de la tarde. Estos aumentos se asociaron a su vez a concentraciones altas de insulina plasmática. En este estudio, los patrones diferenciales entre el grupo de obesos y los controles llevó a interpretar a la disminución del componente LF como producto de una alteración en la sensibilidad del nódulo sinusal a las oscilaciones espontáneas de la PA, mientras que las disminuciones en la actividad parasimpática evidenciadas por los cambios en el componente HF se interpretaron como producto de alteraciones en la regulación central de la actividad sinusal (86). Estas conclusiones son apoyadas por otro estudio en el que se detectaron aumentos y disminuciones en la relación LF/HF en respuesta a la ganancia y reducción de peso lograda a través de un diseño experimental (87).

Si bien se ha demostrado una relación inversa entre indicadores de VFC de 24 h que reflejan la actividad parasimpática (RMSSD) y colesterol total, LDL y LDL/HDL, ajustando por diversos factores demográficos y clínicos, incluidos los niveles de noradrenalina (88), no hemos encontrado trabajos que reporten alteraciones circadianas en la regulación autonómica cardíaca vinculadas a los *niveles lipídicos*.

En comparación con sujetos control, los sujetos con *hipertensión* primaria presentan disminuciones en los componentes LF y HF de la VFC, tanto durante el día como durante la noche. Las diferencias día/noche en la VFC aumentan luego de 1 año de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (89). En sujetos con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda (pero sin patología coronaria), se encontró disminución o ausencia de las diferencias sueño/vigilia en la FC, RMSSD, LF y HF, evidenciando así alteraciones en el ritmo circadiano del control autonómico cardíaco (90). El aplanamiento del ritmo circadiano de la FC se asoció en forma independiente a un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa (91).

Enfermedad coronaria

Las disrupciones circadianas pueden ser consideradas un factor de riesgo para el desarrollo de ECV (92). Además, las variaciones circadianas de distintas variables cardiovasculares son importantes desde un punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico (93). La relación entre enfermedad coronaria y alteraciones circadianas de la regulación autonómica cardíaca ha sido descrita ya en la década

de los años noventa. En una muestra de sujetos con angina crónica estable, ninguno de los indicadores de VFC promediados a lo largo de 24 h fue distinto de los controles. Sin embargo, en los sujetos con patología no se observaron ritmos circadianos significativos para ninguno de los componentes de VFC, siendo la diferencia día/noche de la relación LF/HF menor que la de los controles (94). En otra muestra sí se observaron diferencias circadianas significativas, pero fueron igualmente menores a las de los controles (95). Por otro lado, los sujetos con angina inestable severa presentan una disminución en la VFC global y un patrón de oscilación del componente HF de «libre curso», es decir, que no se sincroniza al ritmo habitual descanso/actividad (25). En comparación con sujetos sanos, los sujetos con IM no muestran el descenso típico en la relación LF/HF durante el sueño no REM y presentan un mayor aumento de esta relación durante el sueño REM. Esto resulta en una condición de predominio simpático en etapas normalmente asociadas a la predominancia vagal, lo que brinda indicios para explicar la ocurrencia nocturna de muerte súbita (41). Incluso, más específicamente, se constató un pico en el exponente de correlación fractal α en la fase circadiana que coincidió con el período de mayor vulnerabilidad cardíaca observado en estudios epidemiológicos (96). Respecto del valor predictivo de estos indicadores, se observó que en sujetos con riesgo de muerte súbita o arritmias potencialmente fatales la máxima reducción en la VFC se da a partir de las 06:00 h y se prolonga por unas 8 h (97).

Accidente cerebrovascular

Ante la presencia de accidente cerebrovascular (*stroke*) hemisférico o troncal, se observan cambios similares a los descritos para la patología coronaria, en la que todos los componentes de la VFC son similares durante el día y la noche, lo que indica la abolición de la ritmicidad circadiana de la regulación autonómica cardíaca. El ritmo circadiano se recupera a los 6 meses luego del infarto cerebral (98). Por otro lado, la VFC global, cuantificada por el indicador SDNN, es un fuerte predictor para el desarrollo de accidente cerebrovascular en sujetos por otro lado aparentemente sanos. El mecanismo no está claro, pero probablemente se deba a que la disminución de la actividad parasimpática aumenta el riesgo de arritmias (99).

Deterioro cognitivo mínimo/enfermedad de Alzheimer

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en los ancianos, y en particular en sujetos con deterioro cognitivo mínimo o enfermedad de Alzheimer. Los trastornos del sueño se asocian con diversos factores como hipertensión, alteraciones inmunes y endocrinas, que, a su vez, se vinculan con el desarrollo de la enfermedad (100, 101). Diversos trabajos han demostrado que los componentes centrales del SNA, principalmente la corteza insular y el tronco encefálico, se

encuentran afectados desde etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, manifestándose como una disfunción parasimpática que contribuye al progreso de la enfermedad (102). Si bien según resultados preliminares de nuestro grupo de trabajo los patrones de sueño se vincularían con alteraciones autonómicas en este grupo de pacientes (103), no hemos encontrado estudios que hayan caracterizado el patrón circadiano de su regulación.

Ansiedad y depresión

Los efectos del estrés sobre la regulación circadiana de la función autonómica cardíaca son variables. Algunos estudios no encontraron evidencia que vincule el estrés laboral con la VFC nocturna (104, 105). Sin embargo, por otro lado, se ha observado que los estresores, las preocupaciones y los rasgos de personalidad ansiosa se relacionan con mayor FC y menores valores del indicador de actividad parasimpática RMSSD durante la vigilia, y que sus efectos se extienden hacia el período de sueño nocturno subsiguiente. Estos resultados fueron independientes de otras variables comportamentales, como la calidad del sueño, y pueden mediar el aumento de riesgo cardiovascular asociado al estrés debido a la reducción en la actividad parasimpática observada (106).

De forma similar, los sujetos con trastorno depresivo mayor presentan una reducción de la VFC en todos los componentes de frecuencia, tanto durante el día como durante la noche. Además, durante la noche presentan una reducción en el indicador de entropía de la VFC, lo que en general habla de una mayor activación simpática a lo largo de toda la jornada. En este estudio se observó que los indicadores de VFC correlacionaron con los puntajes de las escalas de calidad del sueño, pero no con los puntajes de las escalas de depresión, lo que muestra que la alteración en la regulación autonómica en este grupo de pacientes se da como consecuencia de las alteraciones de sueño propias del trastorno (77).

Hacia una terapéutica cronobiológica de la enfermedad cardiovascular

No existe situación patológica aguda o crónica cardiovascular que no se acompañe de alteraciones circadianas. Esta cronodisrupción se revela por las alteraciones del ritmo sueño/vigilia y agrava el proceso fisiopatológico. La existencia de alteraciones circadianas en la ECV está revelada por los cambios en los niveles de melatonina, el mejor indicador del oscilador circadiano ([tabla 7-1](#)).

Tabla 7-1

Reducción de la secreción de melatonina en la enfermedad cardiovascular

Diseño	Características de la población, tamaño de la muestra	Medida de melatonina	Resultados	Referencia bibliográfica
Estudio transversal observacional	15 pacientes con ECC, 10 controles sanos	Concentraciones de melatonina en suero en la noche (02:00 h) y por la tarde (14:00 h)	La melatonina fue significativamente más baja en los pacientes con enfermedad coronaria que en los controles ($P < 0,0001$). La melatonina fue indetectable por la tarde	[113]
Estudio transversal observacional	48 pacientes varones con enfermedad coronaria severa, 24 de ellos en tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos; 18 hombres sanos de la misma edad sirvieron como controles	Se midió aMT6s por RIA en la orina nocturna	Los niveles urinarios nocturnos de aMT6s fueron significativamente inferiores en los pacientes con ECC que en el grupo control ($F = 16,8, P < 0,001$). La inhibición por el tratamiento con bloqueantes β -adrenérgicos fue marginalmente significativa ($F = 0,052$)	[114]
Estudio transversal observacional	24 sujetos sanos; 32 pacientes con ECC crónica estable; 27 pacientes con angina inestable	Excreción nocturna de aMT6s en orina recolectada de 18:00 a 06:00 h. aMT6s se midió mediante un RIA específico	El nivel urinario de aMT6s fue significativamente menor en los pacientes con angina inestable. Se correlaciona negativamente con la edad en sujetos sanos, pero no con la gravedad del proceso coronario. Los niveles de aMT6s no difirieron entre pacientes tratados o no con bloqueantes β -adrenérgicos	[110]
Estudio transversal observacional	33 pacientes hospitalizados con ICC frente a 146 controles ambulatorios	Excreción nocturna de aMT6s en orina recolectada de 18:00 a 06:00 h. aMT6s se midió mediante un RIA específico	Los niveles de aMT6s fueron menores en pacientes con ICC que en los controles ($P < 0,0001$). Se observó esta disminución independientemente del tratamiento bloqueador β -adrenérgico. No hubo diferencias significativas en los niveles urinarios de aMT6s entre los pacientes con ICC crónica y aguda. Se observó una	[115]

			disminución significativa en la excreción de aMT6s con la edad	
Estudio transversal observacional	16 pacientes ancianos con hipertensión esencial, definidos como <i>dippers</i> (DIP, n = 8) o <i>no dippers</i> (NDIP, n = 8) de acuerdo con el cambio de PA media nocturna	La aMT6s se determinó por ELISA en dos muestras de orina, una de día y otra de noche	La excreción diaria de aMT6s no difirió entre pacientes DIP y NDIP ($P = 0,39$). Los pacientes NDIP no mostraron el aumento nocturno fisiológico en los niveles urinarios de aMT6s	[116]
Estudio transversal observacional	16 pacientes con ECC documentada angiográficamente frente a 9 controles sanos	Se tomaron muestras de sangre cada 2 h entre las 22:00 y las 08:00 h. Los niveles de melatonina se midieron por RIA	Los pacientes con ECC secretaron menos melatonina nocturna a las 02:00, 04:00 y 08:00 h que los sujetos control ($P = 0,014$, $P = 0,04$ y $P = 0,025$, respectivamente). Amplitudes menores del máximo de melatonina y adelantos de fase en pacientes con ECC	[117]
Estudio transversal observacional	190 pacientes hipertensos primarios con perfiles DIP y NDIP de la PA nocturna (88 hombres y 102 mujeres)	La melatonina en plasma se midió en el medio del día y de la noche por RIA	Los pacientes NDIP mostraron una relación noche/día de melatonina menor, así como disminución en las diferencia día/noche en la melatonina circulante	[118]
Estudio transversal observacional	180 pacientes consecutivos con primer infarto con elevación ST y sometidos a intervención percutánea coronaria primaria dentro de las 6 h de los síntomas	Los niveles intra plaquetarios de melatonina se midieron utilizando un procedimiento de inmunoensayo enzimático	Los pacientes sin reflujo angiográfico tenían niveles de melatonina intra plaquetarios más bajos en comparación con los pacientes con reflujo ($P < 0,0001$). Después de ajustar por posibles factores de confusión, el análisis de regresión logística binaria indicó que los niveles de melatonina intra plaquetaria eran el único predictor significativo de no reflujo angiográfico (odds ratio, 1,58; $P < 0,0001$)	[119]
Estudio longitudinal	554 mujeres jóvenes sin hipertensión basal	Los niveles de melatonina en la primera orina de	Durante 8 años de seguimiento, un total de 125 mujeres	[120]

		la mañana fueron medidos por RIA	desarrollaron hipertensión. El riesgo relativo para la hipertensión incidente entre las mujeres en el cuartil más alto de melatonina urinaria (> 27 ng por mg de creatinina) en comparación con el cuartil más bajo (< 10,1 ng por mg de creatinina) fue de 0,49 (IC 95%, 0,28-0,85; $P < 0,001$)	
--	--	----------------------------------	--	--

aMT6s, 6-sulfatoximelatonina; ECC, enfermedad cardíaca coronaria; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; IC, intervalo de confianza; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; PA, presión arterial; RIA, radioinmunoensayo.

La variación luz/oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula pineal en la fisiología de los ritmos biológicos. La función de la melatonina es doble: por un lado «abre las puertas del sueño», al inhibir la actividad promotora de la vigilia de los NSQ al caer la tarde (107) (v. fig. 7-7). A su vez, la melatonina es la «hormona de la oscuridad», código químico de la duración de la noche, y se ha establecido el papel de la glándula pineal en la transmisión de información luminosa al sistema neuroendocrino. La melatonina representa una «manecilla» del reloj biológico en el sentido de que responde a señales provenientes de los NSQ (v. fig. 7-3) y que la variación temporal del ritmo de melatonina indica el estado del reloj, en términos tanto de fase (horario en el reloj interno en relación con el horario externo) como de amplitud (108).

Por ello, una terapéutica exitosa debe contemplar tanto la terapia específica del proceso en cuestión como la cronobiológica de recuperación. Esta terapéutica cronobiológica comprende el uso de luz natural en la mañana y de melatonina en la noche para la sincronización y el aumento de la amplitud de los osciladores circadianos. Su base se expone en las figuras 7-11 y 7-12.

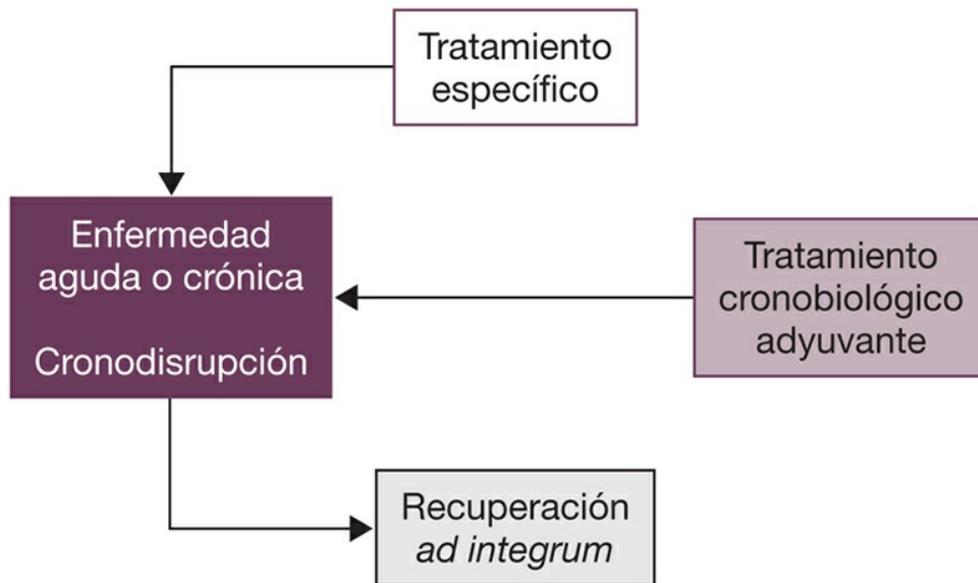


FIGURA 7-11 Toda enfermedad aguda o crónica se acompaña de trastornos del ritmo sueño/vigilia. Por lo tanto, el tratamiento específico sin la corrección de la comorbilidad circadiana suele ser insuficiente para la recuperación total. Las bases del tratamiento cronobiológico se esquematizan en la [figura 7-12](#).

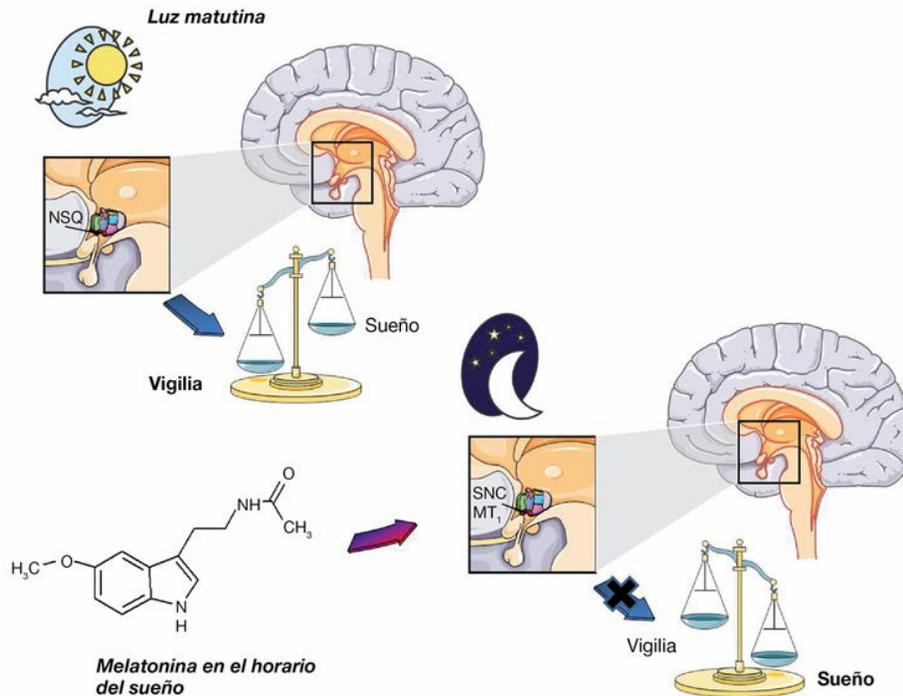


FIGURA 7-12 Bases del tratamiento cronobiológico. La exposición a luz natural en la mañana y la administración de melatonina 30 min antes del sueño habitual aumentan la oscilación del reloj endógeno y contribuyen a la recuperación cronobiológica del paciente. NSQ, núcleos supraquiasmáticos; SNC, sistema nervioso central.

Pero la melatonina no es solo de interés por su acción circadiana. Existe otra función más universal de este compuesto, y es la citoprotección. Esta función de molécula indispensable para el desarrollo de la vida está indicada por su conservación a lo largo de toda la escala filogenética. La melatonina está presente en bacterias, algas y de forma amplia en los reinos vegetal y animal. Puede decirse que esta simple molécula se originó con la aparición de los primeros organismos con respiración aeróbica, unos 3.500 millones de años atrás.

Así, las acciones de la melatonina son múltiples y están mediadas por la interacción con receptores de membrana (receptores MT₁ y MT₂) y nucleares (receptores RZR/ROR α y RZR β), por interacción con proteínas intracelulares y por interacciones químicas como las vinculadas con la actividad antioxidante del compuesto y sus metabolitos. Más recientemente, se ha prestado atención a los efectos mitocondriales de la melatonina, incluida la salvaguarda del flujo de electrones en la cadena de oxidación intermedia, la reducción de la formación de radicales libres mediante la reducción de la fuga de electrones y la inhibición de la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (109).

Existen niveles intracelulares relevantes de melatonina universalmente distribuidos en las células de nuestro organismo, que no ganan la circulación periférica y que, para ser modificados, requieren de la administración de

cantidades de melatonina unas 50-100 veces mayores que las usadas como cronobiótico. Una búsqueda en Medline de los trabajos que relacionan la melatonina con actividad antioxidante y citoprotectora en los últimos 3 años indica la existencia de más de 1.800 publicaciones.

Aunque la maquinaria enzimática para producir melatonina se encuentra en la mayoría de los tejidos, la melatonina que circula en mamíferos procede exclusivamente de la glándula pineal. Los efectos de la melatonina sobre la vasculatura dependen del tipo de receptor específico activado. Los estudios en animales revelan que la vasoconstricción está mediada por la activación de receptores melatoninérgicos MT₁, y la vasorrelajación a través de la activación de receptores MT₂, con un mecanismo probable de acción que implica la modulación de la actividad noradrenérgica y/o el efecto sobre óxido nítrico.

Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son importantes contribuyentes al daño cardíaco durante la lesión por isquemia/reperfusión después de un síndrome coronario agudo. La supresión de los niveles séricos de melatonina en este grupo de individuos (110) agrava la posibilidad de un mayor daño cardíaco de la lesión por isquemia/reperfusión, ya que la melatonina ha sido descrita como un potente limpiador de radicales libres que protege contra las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno con alta eficacia. La melatonina también estimula indirectamente enzimas antioxidantes tales como la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que reduce el daño molecular bajo condiciones de estrés oxidativo (109).

Debido a sus propiedades lipofílicas, la melatonina cruza las membranas celulares y alcanza fácilmente los compartimentos subcelulares, incluidos las mitocondrias y el núcleo, donde puede acumularse en altas cantidades. La melatonina contrarresta la peroxidación de lípidos y el daño de ADN. En particular, la melatonina preserva la función mitocondrial normal mediante la reducción y la prevención del estrés oxidativo mitocondrial, reduciendo de este modo los eventos apoptóticos posteriores y previniendo la muerte celular. No solo es la melatonina un *scavenger* directo de los radicales libres, sino que también lo son los metabolitos que se forman durante estas interacciones (*N*¹-*N*²-acetil-formil-5-metoxiquinuramina, que se deforma a *N*¹-acetil-5-metoxiquinuramina, y 3-hidroximelatonina cíclica). Por lo tanto, una cascada de metabolitos de la melatonina puede contribuir a la eficacia de la molécula parental para proteger contra el estrés oxidativo.

La melatonina muestra una acción antiinflamatoria significativa y reduce los niveles séricos de lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada, responsable de la aterogenia vascular. De hecho, la LDL participa en la iniciación y progresión de la aterosclerosis y contribuye a la disfunción endotelial y la desestabilización de la placa a través de múltiples mecanismos. La melatonina inhibe *in vitro* la oxidación de LDL, un hallazgo que puede traducirse en la formación reducida de placas aterogénicas. La melatonina también modula varios procesos fisiológicos en

plaquetas humanas, incluidos el fenómeno de agregación, la liberación de ATP y serotonina (índices del mecanismo secretor de plaquetas) y la producción de tromboxano B2 (109, 111).

En un estudio experimental con un modelo de corazón aislado y perfundido en el que la arteria coronaria descendente anterior se ligó temporalmente, la infusión de melatonina (1-250 mM) durante los episodios de isquemia y reperfusión impidió la aparición de arritmias tales como la contracción ventricular prematura y la fibrilación ventricular. En nuestro laboratorio hemos verificado que el infarto isquémico que sigue a la ligadura de la coronaria descendente es revertido por melatonina, sin signos de cambios en la circulación colateral (112).

La hipertensión arterial es un factor de riesgo modificable independiente para ECV. Numerosos procedimientos farmacológicos y no farmacológicos se han empleado en el tratamiento de la hipertensión; sin embargo, el porcentaje de individuos con hipertensión no controlada sigue siendo inaceptablemente alto. La disminución de la caída fisiológica nocturna de la PA (patrón *non dipper*) se asocia con daño orgánico inducido, como la hipertrofia ventricular izquierda, la microalbuminuria y la distensibilidad arterial reducida, y a un peor pronóstico en términos de eventos cardiovasculares. En la [tabla 7-2](#) se ilustra el uso de la melatonina en pacientes hipertensos. La incorporación de la melatonina como tratamiento adyuvante en la hipertensión arterial es altamente recomendable.

Tabla 7-2

Efecto de la melatonina en pacientes hipertensos

Diseño	Población	Experimento	Resultados	Referencia bibliográfica
Estudio doble ciego cruzado	47 pacientes ambulatorios con hipertensión esencial de leve a moderada que toman nifedipino, 30 o 60 mg diarios como monoterapia a las 08:30 h durante al menos 3 meses	Melatonina, 5 mg a las 22:30 h. Se obtuvo de cada paciente una monitorización ambulatoria de PA no invasiva de 24 h	La administración vespertina de melatonina aumentó la PA y la FC durante todo el periodo de 24 h (δ PA sistólica = + 6,5 mmHg, $P < 0,001$; δ PA diastólica = + 4,9 mmHg, $P < 0,01$; δ FC = + 3,9 latidos/min ⁻¹ , $P < 0,01$). Estos cambios fueron particularmente evidentes durante la mañana y las horas de la tarde	[121]
Estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado	16 hombres con hipertensión esencial no tratada	2,5 mg de melatonina oral administrada como dosis única y repetida (diariamente durante 3 semanas) 1 h antes de dormir. Registro de 24 h de la PA ambulatoria y estimaciones actigráficas de la calidad del sueño	La ingesta de melatonina redujo la PA arterial sistólica y diastólica durante el sueño en 6 y 4 mmHg, respectivamente. La FC no se vio afectada. Una sola dosis de melatonina no tuvo ningún efecto sobre la presión arterial. Las dosis repetidas de melatonina también mejoraron significativamente el sueño	[122]
Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	38 pacientes hipertensos tratados (22 varones) con hipertensión nocturna confirmada (media sistólica nocturna > 125 mmHg), de acuerdo con la monitorización de la PA ambulatoria de 24 h repetida	Liberación controlada de 2 mg de melatonina o placebo 2 h antes de la hora de dormir durante 4 semanas. 24 h de monitorización ambulatoria de la PA	El tratamiento con melatonina reduce la PA sistólica nocturna significativamente de 136 ± 9 a 130 ± 10 mmHg ($P = 0,011$), y la diastólica de 72 ± 11 a 69 ± 9 mmHg ($P = 0,002$), mientras que el placebo no tuvo efecto sobre la PA nocturna. La reducción de la PA sistólica nocturna fue significativamente mayor con la melatonina que con placebo ($P = 0,01$), y fue más prominente en el intervalo de 02:00-05:00 h ($P = 0,002$)	[123]

Análisis conjunto de ensayos clínicos controlados	Análisis <i>post hoc</i> de subpoblaciones tratadas con fármacos antihipertensivos agrupados de cuatro ensayos aleatorios, doble ciego	PRM, 2 mg durante 28 semanas. Eficacia del sueño medida por cuestionario de Leed. Evaluación de calidad del sueño. Estado de alerta e integridad del comportamiento, latencia del sueño. Impresión clínica global de mejoría, y seguridad de la PRM para el insomnio primario en pacientes mayores de 55 años que fueron tratados con fármacos antihipertensivos	En comparación con el placebo, la PRM mejoró significativamente la calidad del sueño y el comportamiento tras el despertar ($P < 0,0008$). La latencia del sueño ($P = 0,02$) también mejoró significativamente. No se observaron diferencias entre los grupos PRM y placebo en la PA durante el día en las fases iniciales y de tratamiento. La tasa de eventos adversos normalizados por 100 pacientes/semanas fue menor para PRM (3,66) que para placebo (8,53)	[124]
Diseño aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	16 pacientes hipertensos (edad 45-64 años; 9 mujeres) tratados con atenolol o metoprolol	Melatonina, 2,5 mg todas las noches durante 3 semanas. Calidad del sueño medida por polisomnografía	Los suplementos de melatonina durante 3 semanas aumentaron significativamente el tiempo total de sueño (36 min; $P = 0,046$), aumentaron la eficiencia del sueño (+7,6%; $P = 0,046$), disminuyeron la latencia de sueño a la etapa 2 (-14 min; $P = 0,001$) y aumentaron la etapa 2 del sueño (41 min; $P = 0,037$) en comparación con placebo	[125]

FC, frecuencia cardíaca; PA, presión arterial; PRM, melatonina de liberación prolongada.

Conclusiones

En los últimos años, nuestro conocimiento sobre los ritmos biológicos en general y del ritmo sueño/vigilia en particular ha aumentado en forma exponencial. Muchas de las patologías cardiovasculares agudas o crónicas pueden tener componentes fisiopatológicos originados en desregulaciones de los mecanismos de control circadiano sobre el sistema cardiovascular. El conocimiento detallado de estas interacciones es importante, ya que la corrección o el mejoramiento de los trastornos del sueño a través de intervenciones sobre los hábitos de vida o mediante aproximaciones farmacológicas, como el uso de la melatonina, pueden contribuir a prevenir el riesgo o mejorar la evolución de la ECV.

Bibliografía

1. Cardinali DP. ¿Qué son los ritmos biológicos y cómo nos afectan? En: *El Ser Humano*. XXX, Córdoba: Biblioteca Ben Rosch de Divulgación Científica y Tecnológica, 2008; 179-87.
2. Cajochen C, Altanay-Ekici S, Munch M, Frey S, Knoblauch V, Wirz-Justice A. Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Curr Biol*. 2013;23:1485–1488.
3. Cardinali DP. *Neurociencia aplicada. Sus fundamentos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
4. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1:195–204.
5. Parmeggiani PL, Velluti RA. *The Physiological Nature of Sleep*. London: Imperial College Press; 2005.
6. Blanco M, Kriguer N, Pérez Lloret S, Cardinali DP. Attitudes towards treatment among patients suffering from sleep disorders. A Latin American survey. *BMC Family Practice*. 2003;4:17.
7. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004;56:497–502.
8. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res*. 2007;67(1):2–9.
9. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome. Physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93:133–142.
10. Cardinali DP, Pandi-Perumal SR. *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York: Springer; 2006.
11. Leibetseder V, Humpeler S, Svoboda M, Schmid D, Thalhammer T, Zuckermann A, et al. Clock genes display rhythmic expression in human hearts. *Chronobiol Int*. 2009;26:621–636.
12. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:16219–16224.
13. Prasai MJ, Mughal RS, Wheatcroft SB, Kearney MT, Grant PJ, Scott EM. Diurnal variation in vascular and metabolic function in diet-induced obesity: divergence of insulin resistance and loss of clock rhythm. *Diabetes*. 2013;62:1981–1989.
14. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM, Egbejimi O, Graveleau C, Abel ED, et al. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:1530–1541.
15. Takeda N, Maemura K, Horie S, Oishi K, Imai Y, Harada T, et al.

- Thrombomodulin is a clock-controlled gene in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2007;282:32561–32567.
16. Schroder EA, Lefta M, Zhang X, Bartos DC, Feng HZ, Zhao Y, et al. The cardiomyocyte molecular clock, regulation of *Scn5a*, and arrhythmia susceptibility. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;304:954–965.
 17. Westgate EJ, Cheng Y, Reilly DF, Price TS, Walisser JA, Bradfield CA, et al. Genetic components of the circadian clock regulate thrombogenesis in vivo. *Circulation.* 2008;117:2087–2095.
 18. Xie Z, Su W, Liu S, Zhao G, Esser K, Schroder EA, et al. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation. *J Clin Invest.* 2015;125:324–336.
 19. Martino TA, Tata N, Belsham DD, Chalmers J, Straume M, Lee P, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization. *Hypertension.* 2007;49:1104–1113.
 20. McLoughlin SC, Haines P, FitzGerald GA. Clocks and cardiovascular function. *Methods Enzymol.* 2015;552:211–228.
 21. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–1065.
 22. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care.* 2004;8:367–384.
 23. Vigo DE, Dominguez J, Guinjoan SM, Scaramal M, Ruffa E, Solerno J, et al. Nonlinear analysis of heart rate variability within independent frequency components during the sleep-wake cycle. *Auton Neurosci.* 2010;154:84–88.
 24. Vigo DE, Ogrinz B, Wan L, Bersenev E, Tuerlinckx F, Van den Bergh O, et al. Sleep-wake differences in heart rate variability during a 105-day simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med.* 2012;83:125–130.
 25. D’Negri CE, Marelich L, Vigo D, Acunzo RS, Girotti LA, Cardinali DP, et al. Circadian periodicity of heart rate variability in hospitalized angor patients. *Clin Auton Res.* 2005;15:223–232.
 26. Vigo DE, Tuerlinckx F, Ogrinz B, Wan L, Simonelli G, Bersenev E, et al. Circadian rhythm of autonomic cardiovascular control during Mars500 simulated mission to Mars. *Aviat Space Environ Med.* 2013;84:1023–1028.
 27. Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Front Neurosci.* 2014;8:402.
 28. Drucaroff LJ, Kievit SM, Guinjoan SM, Roldán Gerschovich E, Leiguarda RC, Cardinali DP, et al. Higher autonomic activation predicts better performance at Iowa Gambling Task. *Cognitive and Behavioral Neurology.* 2011;24:93–98.

29. Bashan A, Bartsch RP, Kantelhardt JW, Havlin S, Ivanov PC. Network physiology reveals relations between network topology and physiological function. *Nat Commun.* 2012;3:702.
30. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, et al. A tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol.* 1998;275:946–950.
31. Togo F, Yamamoto Y. Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:17–21.
32. Brandenberger G, Viola AU. Autonomic nervous system activity during sleep in humans. In: Cardinali DP, Pandi-Perumal SR, eds. *Neuroendocrine correlates of sleep/wakefulness.* New York: Springer; 2006:471–485.
33. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. *Physiol Res.* 2005;54:369–376.
34. Jurysta F, van de Borne P, Migeotte PF, Dumont M, Lanquart JP, Degaute JP, et al. A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:2146–2155.
35. Recordati G, Bellini TG. A definition of internal constancy and homeostasis in the context of non-equilibrium thermodynamics. *Exp Physiol.* 2004;89:27–38.
36. Recordati G. A thermodynamic model of the sympathetic and parasympathetic nervous systems. *Auton Neurosci.* 2003;103:1–12.
37. Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Togo F, Yamamoto Y. Phase transition in a healthy human heart rate. *Physical Review Letters.* 2005;95:1–4.
38. Togo F, Kiyono K, Struzik ZR, Yamamoto Y. Unique very low-frequency heart rate variability during deep sleep in humans. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006;53:28–34.
39. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998;98:547–555.
40. Rector DM, Richard CA, Staba RJ, Harper RM. Sleep states alter ventral medullary surface responses to blood pressure challenges. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:1090–1098.
41. Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation.* 1995;91:1918–1922.
42. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, Casali KR, Porta A, Montano N. Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging. *PLoS One.*

- 2011;6:e19002.
43. Vigo DE, Guinjoan SM, Scaramal M, Nicola-Siri L, Cardinali DP. Wavelet transform shows age-related changes of heart rate variability within independent frequency. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2005;123(1-2):94–100.
 44. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Spence DW, Bharti VK, Kaur C, et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutic implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res*. 2013;23:267–300.
 45. Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:791–799.
 46. Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*. 2001;11:99–108.
 47. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:593–601.
 48. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep*. 1999;22:1067–1071.
 49. Hall M, Vasko R, Buysse D, Ombao H, Chen Q, Cashmere JD, et al. Acute stress affects heart rate variability during sleep. *Psychosom Med*. 2004;66:56–62.
 50. Yamanaka Y, Hashimoto S, Takasu NN, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, et al. Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309:1112–1121.
 51. Patra S, Telles S. Heart rate variability during sleep following the practice of cyclic meditation and supine rest. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35:135–140.
 52. Scheer FA, Van Doornen LJ, Buijs RM. Light and diurnal cycle affect autonomic cardiac balance in human; possible role for the biological clock. *Auton Neurosci*. 2004;110:44–48.
 53. Burgess HJ, Sletten T, Savic N, Gilbert SS, Dawson D. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;91:1214–1222.
 54. Kohsaka M, Kohsaka S, Fukuda N, Honma H, Sakakibara S, Kawai I, et al. Effects of bright light exposure on heart rate variability during sleep in young women. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55:283–284.
 55. Tsunoda M, Endo T, Hashimoto S, Honma S, Honma KI. Effects of light

- and sleep stages on heart rate variability in humans. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55:285–286.
56. Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Campanaro CK, et al. Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. *Sleep Breath.* 2014;18:829–835.
 57. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, Tsunoda R, Ogawa H, Yoshimura M, et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *Am Heart J.* 2001;141:9.
 58. Vandewalle G, Middleton B, Rajaratnam SM, Stone BM, Thorleifsdottir B, Arendt J, et al. Robust circadian rhythm in heart rate and its variability: influence of exogenous melatonin and photoperiod. *J Sleep Res.* 2007;16:148–155.
 59. Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int J Cardiol.* 2014;174:417–419.
 60. D’Negri C, Nicola-Siri L, Vigo DE, Girotti L, Cardinali DP. Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2006;6:1.
 61. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation.* 1995;91:1341–1346.
 62. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:4453–4458.
 63. Scheer FA, Shea SA. Human circadian system causes a morning peak in prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) independent of the sleep/wake cycle. *Blood.* 2014;123:590–593.
 64. Del Zar MM, Martinuzzo M, Falcon C, Cardinali DP, Carreras LO, Vacas MI. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane-B2 production by melatonin: evidence for a diurnal variation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:246–251.
 65. Knutsson A, Hallquist J, Reuterwall C, Theorell T, Akerstedt T. Shiftwork and myocardial infarction: a case-control study. *Occup Environ Med.* 1999;56:46–50.
 66. Janszky I, Ljung R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;359:1966–1968.
 67. Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res.* 2012;110:159–173.
 68. Liehn EA, Postea O, Curaj A, Marx N. Repair after myocardial infarction, between fantasy and reality: the role of chemokines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2362–2457.
 69. Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Chinnappareddy N, Wright DC, Billia F, O’Sullivan ML, et al. Short-term disruption of diurnal rhythms after

- murine myocardial infarction adversely affects long-term myocardial structure and function. *Circ Res.* 2014;114:1713–1722.
70. Eckle T, Hartmann K, Bonney S, Reithel S, Mittelbronn M, Walker LA, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. *Nat Med.* 2012;18:774–782.
 71. Ito H, Nozaki M, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y. Shift work modifies the circadian patterns of heart rate variability in nurses. *Int J Cardiol.* 2001;79:231–236.
 72. Chung MH, Kuo TB, Hsu N, Chu H, Chou KR, Yang CC. Sleep and autonomic nervous system changes - enhanced cardiac sympathetic modulations during sleep in permanent night shift nurses. *Scand J Work Environ Health.* 2009;35:180–187.
 73. Boudreau P, Dumont GA, Boivin DB. Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One.* 2013;8:e70813.
 74. Lindholm H, Sinisalo J, Ahlberg J, Hirvonen A, Hublin C, Partinen M, et al. Attenuation of vagal recovery during sleep and reduction of cortisol/melatonin ratio in late afternoon associate with prolonged daytime sleepiness among media workers with irregular shift work. *Am J Ind Med.* 2012;55:643–649.
 75. Wehrens SM, Hampton SM, Skene DJ. Heart rate variability and endothelial function after sleep deprivation and recovery sleep among male shift and non-shift workers. *Scand J Work Environ Health.* 2012;38:171–181.
 76. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosom Med.* 1998;60:610–615.
 77. Yang AC, Tsai SJ, Yang CH, Kuo CH, Chen TJ, Hong CJ. Reduced physiologic complexity is associated with poor sleep in patients with major depression and primary insomnia. *J Affect Disord.* 2011;131:179–185.
 78. Jurysta F, Lanquart JP, Sputaels V, Dumont M, Migeotte PF, Leistedt S, et al. The impact of chronic primary insomnia on the heart rate-EEG variability link. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1054–1060.
 79. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol.* 2013;4:294.
 80. Narkiewicz K, Somers VK. Cardiovascular variability characteristics in obstructive sleep apnea. *Auton Neurosci.* 2001;90:89–94.
 81. Kufoy E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One.*

2012;7:e33769.

82. Cardinali DP, Cano P, Jimenez-Ortega V, Esquifino AI. Melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011;93:133–142.
83. Kondo K, Matsubara T, Nakamura J, Hotta N. Characteristic patterns of circadian variation in plasma catecholamine levels, blood pressure and heart rate variability in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2002;19:359–365.
84. Rodriguez-Colon SM, Li X, Shaffer ML, He F, Bixler EO, Vgontzas AN, et al. Insulin resistance and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:85.
85. Li X, Shaffer ML, Rodriguez-Colon SM, He F, Bixler EO, Vgontzas AN, et al. Systemic inflammation and circadian rhythm of cardiac autonomic modulation. *Auton Neurosci*. 2011;162:72–76.
86. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. *Circulation*. 2001;103:513–519.
87. Adachi T, Sert-Kuniyoshi FH, Calvin AD, Singh P, Romero-Corral A, van der Walt C, et al. Effect of weight gain on cardiac autonomic control during wakefulness and sleep. *Hypertension*. 2011;57:723–730.
88. Thayer JF, Fischer JE. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine, and plasma cholesterol in apparently healthy human adults. *Int J Cardiol*. 2013;162:240–244.
89. Kolasinska-Kloch W, Furgala A, Banach T, Laskiewicz J, Thor PJ. Circadian heart rate variability in patients with primary arterial hypertension. *Przegl Lek*. 2002;59:752–755.
90. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J*. 1993;126:1364–1372.
91. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP, Pede S, et al. Adverse prognostic value of a blunted circadian rhythm of heart rate in essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1335–1343.
92. Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Reitz CJ, Pyle WG, Martino TA. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. *Can J Cardiol*. 2015;31:860–872.
93. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. 2012;16:151–166.
94. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease.

- Effects of arousal and upright posture. *Circulation*. 1994;90:121–126.
95. Burger AJ, Charlamb M, Sherman HB. Circadian patterns of heart rate variability in normals, chronic stable angina and diabetes mellitus. *Int J Cardiol*. 1999;71:41–48.
 96. Hu K, Ivanov PC, Hilton MF, Chen Z, Ayers RT, Stanley HE, et al. Endogenous circadian rhythm in an index of cardiac vulnerability independent of changes in behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:18223–18227.
 97. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1990;66:1049–1054.
 98. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllyla VV. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:2150–2154.
 99. Binici Z, Mouridsen MR, Kober L, Sajadieh A. Decreased nighttime heart rate variability is associated with increased stroke risk. *Stroke*. 2011;42:3196–3201.
 100. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutical application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5:80–90.
 101. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1:280–291.
 102. Collins O, Dillon S, Finucane C, Lawlor B, Kenny RA. Parasympathetic autonomic dysfunction is common in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2324–2333.
 103. Vidal MF, Roldán E, Cardinali DP, Vigo DE, Guinjoan S. Cognitive dysfunction, sleep-wake cycle alterations, and autonomic activity in patients with mild cognitive impairment; 2011.
 104. Vahle-Hinz T, Bamberg E, Dettmers J, Friedrich N, Keller M. Effects of work stress on work-related rumination, restful sleep, and nocturnal heart rate variability experienced on workdays and weekends. *J Occup Health Psychol*. 2014;19:217–230.
 105. Hynynen E, Konttinen N, Kinnunen U, Kyrolainen H, Rusko H. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111:733–741.
 106. Brosschot JF, Van DE, Thayer JF. Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *Int J Psychophysiol*. 2007;63:39–47.
 107. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int*. 2006;23:403–412.

108. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in Neurobiology*. 2008;185:335–353.
109. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin--a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*. 2011;93:350–384.
110. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Carbajales J, Elizari MV, Brusco LI, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J Pineal Res*. 2000;29:138–142.
111. Hardeland R, Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin and brain inflammaging. *Prog Neurobiol*. 2015;127-128:46–63.
112. Castagnino H, Lago N, Centrella JM, Calligaris SD, Fariña S, Sarchi MI, et al. Cytoprotection by melatonin and growth hormone in early rat myocardial infarction as revealed by Feulgen DNA staining. *Neuroendocrinology Letters*. 2002;23:391–395.
113. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet*. 1995;345:1408.
114. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, Lercher P, Schauenstein K, Klein W, et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999;20:1314–1317.
115. Girotti L, Lago M, Ianovsky O, Elizari MV, Dini A, Perez LS, et al. Low urinary 6-sulfatoxymelatonin levels in patients with severe congestive heart failure. *Endocrine*. 2003;22:245–248.
116. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, Laudon M, Grossman E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press*. 2003;12:19–24.
117. Yaprak M, Altun A, Vardar A, Aktoz M, Ciftci S, Ozbay G. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2003;89:103–107.
118. Zeman M, Dulkova K, Bada V, Herichova I. Plasma melatonin concentrations in hypertensive patients with the dipping and non-dipping blood pressure profile. *Life Sci*. 2005;76:1795–1803.
119. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Avanzas P, Bosa-Ojeda F, Kaski JC. Usefulness of intraplatelet melatonin levels to predict angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:1540–1544.
120. Forman JP, Curhan GC, Schernhammer ES. Urinary melatonin and risk of incident hypertension among young women. *J Hypertens*. 2010;28:446–451.
121. Lusardi P, Piazza E, Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in

- hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:423–427.
122. Scheer FA, Van Montfrans GA, Van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004;43:192–197.
 123. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med.* 2006;119:898–902.
 124. Lemoine P, Wade AG, Katz A, Nir T, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control.* 2012;5:9–17.
 125. Scheer FA, Morris CJ, Garcia JI, Smales C, Kelly EE, Marks J, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012;35:1395–1402.