



---

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

---

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DEL POSGRADO**

**“EVALUACIÓN DE LA CRONERGIA DE BROMAZEPAM (DOSIS ÚNICA)  
EN VOLUNTARIOS CON TURNO NOCTURNO DE TRABAJO”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**MAESTRA EN FARMACOLOGÍA BÁSICA**

**PRESENTA**

**MED. CIR. AÍDA MEJÍA SÁNCHEZ**

Director de tesis

M. en FB. HUMBERTO RUÍZ VEGA

Co-directora de tesis

M. en FB. SANDRA HUAPE ARREOLA

**MORELIA, MICHOACÁN**

**Junio 2009**

El presente trabajo fue financiado por la Universidad  
Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Realizado en la Unidad de Investigación “Dr. Mario Alvizouri  
Muñoz” del Hospital Gral. “Dr. Miguel Silva” de Morelia  
Michoacán.

## **AGRADECIMIENTOS**

En forma muy especial a mi familia. A mi madre Soledad y a mi padre Teodosio que me dieron con su ejemplo de vida, la fortaleza para luchar siempre y en cualquier momento hacia la superación personal. A mi esposo Héctor, a mis hijos Arlette, Myrna y Tadeo por su paciencia, sacrificio y acompañamiento en los momentos en que más lo necesité.

A mis queridas compañeras Luz Elena, Elisa y Paty. Las cuales mostraron hacia mi persona una verdadera amistad impulsándome siempre a continuar en el camino emprendido.

El más sincero agradecimiento a:

La universidad michoacana de san Nicolás de Hidalgo. Institución que a través de profesionistas científicos y docentes en el área de la investigación tuvieron a bien brindarme el apoyo para la realización de la presente investigación.

La Secretaria de Salud a través del “Hospital General Dr. Miguel Silva” por el apoyo recibido para mi crecimiento profesional.

Humberto Ruiz Vega. Maestro en Farmacología Básica, por su confianza y asesoría permanente en la realización del presente proyecto.

Sandra Huape Arreola Maestra en Farmacología Básica, por su apoyo constante para continuar hacia el objetivo planteado.

A todos y cada uno de los profesoras/es de la división de estudios de postgrado de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH. Docentes de la maestría en farmacología básica de las/os cuales tuve la fortuna de ser alumna y recibir conocimientos, orientaciones y vivencias de experiencias dentro de la enseñanza; que dejaron en mi inquietudes siempre hacia la búsqueda de la mejora profesional.

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
	1.1 Ritmos biológicos.....	1
	1.1.1 Ritmo circadiano.....	3
	1.2.1.1 Estructura y fisiología de los ritmos circadianos.....	5
	1.2 Turnos nocturnos de trabajo .....	8
	1.3 Sistema nervioso autónomo .....	8
	1.4 Variabilidad de la frecuencia cardíaca .....	10
	1.4.1 Métodos de evaluación .....	11
	1.5 Ansiolíticos.....	16
	1.5.1 Bromazepam .....	18
	1.6 Cronofarmacología .....	21
<b>II.</b>	<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>23</b>
	2.1 Turnos de trabajo y ritmo circadiano.....	23
	2.2 Cronofarmacología .....	24
<b>III.</b>	<b>DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA .....</b>	<b>26</b>
	3.1 Planteamientos del problema .....	26
	3.2 Justificación .....	26
	3.3 Hipótesis .....	26
	3.4 Objetivos .....	26
	3.4.1. Objetivo general .....	26
	3.4.2. Objetivos particulares .....	27
<b>IV</b>	<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
	4.1 Diseño experimental.....	28
	4.2 Muestra .....	28
	4.3 Criterios de selección .....	28
	4.3.1. Criterios de inclusión .....	28
	4.3.2. Criterios de exclusión .....	29
	4.3.3. Criterios de eliminación .....	29
	4.4. Dosis farmacológica .....	29
	4.5 Equipo .....	29
	4.6 Variables clínicas de estudio.....	29
	4.6.1 En el dominio del tiempo.....	29
	4.6.2 En el dominio de las frecuencias.....	30
<b>V</b>	<b>PROCEDIMIENTO .....</b>	<b>31</b>
	5.1 Métodos y técnicas de recolección de la información .....	31
	5.2 Pruebas de estrés .....	32
	5.3 Variación circadiana de la VFC .....	32
	5.4 Evaluación del efecto agudo del fármaco .....	33
<b>VI</b>	<b>MÉTODO DE ANÁLISIS .....</b>	<b>34</b>
	6.1 Comparación de las evaluaciones basales .....	34
	6.2 Evaluación de la respuesta al estrés.....	34
	6.3 Evaluación del efecto del fármaco .....	34

<b>VII</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
7.1.	Figuras 1 Comparación de valores basales.....	35
7.2	Figuras 2 Resultados de la respuesta al estrés .....	36
7.3	Tabla 1 Patrón de respuesta a la prueba de estrés .....	37
7.4	Tabla 2 Patrón de respuesta al efecto del fármaco.....	38
7.5	Tabla 3 Patrón de respuesta del efecto del fármaco en las pruebas de estrés .....	39
<b>VIII.</b>	<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>X.</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>44</b>

## **EVALUACIÓN DE LA CRONERGIA DE BROMAZEPAM EN VOLUNTARIOS CON TURNO NOCTURNO DE TRABAJO**

### **RESUMEN**

Cronobiológicamente se sabe que el organismo humano se rige por ciclos temporales que duran desde unos pocos segundos hasta varios meses o inclusive años. La mayoría de las variables fisiológicas cambian siguiendo uno de los ritmos biológicos más importantes: el ritmo circadiano, del cual depende que el ser humano viva las 24 horas del día en dos etapas una de vigilia y otra de sueño.

La frecuencia cardíaca se modifica constantemente, modulada principalmente por el sistema nervioso autónomo. Es por ello que la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) permite estudiar de manera no invasiva la actividad del sistema nervioso autónomo.

Por otra parte, se sabe que los trabajos nocturnos, considerados cronobiológicamente no aptos para la salud, alteran los ritmos circadianos de variables fisiológicas. Asimismo, es posible que la cronergia farmacológica (intensidad del efecto de un fármaco en función de su hora de administración) se vea modificada en este grupo de sujetos.

En el presente estudio clínico experimental, aleatorizado y doble ciego se evaluó la cronergia de la benzodiazepina bromazepam en 25 voluntarias sanas residentes de la ciudad de Morelia Michoacán: 15 trabajadoras con turno nocturno y 10 con turno diurno a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), como indicador de actividad autonómica dependiente del horario de trabajo.

Los resultados proporcionaron evidencia de que la ritmicidad circadiana de la actividad autonómica se encuentra ausente en trabajadoras con turno nocturno, no así en el grupo que trabaja en turno diurno. Asimismo, la cronergia del Bromazepam se presentó en las voluntarias con turno nocturno de trabajo con un patrón distinto que aquellas con turno diurno. Se reafirma que el individuo que se encuentra sujeto a un horario fuera de turnos cronobiológicos aptos para el

organismo humano presenta modificaciones en sus ritmos circadianos, que determinan respuestas diferentes en sus funciones fisiológicas y que en este estudio se hicieron evidentes ante la exposición a bromazepam.

### I INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Ritmos Biológicos

Desde la antigüedad se conoce la influencia del medio ambiente en la supervivencia de todos los seres vivos. Tanto las plantas como los animales se desarrollan bajo ambientes modificables según los ciclos de la naturaleza y su adaptación a estos ciclos externos se da a través del desarrollo de dispositivos fisiológicos capaces de generar ritmicidad denominados relojes biológicos, los cuales les han permitido escapar a su extinción <sup>1</sup>. A la variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones, se le denomina ritmo biológico <sup>2</sup>. Los ritmos biológicos rigen el ciclo sueño-vigilia en el hombre y determinan momentos de floración y migración de aves, la ritmicidad ha persistido a lo largo de la escala filogenética, es una característica fundamental de todos los seres vivos y suele estar asociada con cambios ambientales rítmicos <sup>3</sup>.

En el calendario egipcio (4200 A.c.), se plasma como el tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en las doctrinas de los médicos de ese tiempo. Hipócrates aconsejaba a los interesados en la medicina “investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas”. Estos conceptos de tiempo y periodicidad, fueron recogidos y ampliados por naturalistas griegos como Aristóteles y más tarde Galeno describiendo sobre la periodicidad del sueño, centrándola sobre el corazón el primero y en el cerebro el segundo.

Esta variación temporal y la influencia de los factores externos del medio ambiente en todo ritmo biológico fue demostrada por Halberg en 1954 y Aschoff en 1967, haciéndose más evidente en los ritmos circadianos <sup>1,4</sup>.

Los ritmos biológicos pueden ser endógenos o exógenos, según sean generados por el organismo o no. Los conceptos aceptados sobre los fenómenos cotidianos para el hombre, así como la floración de plantas, la reproducción estacional y la migración de aves, al considerarse como simples consecuencias a la acción de los factores externos,

fueron cambiados hace 250 años por los trabajos del astrónomo francés Jean-Jaques D Ortus de Marian, quien usando una planta heliotrópica demostró ritmicidad en ausencia de estímulo a factores externos; este experimento cambió las teorías que afirmaban que los ritmos en los seres vivos eran meras respuestas pasivas al ambiente, sugiriendo su localización endógena. En los seres humanos la naturaleza endógena de los ritmos biológicos, ha quedado demostrada por estudios recientes tanto fisiológicos como de genética molecular, con la expresión de los genes *per* (periodo), *tim* (tiempo) de la *Drosophila*, el gen *frq* (frecuencia) de la neurospora y el gen clock del ratón; los dos primeros: el gen *per* y el *tim*, participan en la sincronización de la ritmicidad circadiana.<sup>5</sup> Por otro lado la lesión, el trasplante y el cultivo in vitro de los centros productores de ritmicidad, ha reforzado esta teoría endógena<sup>6,7</sup>.

Un organismo bajo condiciones ambientales constantes, se dice que se encuentra en curso libre. Este período manifestado en curso libre se conoce como período endógeno y se designa con la letra griega tau ( $\tau$ ), cuando las condiciones ambientales se mantienen constantes, el valor de tau es muy estable, es una de las características más estables del ritmo de un organismo. Cada ritmo de periodo tau es una característica propia de cada especie que se transmite de forma mendeliana siendo probable que este determinada genéticamente, por lo que se dice que el ser humano es capaz de generar sus propios ritmos, los cuales están determinados por relojes endógenos que en condiciones normales se sincronizan con las variaciones cíclicas ambientales. La luz ambiental puede afectar el valor del periodo. Cuando un animal se encuentra bajo condiciones ambientales periódicas manifiesta un ritmo circadiano con el mismo período que el entorno, y se dice que el ritmo endógeno está encarrilado o sincronizado por el entorno ambiental. Los elementos externos que utiliza el organismo como referencias temporales para poder encarrilar sus ritmos se conocen con el término alemán zeitgebers (marcadores de tiempo). El zeitgeber más conocido y universal es, sin duda, la alternancia entre luz y oscuridad; otros elementos que pueden actuar como zeitgebers en determinadas circunstancias y especies animales es la actividad motora<sup>8</sup>.

La presencia de ritmos integrados a las funciones fisiológicas del organismo humano, se ha hecho patente desde tiempo atrás, se reafirma en el siglo XIX por Aschoff, Wever y Siffre los cuales desarrollan las primeras investigaciones en sujetos humanos, apareciendo las primeras descripciones sobre ritmos diarios de temperatura en trabajadores nocturnos y en soldados durante las guardias nocturnas<sup>9</sup>. A mediados del siglo XX nace la cronobiología, evidenciando que todas las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales son periódicas<sup>10</sup> definiéndosele como el estudio de los mecanismos y alteraciones de la estructura y orden temporales de cualquier fenómeno biológico. La variación temporal y la influencia de los factores externos del medio ambiente en todo ritmo biológico quedaron demostradas en 1954 por Halberg y por Aschoff en 1967, haciéndose más evidente en los ritmos circadianos<sup>4</sup>.

### 1.1.1 Ritmo circadiano

Los ritmos biológicos más comunes están condicionados con un periodo cercano a las 24 horas y están relacionados geofísicamente con la rotación terrestre alrededor de su propio eje, de ahí su clasificación en tres grupos de acuerdo con la frecuencia de su oscilación: ultradianos, circadianos e infradianos<sup>11</sup>.

Los Ritmos Ultradianos comprenden ciclos que ocurren varias veces en un día, y que tienen períodos menores a 19 horas, entre los que se ubican: el ritmo respiratorio, el ritmo cardíaco y las ondas eléctricas cerebrales entre otros. Los ritmos circadianos que comprenden ciclos cuyo período es cercano a las 24 horas; varían de un individuo a otro con oscilaciones de pocos minutos, pero con un periodo relativamente constante para cada especie, ubicados en un intervalo de 19 a 29 horas, ubicándose en este grupo: el ritmo de la secreción hormonal del cortisol y la liberación de melatonina. Finalmente se describen los ritmos Infradianos, donde la duración del período es mayor a 29 horas, como el ciclo menstrual de los mamíferos y los ciclos reproductivos<sup>12</sup>.

El ritmo circadiano ha sido el más estudiado; el término se acuña en la década de los sesenta (1960) por el profesor Franz Halberg, a partir de los términos circa (Lat., "alrededor") y diem (Lat., día)<sup>13</sup>. Desde el punto de vista fisiológico, el ritmo circadiano determina que el ser humano viva las 24 horas del día en dos etapas una de vigilia y

otra de sueño, por lo que el hombre necesita un periodo regular de descanso, pero aún mientras duerme los impulsos eléctricos del cerebro tienen su propio ritmo. Sea cual fuere su periodo, los ritmos del cuerpo humano actúan armónicamente <sup>14</sup>. Existen otros parámetros que siguen una variabilidad en las 24 hrs. más dependiente de la actividad-reposo que de día-noche, ejemplo de ello se muestra en la presión arterial <sup>15</sup>.

En la maduración de los ritmos, existe una serie de influencias de la madre y del ambiente que empiezan desde la etapa fetal, como son la luz y el acceso a la comida. Al momento del nacimiento, la mayoría de animales presentan ritmos ultradianos en la mayor parte de sus variables. En el hombre, los recién nacidos presentan un patrón irregular las primeras 4 semanas de vida, entre las semanas 5 y 9 aparece un patrón similar al ritmo circadiano en curso libre y a partir de la semana 16 ya presenta un ritmo de sueño-vigilia similar al del adulto. Por lo que el sistema circadiano se desarrolla durante el período postnatal, dándose un cambio de ritmicidad de ultradiana a circadiana, aumentando su amplitud hasta llegar a la edad madura. Las características de los ritmos circadianos se mantienen a lo largo de la vida adulta. En la vejez se producen una serie de cambios, como son un acortamiento de la tau, una disminución de la amplitud del ritmo circadiano, la aparición de un ritmo ultradiano y una desincronización interna. Los ritmos circadianos son heredables, propiedad identificada en poblaciones de moscas del género *Drosophila*, confirmándose la persistencia hasta por 600 generaciones <sup>16</sup>.

En 1845 Davy reporta por primera vez en humanos, la presencia del ritmo circadiano de la temperatura corporal <sup>17</sup>. En 1994 Smolensky publica las variaciones de la hora pico de las funciones fisiológicas (Fig.1) y durante el mismo periodo se describen los ritmos circadianos de ciertas enfermedades (Fig.2), ejemplo de ello es que la mayor actividad de factores de riesgo coronario para la presentación de eventos cardiovasculares agudos, es en las primeras horas del día al igual que la variación circadiana del cortisol <sup>18</sup>.



Rev Mex Cardiol 1999; 10 (4)

Figura 1 Estructura Circadiana humana



Figura 2 Ritmos Circadianos de las enfermedades humanas

### I.1.2 Estructura y fisiología de los ritmos circadianos

El sistema circadiano en los mamíferos consta de tres componentes básicos: a) Un sistema generador de ritmicidad (“Oscilador”) constituido por marcapasos circadianos, acoplados entre si y capaces de generar una señal de tiempo con periodicidad cercana a las 24 horas. b) Un sistema de sincronización por estímulos externos (Foto detector), compuesto por los receptores y vías sensoriales que transmiten a los marcapasos circadianos la información sincronizante sobre los ciclos ambientales. Y c) un sistema

de sincronización interna (Señal de salida), entre los marcapasos circadianos y los efectores que expresan ritmicidad <sup>19, 20, 21</sup>.

### a) Sistema generador de ritmicidad

El principal marcapaso endógeno del sistema generador de ritmicidad en los mamíferos de prácticamente todos los ritmos circadianos es el núcleo supraquiasmático (NSQ), sobre todo de los ritmos correspondientes a la actividad motora y ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que no es el único marcapaso, dado que su ablación o destrucción en animales pone en evidencia la persistencia del ritmo de la temperatura corporal y el de anticipación del alimento, y en seres humanos invidentes la aplicación de la hormona melatonina producida por la glándula pineal regula los desordenes del sueño derivados de las alteraciones del ritmo circadiano, por lo cual sugieren la existencia de otras estructuras con función de marcapaso, siendo poco probable la existencia de un solo “reloj maestro” <sup>22</sup>.

En el hombre, el grupo de neuronas del hipotálamo medial que integra el NSQ se ubica en las paredes del tercer ventrículo, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico, el cual presenta un máximo de actividad de descargas durante el día<sup>23</sup>. La mayoría de estas neuronas del NSQ varían su actividad espontánea en respuesta a la entrada de luz por la retina, y generalmente aumentan su frecuencia de descarga de forma proporcional a la intensidad de la luz que llega a la retina, así la sincronización del ritmo circadiano a la luz es mediada por este principal oscilador biológico en los mamíferos<sup>24</sup>.

El NSQ se ha constatado anatómicamente, sin embargo los límites no se han definido. Se compone de aproximadamente 10,000 neuronas de tamaño relativamente pequeño, de axones cortos y campos dendríticos pequeños que presentan una frecuencia espontánea de descarga muy baja <sup>25</sup>.

### b) Un sistema de sincronización por estímulos externos o Foto detector

Las vías aferentes conducen la información de las señales externas al organismo u otras zonas del sistema nervioso al NSQ; están conformadas por el tracto retinohipotalámico, el tracto geniculohipotalámico, vías procedentes de los núcleos del rafe y de las neuronas tuberomilares de la hipófisis posterior. La información luminosa, para llegar a la glándula pineal la cual se encarga de la síntesis y liberación de melatonina, inicia en el tracto retinohipotalámico (TRH), el cual transmite la información luminosa al NSQ y éste lo envía al núcleo dorso medial del hipotálamo, el cual a través del haz del cerebro medio anterior, proyecta al ganglio cervical superior, que inerva a la glándula pineal.

### c) Un sistema de sincronización interna

Las vías eferentes se pueden clasificar según la zona del sistema nervioso central a la que se proyectan. Entre las vías eferentes que se dirigen al hipotálamo destacan las eferentes al núcleo paraventricular, presumiblemente involucrado en el control de los ritmos de funciones hormonales y autonómicas, eferentes al área preóptica, involucrada en la regulación de la temperatura, balance de fluidos y la conducta sexual y finalmente las eferentes al área retroquiasmática, desde la cual se envían señales a los hemisferios cerebrales (regulación de la conducta), tronco encefálico (regulación autonómica) y a la médula espinal (control sensorial y motor). Por otro lado, las vías eferentes que se dirigen a partes fuera del hipotálamo incluyen las que se proyectan al tálamo (locomoción), sistema límbico (memoria y tono afectivo) y al núcleo geniculado lateral <sup>26</sup>.

### Relación del Sistema Circadiano con otros sistemas

Las estructuras del sistema circadiano se encuentran en íntima relación con otros sistemas, como los ejes hipotálamo-hipofisarios-suprarrenal, sistema cardiovascular, inmunitario, hematopoyético, coagulación, ciclo celular, glándula pineal y funciones superiores cerebrales. Todos estos sistemas se sincronizan a través de sustancias que interaccionan con ellos, como son las hormonas y neurotransmisores, organizando los ritmos de determinados procesos fisiológicos. De los neurotransmisores más

importantes que utiliza este sistema es el GABA (Acido gama amino butírico) siendo el más abundante tanto en el NSQ, como en las vías eferentes <sup>18,19</sup>.

### **I.2 Turnos nocturnos de trabajo**

En la actualidad, la situación socioeconómica y las exigencias laborales propician que el ser humano trabaje en turnos rotatorios, contemplando dentro de esta rotación las jornadas nocturnas. Se estima que actualmente un 20% de la población mundial labora en estos turnos rotatorios <sup>27</sup>, elevándose en las ciudades industrializadas hasta un 22% <sup>28</sup>, y se espera que para este siglo XXI se incremente hasta en un 40% <sup>29</sup>. Los servicios que demandan atenciones de emergencia, como la salud y la seguridad, contemplan dentro de su programación de trabajo estos horarios considerados no convencionales para el organismo humano, y día a día la industria y otros campos de trabajo como los aserraderos adoptan dentro de sus horarios los turnos de trabajo nocturnos <sup>30</sup>.

En condiciones normales, la presencia de ritmicidad en las funciones fisiológicas es necesaria para mantener la salud del individuo; al presentarse una desincronización interna los ritmos quedan desfasados entre si, favoreciendo trastornos que inciden negativamente sobre la salud <sup>31</sup>.

En el año 2007, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) señaló la implicación entre la interrupción del ritmo circadiano y el cáncer, lo que ha propiciado la realización de investigaciones en el ámbito epidemiológico y de la salud pública relacionados a la causalidad sobre esta patología <sup>32</sup>. Otros autores asocian esta desincronización a alteraciones neuroendocrinas, cardiovasculares, obesidad y diabetes <sup>33</sup>.

### **I.3 Sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso autónomo (SNA), es uno de los dos grandes componentes del sistema nervioso periférico (SNP). Regula o modula gran diversidad de funciones esenciales que permiten mantener la homeostasis del organismo, en respuesta a alteraciones del medio interno, como estímulos externos. Participa importantemente en

funciones vitales como la tensión arterial, respiración, el funcionamiento cardiovascular y cardíaco, la secreción glandular tanto exócrina como endocrinas y temperatura corporal entre otras muchas funciones viscerales del organismo.

Anatómicamente el SNA se divide en: Sistema Simpático o Adrenérgico, Toracolumbar y el Sistema Parasimpático o Colinérgico, Craneosacral. La primera neurona autónoma tiene su origen en el sistema nervioso central (SNC) y sus axones abandonan el SNC, formando las llamadas fibras preganglionares, hacen sinapsis con otras neuronas fuera del SNC formando los ganglios autónomos. Los axones de estas neuronas ganglionares constituyen así las fibras postganglionares que terminan haciendo sinapsis con las células efectoras. En general las fibras preganglionares son mielínicas y las postganglionares son amielínicas, aunque existen algunas excepciones.

Las fibras axonales preganglionares en ambos sistemas Simpático y Parasimpático, secretan como agente neurotransmisor la acetilcolina (Ach) a nivel preganglionar. Las terminales de las fibras postganglionares del SNS liberan noradrenalina (NA) con excepción de las glándulas salivales. Las terminales de las fibras postganglionares del SNP liberan acetil colina (Ach).

Los efectos más importantes del SNS están relacionados con la circulación y la respiración. La estimulación adrenérgica produce un aumento del gasto cardíaco, así como una broncodilatación. Se inhiben las secreciones gastrointestinales y se estimula el metabolismo en general.

El SNS juega un papel fundamental en la preservación del organismo, ya que ocasiona de forma rápida y muy efectiva una respuesta a estímulos exteriores que pueden amenazar la integridad del individuo.

La activación del SNP está orientada, al contrario de la del simpático, a la conservación de la energía, su estimulación produce disminución de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción auriculo ventricular. Origina constricción del músculo liso con

afectación bronquial, miosis, etc. Los signos de descarga parasimpática son: náusea, vómito, movimientos intestinales, enuresis, defecación y un aumento de secreciones.

Ambos sistemas Simpático y Parasimpático son complementarios, trabajan coordinadamente participando en el desarrollo de funciones de numerosos órganos y sistemas del cuerpo humano <sup>34</sup>, actuando según cambian las condiciones medioambientales.

A nivel del corazón ambas ramas Simpática y Parasimpática, inciden sobre la frecuencia cardíaca (cronotropismo) y contractilidad (inotropismo). El nervio que inerva el corazón es un nervio mixto, compuesto por fibras eferentes del SNP (fibras del nervio vago) y del SNS.

Las fibras parasimpáticas se distribuyen principalmente en los nodos senoauricular y auriculoventricular y en menor grado en las aurículas. Tienen muy poca o nula distribución en los ventrículos, así el principal efecto de la estimulación vagal es cronotrópico. Las fibras simpáticas se distribuyen al igual que las del parasimpático en el nodo SA y AV, pero tienen una distribución ventricular mucho más importante que el nervio vago, mantienen el tono simpático. En relación al flujo coronario hay evidencias de que el SNS tiene influencia en la regulación de la resistencia de los pequeños vasos coronarios y vasos de conductancia más grandes.

A las alteraciones del SNA se le denomina disautonomía y se manifiesta por una serie de síntomas entre los que destacan: la diarrea de predominio nocturno, sudoración o trastornos vasomotores localizados en ciertas áreas del cuerpo, episodios de palpitaciones rítmicas en reposo y sin causa evidente entre otras <sup>35</sup>.

### **1.4 Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)**

La frecuencia cardíaca es el número de latidos cardíacos por unidad de tiempo y se expresa como latidos por minuto. En el corazón humano normal, el impulso nervioso para cada latido se origina en el nodo sinusal (SA) denominándose ritmo sinusal (RS) y se modula en el nodo auriculoventricular (AV) para mantener en promedio una

frecuencia cardíaca alrededor de 70 veces por minuto en reposo, por lo que su funcionalidad depende de la integridad del nodo sinusal y de las influencias neurohumorales, las excitadoras del simpático (catecolaminas) que aumentan el número de latidos por minuto y las inhibitorias (acetilcolina) del vago, que lo disminuyen<sup>36, 37</sup>.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se basa en que dicha frecuencia no es uniforme, sino que el periodo varía continuamente por unos cuantos milisegundos, y que las componentes periódicas de dichas variaciones están determinados por las dos ramas del sistema nervioso autónomo, la simpática que acelera las diversas funciones del organismo y por la parasimpática que las atempera, a través de las cuales se ha podido explorar la influencia del sistema nervioso autónomo hacia el corazón. La importancia clínica de la VFC fue reconocida en 1965, al notar que el sufrimiento fetal era precedido por alteraciones en los intervalos entre latidos, antes que apareciera algún cambio apreciable en la frecuencia cardíaca. Durante los años 70 se idearon pruebas simples de la diferencia entre ondas R consecutivas (RR) para detectar neuropatía autonómica en pacientes diabéticos<sup>38</sup> Estudios recientes demuestran el valor pronóstico de la VFC en padecimientos como infarto agudo del miocardio, eventos isquémicos, insuficiencia cardíaca entre otros<sup>39</sup>.

### **1.4.1 Métodos de evaluación**

El análisis matemático y espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca permite evaluar de manera indirecta el influjo de las dos ramas del sistema nervioso autónomo, la simpática y la parasimpática sobre el corazón.

Método en el dominio del tiempo.

Un gráfico de periodos contra el tiempo recibe el nombre de tacograma. En un tacograma se pueden calcular indicadores de VFC en el dominio del tiempo, que pueden ser divididos en dos clases: las obtenidas de la medición directa de los intervalos NN y las obtenidas de la diferencia entre intervalos NN. Estos indicadores pueden ser obtenidos del análisis de un registro electrocardiográfico de 24 horas o de 5 minutos, este último permite hacer comparaciones de la VFC durante el descanso y el

sueño entre otras actividades<sup>40</sup>. La desviación estándar (SDNN) es la variable más simple que se puede calcular, es la raíz cuadrada de la varianza. La varianza es matemáticamente igual a la potencia total del análisis espectral. SDNN refleja el total de los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el periodo registrado de los intervalos NN. Para registros mayores (generalmente de 24 horas), se calcula el promedio de la desviación estándar de intervalos NN (SDANN) sobre periodos cortos de cinco minutos, el cual es un estimador de los cambios de la frecuencia cardíaca debidos a ciclos más largos de cinco minutos. Otros indicadores utilizados son:

- La raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de los intervalos sucesivos NN (RMSSD),
- El número de las diferencias de intervalo sucesivos NN que sean mayores de 50 milisegundos (NN50).
- La proporción derivada de dividir la NN50 entre el número total de los intervalos NN (pNN50)

Todas las anteriores son mediciones de variación de término corto, que estiman variaciones de alta frecuencia en la duración del periodo cardiaco y están altamente correlacionadas<sup>41</sup>.

Método en el dominio de frecuencias.

Varios métodos espectrales para el análisis del tacograma se han aplicado desde finales de los sesenta<sup>42</sup>. El análisis de la densidad espectral de potencia (PSD) proporciona información básica, de cómo la varianza se distribuye como función de la frecuencia.

Los métodos para calcular la PSD se clasifican generalmente en paramétricos y no paramétricos. En la mayoría de los casos ambos métodos dan resultados semejantes.

Las ventajas de los métodos no paramétricos son:

1. La sencillez del algoritmo usado para la transformada de Fourier (FFT)
2. La alta velocidad del procesamiento.

Mientras que las ventajas de los métodos paramétricos son:

1. Una curva más suave para PSD, independientemente de la banda de frecuencia.
2. El fácil procesamiento posterior del espectro para el cálculo automático de los componentes de alta y baja frecuencia, con una identificación fácil de la frecuencia central de cada componente.
3. Una estimación precisa de PSD aún sobre un pequeño número de muestras, en cuyo caso se supone que la señal se mantiene estacionaria.

La desventaja básica de los métodos paramétricos, es la necesidad de verificación de lo adecuado del modelo escogido y de su complejidad.

Los tres componentes espectrales principales que se distinguen en un espectro de corta duración, que va de 2 a 5 minutos son los componentes de frecuencias muy bajas (VLF, de 0.004 a 0.03 Hz), de frecuencias bajas (LF, de 0.03 a 0.15 Hz), y de frecuencias altas (HF, de 0.15 a 0.40 Hz). La distribución de la potencia y de la frecuencia central para LF y HF no son fijas, ya que pueden variar por modulaciones autonómicas del periodo cardíaco. La explicación fisiológica para la componente de VLF está mucho menos definida y se cuestiona la existencia de un proceso fisiológico específico atribuible a esos cambios del periodo cardíaco. La componente VLF de un registro de corta duración es una medición dudosa que deberá ser abolida, cuando se interprete PSD en un electrocardiograma de corta duración.

La medición de las componentes VLF, LF, y HF se hacen usualmente en valores absolutos de potencia (milisegundos cuadrados). LF y HF pueden también medirse en unidades normalizadas, que representan el valor relativo de cada componente en proporción a la potencia total y tiende a minimizar el efecto de los cambios en la potencia total. Expresan el comportamiento controlado y balanceado de las dos ramas del sistema autónomo.

El análisis espectral, también puede usarse para analizar la secuencia de intervalos NN de un periodo completo de 24 horas. El resultado entonces incluye la componente de frecuencias ultra bajas (ULF), además de VLF, LF y HF.

Si el mecanismo responsable de la modulación del ciclo cardiaco a una cierta frecuencia que permanece inalterada durante todo el periodo del registro, entonces la componente del VFC a dicha frecuencia puede usarse como una medida de tal modulación. Si la modulación no es continua, la interpretación de los resultados del análisis de la frecuencia está menos definida.

En particular, los mecanismos fisiológicos responsables de la modulación del ciclo cardiaco para los componentes de potencia LF y HF no pueden ser considerados estacionarios para un lapso de 24 horas, por lo tanto la realización del análisis espectral en un periodo completo de 24 horas es tan bueno como los resultados espectrales obtenidos de segmentos tan cortos como 5 minutos promediados sobre un periodo completo de 24 horas <sup>43</sup>.

Correlación fisiológica de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Las variaciones del intervalo NN que se presentan durante las condiciones de reposo representan un refinamiento de los mecanismos de control de la frecuencia cardiaca, latido a latido. La actividad simpática y vagal eferente dirigida al nodo sinusal está caracterizada por descargas largas, sincronizadas con cada ciclo cardiaco, que puede ser modulada por el SNC y oscilaciones periféricas (oscilación en la presión arterial y en los movimientos respiratorios). Esas oscilaciones, generan fluctuaciones rítmicas en la descarga neural eferente, que se manifiesta como oscilaciones cortas y largas en el periodo cardiaco.

El análisis espectral de la VFC ha ampliado el conocimiento de los efectos moduladores de los mecanismos neurales sobre el nodo sinusal. La actividad vagal eferente es una contribución mayor al componente de HF, de acuerdo a los resultados de observaciones clínicas y experimentales de maniobras autonómicas, como estimulación vagal eléctrica,

bloqueo de receptores muscarínicos y vagotomía <sup>44</sup>. Es de mayor controversia la interpretación de la componente LF, que es considerada por algunos, como un marcador de modulación simpática (especialmente cuando se expresa en unidades normalizadas) y por otros como un parámetro que incluye tanto influencias vagales como simpáticas. Esta discrepancia, se debe a que en algunas condiciones asociadas con excitación simpática, se observa un decremento en la potencia absoluta de los componentes de LF. Es importante recalcar que durante la activación simpática, la taquicardia resultante, usualmente se acompaña por una reducción marcada en la potencia total, en tanto que sucede lo contrario durante la activación vagal. Cuando los componentes espectrales se expresan en unidades absolutas (milisegundos al cuadrado), los cambios en la potencia total influyen en LF y en HF en la misma dirección y previenen la apreciación de la distribución factorial de la energía<sup>45</sup>. La explicación fisiológica para la componente de VLF está mucho menos definida y se cuestiona la existencia de un proceso fisiológico específico, atribuible a esos cambios del periodo cardíaco. La componente VLF de un registro de corta duración es una medición dudosa que deberá ser abolida cuando se interprete PSD en un ECG de corta duración.

Interpretación de los componentes de la VFC.

Los parámetros obtenidos con el método del dominio del tiempo reflejan principalmente modulación autonómica sobre la frecuencia cardíaca, pero proporcionan poca información acerca de la actividad simpática y parasimpática, considerada individualmente, aunque RMSSD, NN50 y pNN50 se han encontrado mayormente asociados con actividad parasimpática. Por el contrario, el análisis espectral de frecuencias de VFC explora la influencia simpática y parasimpática sobre la frecuencia cardíaca en forma separada.

La componente HF, que va de 0.15 a 0.40 Hz del espectro de HRV, esta mediada exclusivamente por actividad vagal y la componente LF que va de 0.03 a 0.14 Hz., esta mediada por la actividad simpática, con influencia de la actividad vagal. El balance simpato-vagal se puede estudiar con la relación LF/HF: un incremento en la relación LF/HF sugiere actividad simpática aumentada y/o actividad parasimpática disminuida <sup>46</sup>.

La actividad vagal, es el mayor contribuyente a componente HF. La estimulación directa del nervio vago causa una disminución en la componente LF, un aumento en la componente HF y una disminución en la relación LF/HF. La VFC se ve afectada por medicamentos, edad, postura, frecuencia cardiaca media, isquemia miocárdica, ejercicio físico, estrés emocional y neuropatía autonómica, entre otros factores <sup>47, 48</sup>.

Existen varias observaciones con respecto a componentes LF; algunos estudios sugieren que la LF, cuando se expresa en unidades normalizadas, es un marcador cuantitativo de modulación simpática; otros estudios ven a la LF como un reflejo de actividad simpática y actividad vagal. Consecuentemente, la relación LF/HF es considerada por algunos investigadores como un espejo de balance simpático-vagal o reflejo de modulaciones simpáticas <sup>49</sup>. Después de usar bloqueadores selectivos parasimpáticos, se suprime la componente de HF y se disminuye la componente de LF. Si se usan tanto bloqueadores simpáticos como parasimpáticos se suprimen todos los componentes del control de VFC. Las interpretaciones fisiológicas de los componentes de las frecuencias más bajas de VFC (que son los componentes de VLF y de las ULF) esperan futuras elucidaciones <sup>43</sup>, aunque se ha descrito a VLF asociado con el sistema sistema renina-angiotensina <sup>50</sup>.

### **I.5 Ansiolíticos**

Sedantes Hipnóticos. En 1853 se produjo el bromuro como la primera sustancia con acción sedante e hipnótica, en 1961 se introduce el primer agente benzodiazepínico, <sup>51</sup>, <sup>52</sup> y para 1984 se da el escandaloso consumo mundial de las benzodiazepinas que obligó a la Comisión de Estupefacientes de la ONU a dictaminar sobre su uso, dado que se mostraban las cifras más elevadas de producción y consumo del diazepam (Valium) y de otras 33 benzodiazepinas, que jamás droga alguna había alcanzado, calculándose conservadoramente cinco mil toneladas, que equivalen a un billón de dosis. Después de acalorado debate, las benzodiazepinas se quedaron en la Lista IV, la más cómoda ya que en la mayoría de los países esto implicaba que no se requería receta médica para adquirirlas. En 1985 la ONU informó que aproximadamente 600 millones de personas en el mundo tomaban diariamente uno o varios ansiolíticos. Actualmente son más de 30

benzodiazepinas las que continúan usándose, y las estadísticas actuales no reflejan la realidad del consumo ni el grupo de población en el cual recae<sup>53,54</sup>. Las benzodiazepinas, al igual que los antidepresivos de acción ansiolítica, los bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, el alcohol y los barbitúricos son depresores del sistema nervioso y ejercen acción selectiva a nivel de estructuras límbicas (núcleo amigdalino, hipocampo y septum)<sup>55,56</sup>.

En la actualidad las benzodiazepinas se ubican dentro de las terapias farmacológicas ansiolíticas más frecuentemente prescritas<sup>57, 58</sup>, sin embargo estos fármacos no se encuentran exentos de efectos colaterales resultantes de sus propiedades sedantes e hipnóticas como son: el alargamiento del tiempo de reacción, disminución de la atención, amnesia anterógrada, fatiga pasajera, mareo, sequedad de boca, taquicardia, ataxia y particularmente depresión, dependiente de la dosis. Dosis bajas disminuyen la intranquilidad, la tensión emocional y la ansiedad sin mermar ostensiblemente la percepción sensorial y el estado de alerta; dosis medias provocan calma o somnolencia (sedación); dosis altas, sueño (hipnosis farmacológica); y dosis mayores, inconsciencia, anestesia quirúrgica, coma y depresión fatal en las funciones respiratoria y cardiaca, pero los más serios problemas surgen de su potencial adictivo ya que su uso repetido produce tolerancia, dependencia física y psicológica.

La interrupción brusca de las benzodiazepinas se acompaña de un síndrome de abstinencia. Los efectos colaterales inician con un ligero trastorno de la atención y capacidad de concentración y conforme avanza el estado de sedación el individuo se vuelve menos capaz de realizar actividades mentales o motoras, tornándose los movimientos cada vez más torpes y volviéndose difícil caminar o mantenerse en pie ya que la velocidad de reacción y la coordinación muscular se afectan de modo progresivo debido al deterioro de la conciencia de vigilia. Pueden producir distintos grados de amnesia al bloquear la transferencia de información desde la memoria inmediata a la de largo plazo. Todo ello resultado de sus propiedades sedantes e hipnóticas<sup>59</sup>.

### I.5.1 Bromazepam

El bromazepam es una de las modernas benzodizepinas más frecuentemente prescritas en la actualidad por sus propiedades sedantes y relajantes, efecto determinado al igual que todas las benzodizepinas, por inhibición de los reflejos espinales y su acción a nivel central en el sistema límbico talámico e hipotalámico, del cual depende su efecto ansiolítico. Es bien tolerado, tanto por vía oral como intravenosa, incluso a dosis más altas que las terapéuticas <sup>60</sup>.

#### Farmacodinamia.

El Bromazepam, al igual que el resto de benzodizepinas, ejerce una acción selectiva a nivel de estructuras límbicas (núcleo amigdalino, hipocampo y septum). Esta acción esta determinada por la formación del complejo receptor postsináptico GABA-benzodizepínico.

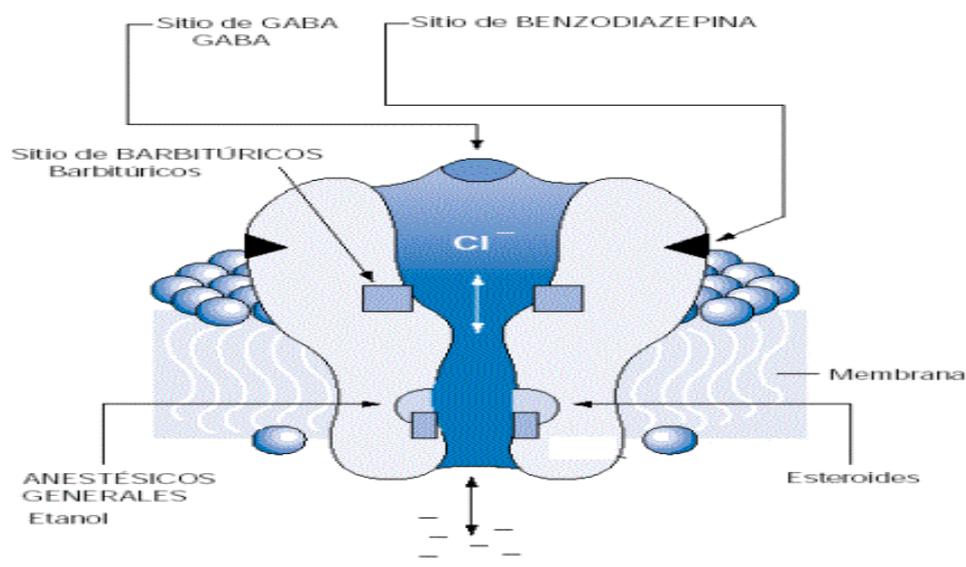


Figura. 3 Esquema del receptor GABA<sub>A</sub>

Potencian la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gaba aminobutírico (GABA<sub>A</sub> receptor inhibitorio del sistema nervioso central de mamíferos), al unirse el fármaco a componentes moleculares de este receptor, favoreciendo el ingreso de iones cloro a la célula, lo cual genera hiperpolarización celular y disminuye la excitabilidad neuronal

(produce a una menor actividad neuronal), finalizando con la inhibición GABAérgica a todos los niveles del neuroeje del sistema nervioso, por inhibición de los reflejos espinales <sup>58</sup>.

Por otro lado cabe mencionar que un efecto GABAérgico similar al producido por la mayoría de fármacos ansiolíticos benzodiazepínico se presenta con la progesterona y sus metabolitos, los cuales actúan como moduladores positivos al aumentar la afinidad del receptor GABA<sub>A</sub> incrementándose la frecuencia y duración de la apertura del canal de cloro acoplado al complejo receptor induciendo acciones ansiolíticas y antidepresivas mediadas por su activación <sup>61</sup>.

La estructura química del bromazepam logra su efecto sedante por la presencia de un grupo fenilo en la posición 5 del anillo diazepínico y un átomo captador de electrones en la posición 7, como es el halógeno bromo <sup>62</sup>.

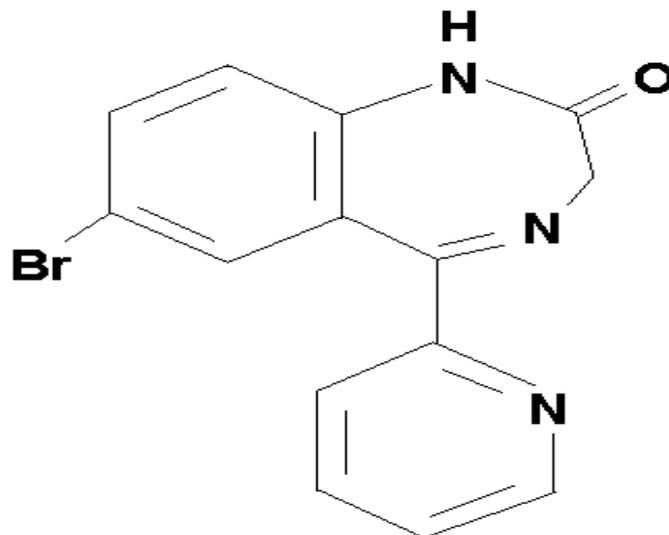


Figura 4 Estructura química deL bromazepam. (7-Bromo-1,3-dihidro-5-(pidinil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

### Farmacocinética

Se absorbe con rapidez, por hidrólisis ácida a través de la mucosa gastrointestinal, alcanzando picos de concentración plasmática entre 1 y 4 horas posteriores a su ingestión. Su vida media ( $t_{1/2}$ ) es de aproximadamente 10 horas, lo que la clasifica entre

las benzodiazepinas de vida media breve a intermedia; se liga a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina en un 70%. Su distribución inicial es "rápida" seguida de una redistribución "más lenta" por tejidos menos perfundidos (tejido graso). Al igual que otras drogas benzodiazepinas, es altamente lipofílica y pasa con facilidad la barrera hematoencefálica; su biotransformación, a nivel hepático primero por reacciones oxidativas, da metabolitos activos (3-hidroxibromazepam) e inactivos (3-hidroxibenzoilpiridina), posteriormente por reacciones de conjugación con ácido glucurónico produce metabolitos inactivos excretados por vía renal. La excreción renal depende en gran medida de su biotransformación a nivel hepático, que puede estar determinada por fisiopatología del órgano <sup>59</sup>.

La dosis promedio del bromazepam en pacientes ambulatorios va desde 1.5 mg hasta 12 mg en 24 horas. En los ancianos debe reducirse la dosis a la mitad. Dosis bajas disminuyen la intranquilidad, la tensión emocional y la ansiedad sin mermar ostensiblemente la percepción sensorial y el estado de alerta, actuando como un miorelajante (por alargamiento del tiempo de reacción); dosis medias provocan calma o somnolencia; A dosis mayores responden los niveles corticales manifestados por sueño (hipnosis farmacológica), confusión inconsciencia, anestesia quirúrgica, coma y depresión fatal en las funciones respiratoria y cardiaca.

Su uso debe ser cauteloso en pacientes ancianos o debilitados, por su sensibilidad a psicotrópicos y por los procesos de oxidación hepática deficientes en edad avanzada y hepatopatías. Es importante no perder de vista la modificación de las reacciones del paciente en función de las habilidades físicas y conductuales, que limitan en gran medida el desempeño de sus actividades.

El bromazepam puede conducir a dependencia física o psíquica, que sucede después de la administración ininterrumpida durante largo tiempo; se recomienda interrumpir el tratamiento en forma gradual, para que no se desencadene el síndrome de abstinencia: bastan cuatro semanas de usar a diario dosis altas y seis con dosis medias; su suspensión puede causar inquietud, ansiedad, insomnio, temblores, debilidad, náuseas

y vómito, síntomas que pueden ser progresivos y llegar a ser más graves que los producidos por opiáceos, suscitando un cuadro de delirium tremens con crisis epilépticas cuyo desenlace es muchas veces mortal<sup>57,63</sup>.

### **1.6 Crono farmacología**

En farmacología se sabe que a partir del momento en que una sustancia es introducida en el cuerpo, su concentración en el organismo aumentará, alcanzará su máxima concentración y después disminuirá. Métodos y modelos matemáticos han permitido caracterizar la farmacocinética de un fármaco, entendida como evolución de su concentración en el organismo en función del tiempo<sup>64</sup>.

La cronofarmacología estudia los cambios rítmicos en biodisponibilidad, aclaración, metabolismo y excreción de fármacos por el organismo en función del momento del ciclo biológico en que se hace la administración<sup>65</sup> y sustenta el hecho de que la eficacia de una terapia farmacológica depende de la cronergia del fármaco, así como de la modulación de dicha cronergia por los ritmos biológicos particulares del sujeto.

### **Cronergia**

Se entiende por Cronergia de un fármaco a la intensidad de respuesta al fármaco en función de la hora de administración.

Las etapas de la cinética de un fármaco, comprende el transito en mayor o menor medida por diferentes fluidos corporales, órganos o sistemas del organismo donde la influencia de las características fisiológicas propias de cada uno de ellos, además de la influencia de los ritmos biológicos en cada tipo de célula y sistema enzimático, puede modificar esta cinética del fármaco, modificando finalmente el modelo farmacocinético de una droga<sup>66,67</sup>.

En la 17ª edición del “Arzneiverordnungen” publicado en 1992 por la comisión de drogas de la asociación médica Germana hace recomendaciones concernientes a la hora de dosificación de las drogas en ciertas enfermedades<sup>68, 69,70</sup>.

Por ejemplo, la acrofase de la secreción del cortisol en el ser humano se produce al despertar. Por tanto, la terapéutica orientada a disminuir sus efectos debe realizarse administrando la mayor parte de la dosis en las primeras horas de la mañana o hasta el mediodía.

Dado que existen variaciones rítmicas de los efectos farmacológicos a nivel de los órganos y tejidos e igualmente a nivel celular y subcelular, y donde la manipulación de los factores exógenos (del medio ambiente), pueden influenciar los ritmos circadianos de sensibilidad a un xenobiótico al igual que influenciar otros ritmos biológicos, se recomendó que en estudios farmacológicos se debe tener en cuenta no solo la especie animal, vía de administración, protocolos de trabajo y tratamientos de datos, sino también, la hora y época del año en que se realiza el ensayo. Se debe reconsiderar la prescripción farmacológica actual, en base a las condiciones óptimas en el diseño de los esquemas de dosificación y el mejor momento de su administración<sup>71</sup>.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1 Turnos de trabajo y ritmo circadiano

Estudios experimentales realizados en un periodo de 21 años (desde 1987 al 2008) en poblaciones con cambio de trabajo apoyan la nueva teoría de la cronodisrupción (interrupción del ritmo circadiano) <sup>72</sup>. Esta desincronización del ritmo circadiano propiciado por la modificación de los ciclos del sueño, en trabajadores con turnos nocturnos, los predispone a presentar alteraciones funcionales que se manifiestan más frecuentemente en los primeros momentos del despertar, afectando importantemente a personas que por el tipo de trabajo que desempeñan requieren tomar decisiones trascendentales en su ámbito laboral <sup>73</sup>.

El ciclo circadiano del humano integra un periodo regular de descanso. Se ha evidenciado que cuando este ciclo se altera como ocurre cuando el trabajador pasa del turno de día al de la noche, se propician modificaciones en sus ritmos biológicos<sup>74</sup>.

La presencia de ritmicidad en las funciones fisiológicas es necesaria para mantener el buen funcionamiento del organismo, si se presenta una desincronización interna, los ritmos de funciones importantes quedan desfasados entre si favoreciendo trastornos que inciden negativamente sobre la salud <sup>31</sup>.

A nivel laboral se han relacionado estos desajustes de la ritmicidad circadiana con la disminución en el rendimiento laboral, insatisfacción laboral y aislamiento social <sup>75</sup>.

Las evidencias epidemiológicas de los desajustes en la ritmicidad circadiana, así como de los efectos fisiológicos, psicológicos y cardiometabólicos, que se presentan al realizar trabajos en horarios nocturnos, han sido descritas en diferentes investigaciones hasta la fecha <sup>76</sup>.

Otros autores han reportado que estos cambios de turno de trabajo conllevan implicaciones a nivel cognitivo y psicomotriz <sup>77</sup>, Por otro lado se ha encontrado reducción de los valores en los índices de modulación simpática cardiaca durante el

trabajo nocturno que podría estar relacionada con la presencia de somnolencia o disminución de alerta, que a su vez, podría facilitar los errores y accidentes <sup>78</sup>.

En una revisión de 17 estudios en obreros que cambiaron turno de trabajo, se encontró hasta un 40% de factores de riesgo cardiovascular como respuesta de la actividad del sistema nervioso autónomo asociado a estas modificaciones del ritmo circadiano <sup>79</sup>.

Actualmente la VFC se considera un buen marcador de evaluación de la actividad autonómica y un método de evaluación psicofisiológico del efecto del esfuerzo mental <sup>80</sup>, <sup>81</sup>. Esta modificación se asocia con alteraciones en la respuesta cardiovascular y endocrina, manifestada por confusión, irritabilidad, hostilidad, fatiga, disminución en el vigor físico, ansiedad y en ocasiones depresión <sup>77</sup>.

### **2.2 Cronoterapia**

Los beneficios de la cronofarmacología en la actualidad son evidentes. Estudios en modelos experimentales así como ensayos clínicos de patologías como el cáncer de pulmón, en el que se involucran a las principales drogas antineoplásicas, han establecido el valor de la cronobiología para lograr un mejor índice terapéutico <sup>73</sup>, basado en el conocimiento de que la proliferación celular y la desintoxicación de drogas están controlados por el sistema circadiano además de los beneficios reportados en el manejo terapéutico de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y en enfermedades asmáticas <sup>82</sup>.

Se señala que la relación dosis/concentración-respuesta es significativamente dependiente del horario de administración tanto en su farmacocinética como en efectos colaterales <sup>83</sup>. Por otro lado, la demanda de consultas médicas por motivos tan variados como: fatiga, irritabilidad, gastritis, síntomas cardiovasculares y alteraciones del sueño en este grupo de trabajadores se incrementa <sup>84, 85</sup>.

Como puntos importantes, los diferentes estudios concluyen que debe ser considerada por el médico la fase del ciclo circadiano en la prescripción farmacológica y que debe

estar sustentada en una cuidadosa historia clínica del paciente, donde se consideren los ritmos particulares de cada sujeto<sup>86</sup>. Y que los resultados obtenidos hasta la fecha deben ser la pauta para nuevos estudios cronofarmacológicos, ya que se han demostrado la utilidad de la cronoterapia para optimizar el efecto de los fármacos<sup>87</sup>.

### III DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

#### 3.1 Planteamiento del problema

En la literatura médica existen pocos estudios sobre cronergia con benzodiazepinas de uso frecuente, como el bromazepam, en trabajadores con turnos nocturnos de trabajo. Generalmente la experiencia particular de cada médico dicta los criterios de tratamiento al prescribirlos. Además de una prescripción no considerando la cronergia del fármaco, se agrega el que los individuos sujetos a estos tratamientos pueden presentar alteraciones en sus ritmos biológicos, como es el caso de trabajadores con turnos no convencionales para el organismo, como lo es el turno nocturno, y para los cuales pueden no ser aplicables los criterios establecidos para la población en general, con ritmos biológicos normales. Esta problemática se debe tener presente para el establecimiento de una terapéutica farmacológica eficiente.

#### 3.2 Justificación

Considerando los escasos estudios sobre cronergia de ansiolíticos de uso frecuente, como el bromazepam, en población que labora en jornadas nocturnas de trabajo, con probables alteraciones del ritmo circadiano, se justifican investigaciones sobre este fármaco, particularmente a través de métodos no invasivos como el registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que traduce función autonómica.

#### 3.3 Hipótesis

La cronergia de bromazepam es dependiente del horario de trabajo del sujeto.

#### 3.4 Objetivos

##### 3.4.1 Objetivo General

Evaluar la cronergia de bromazepam, a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en voluntarias que laboran en jornadas de trabajo nocturno (VTN), comparativamente con las que laboran en turno diurno (VTD).

### **3.4.2 Objetivos Particulares**

3.4.2.1 Evaluar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en voluntarias que laboran en jornadas nocturnas o en jornadas diurnas de trabajo

3.4.2.2 Evaluar la intensidad del efecto de bromazepam, administrado en 3 horarios diferentes, a través de las modificaciones en los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca en voluntarias que laboran en jornadas de trabajo diurno o nocturno.

### IV MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de ética e investigación del Hospital Gral. “Dr. Miguel Silva”, en apego a los lineamientos de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, el Código de Nuremberg y las Buenas prácticas Clínicas.

#### 4.1 Diseño experimental

Estudio clínico experimental, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, comparativo y doble ciego.

#### 4.2 Muestra

Se incluyeron 25 voluntarias sanas, residentes en la ciudad de Morelia, con edades comprendidas entre 19 y 37 años, de los cuales 15 laboraban en turno nocturno (grupo experimental) y 10 en turno diurno (grupo control).

#### 4.3 Criterios de selección

##### 4.3.1 Criterios de Inclusión

- Voluntarias sanas residentes en la Ciudad de Morelia
- Que estuvieran trabajando en alguno de los turnos definidos para el estudio, con antigüedad no menor de un año.
- Sexo femenino
- Rango de edad entre los 19 y 37 años
- Que hubiesen firmado consentimiento informado de participación en el estudio.
- Que en el momento de la entrevista no cursaran con patologías que contraindicaran la administración de bromazepam.
- Que no se encontraran, en el momento del estudio, bajo tratamiento con psicotrópicos u otros fármacos que pudieran alterar directamente la funcionalidad psicomotora o el estado de conciencia.

### 4.3.2 Criterios de exclusión

- Antecedentes de alergia a fármacos ansiolíticos del grupo de benzodiazepinas
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular, de hepatopatías, nefropatías o de reacciones inesperadas que contraindicaran el manejo con benzodiazepinas.

### 4.3.3 Criterios de eliminación

- Toda voluntaria que, durante el transcurso del estudio, no deseara continuar en el mismo.
- Voluntarias que no se apegaran a las indicaciones del protocolo
- Aquellas que manifestara alguna alteración hemodinámica o emocional que le impidiera continuar en el estudio.

## 4.4 Dosis farmacológica

- Administración de una dosis farmacológica de 3 mg de bromazepam, vía oral.

## 4.5 Equipo

- Equipo de captura ProComp Encoder (Thought Technology, LTD)
- Software Cardio-pro.
- Baumanómetro electrónico semiautomático (OMRON) modelo HEM 712c.
- Equipo de cómputo.

## 4.6 Variables clínicas de estudio

4.6.1 Los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardiaca en el dominio del tiempo (estadísticos):

- Promedio de la frecuencia cardíaca (HR). Se relaciona con el aumento de actividad simpática o disminución de actividad parasimpática.
- Desviación estándar de los intervalos NN (SDNN). Refleja modulación autonómica total.

- Raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado de los intervalos sucesivos NN (RMSSD). Refleja actividad del sistema parasimpático.

### 4.6.2 Indicadores en el dominio de las frecuencias (espectrales):

- Bajas frecuencias LF (0.04 a 0.14 Hz.), que están relacionadas con actividad simpática.
- Altas frecuencias HF (0.14 a 0.40 Hz.), que se asocian con actividad parasimpática.
- De muy bajas frecuencias VLF (0.004 a 0.003 Hz.) No es clara su identificación de correlación fisiológica, aunque se menciona asociada con el sistema Renina-angiotensina y la respiración.
- Bajas frecuencias normalizadas LFn. y altas frecuencias normalizadas Hfn Representan el valor relativo de cada componente. La normalización expresa el comportamiento controlado y balanceado de las dos ramas del sistema nervioso autónomo.
- Potencia total TP. Refleja como la varianza se distribuye en función de la frecuencia y el valor total se encuentra asociado con la actividad autonómica total.

## V PROCEDIMIENTO

### 5.1 Métodos y Técnicas de recolección de la información

Se seleccionaron las voluntarias que cumplieron con los criterios de inclusión y se procedió a firmar la hoja de consentimiento informado, (cabe mencionar que no se contempló dentro de nuestros criterios de inclusión el ciclo estral de las participantes) realizándose la historia clínica correspondiente. Se informó a las participantes en el estudio de las cuatro sesiones programadas en los diferentes horarios en el área de hospitalización de la Unidad de Investigación “Dr. Mario Alvizouri Muñoz”.

Se contempló una primera etapa de internamiento por 24 horas y una segunda etapa de tres internamientos en horarios similares a los horarios de trabajo: diurno de 8 a 14 horas, vespertino de 14 a 20 horas y nocturno de las 21 a las 8 horas del día siguiente. Todos los internamientos se realizaron ubicados dentro del mismo periodo estacional del año (primavera-verano) y antes del cambio de horario de verano programado en el País. Se proporcionó a las participantes los alimentos correspondientes, consistente en una dieta normal, durante cada uno de los internamientos.

#### Primera Etapa.

- Las voluntarias ingresaron a las 8 horas, en grupos separados (experimental y control) y días diferentes. El registro de la VFC se realizó en posición de sentado, en condiciones ambientales normales, sin estímulos externos. Se obtuvo un registro de la señal electrocardiográfica durante 5 minutos en los tres horarios mañana (M), tarde (T) y noche (N). previa y posterior a pruebas de estrés.

#### Segunda etapa

- Las pruebas experimentales se realizaron durante 3 internamientos, en los horarios ya señalados: diurno de 8 a 14 h, vespertino de 14 a 20 h y nocturno de 21 h a 8 a.m. del día siguiente, con un intervalo de 8 días entre cada sesión, permaneciendo 6 horas en cada uno de los internamientos a excepción del

nocturno, en que permanecieron 12 h. en las mismas condiciones de las pruebas basales. Los siguientes puntos señalan el orden temporal del procedimiento.

- Al inicio de cada sesión se capturó un registro electrocardiográfico de 5 minutos, para la evaluación basal de los indicadores de la VFC, en posición de sentado y en reposo.
- Se procedió enseguida al registro de la VFC durante la realización de pruebas de estrés (descritas más adelante).
- Se administró la dosis de bromazepam (3 mg, vía oral) al grupo control (VTD) y fármaco o placebo (según correspondiera, por asignación aleatoria doble ciego) al grupo experimental (VTN).
- Tres horas después de la administración del fármaco o placebo se obtuvo un nuevo registro de la VFC, inmediatamente antes y durante la realización de las pruebas de estrés
- Una vez concluidas las 6 horas de seguimiento se dieron de alta las voluntarias de la Unidad de Investigación. En general, solo se presentaron los efectos propios del fármaco, como somnolencia y tranquilidad.

### **5.2 Pruebas de estrés.**

- Como prueba de estrés, se comunicó a las voluntarias que ante un estímulo visual responderían presionando un botón. Durante este procedimiento se realizó una captura electrocardiográfica para la evaluación de los indicadores de VFC y cada una de las diferencias de los valores de dichos indicadores (valor durante la prueba menos valor inmediatamente previo a la prueba) fue considerada como una medida de intensidad de respuesta al estrés.

### **5.3 Variación circadiana de la VFC**

- La variabilidad circadiana de los indicadores de VFC se estimó comparando los valores obtenidos en las pruebas basales del primer internamiento, en los horarios de mañana (**M**) tarde (**T**) y noche (**N**). Una diferencia estadísticamente significativa entre estos 3 valores se consideró como un

resultado sugerente de la existencia de ritmo circadiano en la variable analizada, ya que la ausencia de tal ritmo no puede generar diferencias entre los tres horarios.

### **5.4 Evaluación del efecto agudo del fármaco**

- Para el efecto agudo al fármaco, se consideraron las evaluaciones obtenidas en los bloques de medidas previo y después de 3 h de la ingestión del fármaco en cada grupo por separado y por horario (M, T, N) correspondiente a cada turno de trabajo

## VI METODOS DE ANÁLISIS

El cálculo de los indicadores de la VFC se realizó mediante el software CardioPro, que, a partir de la identificación de los intervalos NN en el ECG, evalúa los citados indicadores en el dominio del tiempo: SDNN y RMSSD, y en el dominio de las frecuencias: VLF, LF, HF y TP (Potencia Total), aplicando la transformada de Fourier como análisis espectral.

### 6.1 Comparación de las evaluaciones basales

- Para la comparación de los indicadores (SDNN, RMSSD, LF, HF, VLF y TP) de las pruebas basales en los tres horarios, se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman, considerándose como significativa para  $p < .05$

### 6.2 Evaluación de la respuesta al estrés

- Para evaluar la respuesta al estrés, mediante el cambio de los valores de los indicadores de VFC antes y durante las pruebas de reflejos, se utilizó la prueba de Wilcoxon, considerándose como significativa para  $p < .05$

### 6.3 Evaluación del efecto del fármaco

- Para evaluar el efecto del fármaco, mediante el cambio de los valores de los indicadores de VFC, antes de la administración del fármaco y 3 horas posteriores a dicha administración, en los diferentes turnos (M, T y N), se utilizó la prueba de Wilcoxon, considerándose como significativa para  $p < .05$

## VII RESULTADOS

Participaron 25 voluntarias, con edades entre 19 y 40 años. Concluyeron el estudio las 10 voluntarias del turno diurno de trabajo (VTD), todas ellas recibiendo fármaco, y 15 voluntarias del turno nocturno de trabajo (VTN), de las cuáles 8 recibieron fármaco y 7 recibieron placebo.

### 7.1 Comparación de valores basales

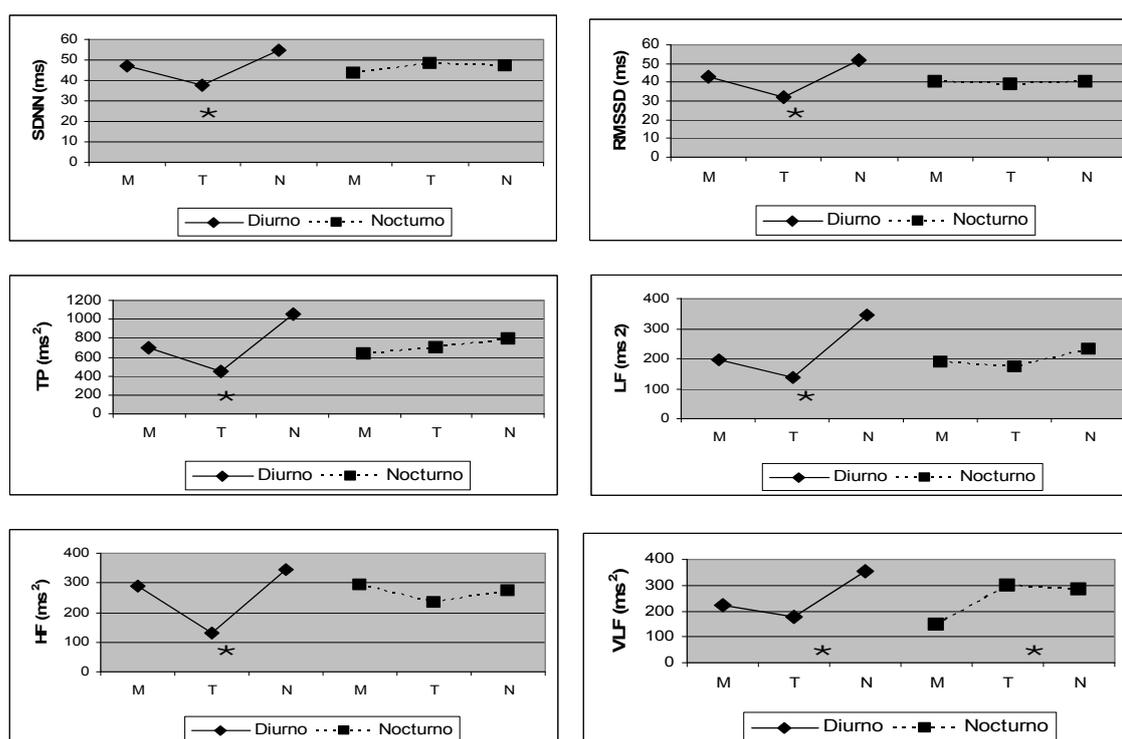


Figura 5. Valores promedio de los indicadores SDNN, RMSSD, TP, LF, HF y VLF para los grupos con turno diurno y turno nocturno de trabajo. Comparación de las evaluaciones por la mañana (M), tarde (T) y noche (N). Se observa una curva invertida para VLF en las voluntarias del turno nocturno. (\*:  $p < 0.05$ , al comparar M, T y N mediante una prueba de Friedman).

Se compararon los valores basales de los indicadores de VFC (*SDNN*, *RMSSD*, *TP*, *LF*, *HF* y *VLF*), correspondientes a las evaluaciones por la mañana (M), tarde (T) y noche (N), antes de someterse a pruebas y antes de la administración de fármaco o placebo, en las voluntarias del turno nocturno (VTN) y del turno diurno (VTD).

Los indicadores SDNN, RMSSD, TP, LF, HF y VLF presentan diferencia estadística significativa (señalados con asterisco) para el grupo VTD, pero sólo VLF presenta diferencias significativas (señalados con asterisco) para el grupo VTN. Estos cambios entre las evaluaciones por la mañana, tarde y noche en los indicadores SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF y HF de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) para las voluntarias del turno diurno (VTD) sugieren presencia de ritmo circadiano. Y ausencia de ritmicidad para nuestro grupo experimental representado por las trabajadoras con turno nocturno (VTN), donde observamos poca variación a lo largo del día para los parámetros señalados (Fig. 5).

### 7.2 Resultados de la respuesta a estrés

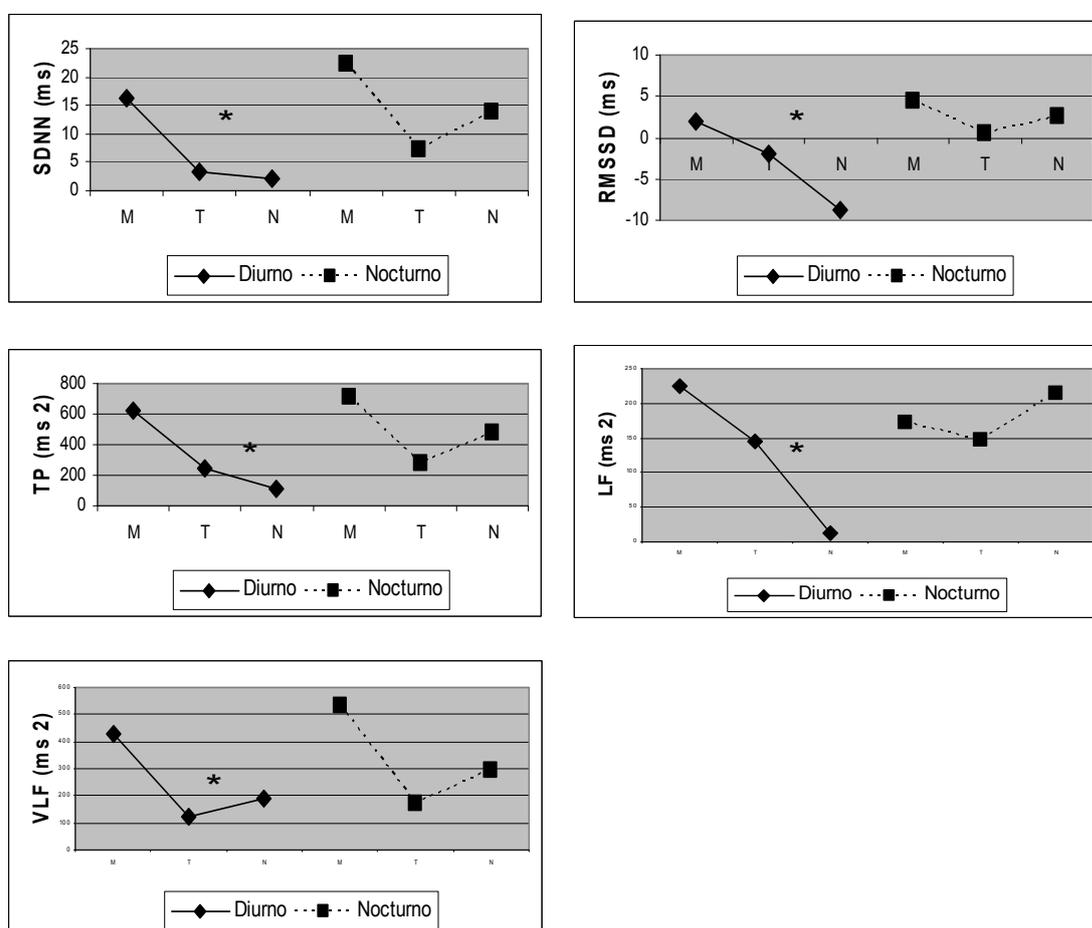


Figura 6. Valores promedio de la Intensidad de respuesta al estrés, evaluada mediante cambios en los indicadores de VFC, para los grupos con turno diurno y turno nocturno de trabajo. Comparación de las evaluaciones por la mañana (M), tarde (T) y noche (N). No se observan diferencias para las voluntarias del turno nocturno. (\*:  $p < 0.05$ , al comparar M, T y N mediante una prueba de Friedman).

Como medida de la intensidad de respuesta al estrés, se tomó la diferencia entre el valor de los indicadores de VFC durante la realización de la prueba de estrés menos el valor de dicho indicador inmediatamente antes de realizar dicha prueba. La respuesta al estrés también es una variable que puede cambiar a lo largo del día, por lo que se procedió a comparar esta respuesta en los 3 horarios de evaluación, de la misma manera como se procedió en el anterior apartado de comparación de valores basales.

Como muestra la figura 6, la intensidad de respuesta al estrés evaluada a través de los cambios en los indicadores SDNN, RMSSD, TP, LF, y VLF presentan diferencia estadística significativa (señaladas con asterisco) para el grupo VTD pero no para el grupo VTN. HF no presentó diferencias estadísticas en ambos grupos. La ausencia de ritmicidad circadiana de actividad autonómica en el grupo de voluntarias con turno nocturno de trabajo nuevamente se confirmó al no obtener diferencia en su intensidad de respuesta en las pruebas de estrés en los indicadores SDNN, RMSSD, VLF, LF y PT de variabilidad de la frecuencia cardíaca, al comparar los valores de mañana, tarde y noche.

### 7.3 Patrón de respuesta a la prueba de estrés

El patrón de respuesta a las pruebas de reflejos se presenta en la tabla 1, donde las celdas sombreadas muestran los cambios estadísticamente significativos ( $p < .05$ , prueba de Wilcoxon) al comparar los valores antes y después de la prueba.

**Tabla 1. Cambios estadísticamente significativos (celdas sombreadas:  $p < .05$ , prueba de Wilcoxon) al someter a las voluntarias de los turnos diurno (D) y nocturno (N) a pruebas de estrés. La flecha señala disminución y los casos restantes corresponden a incrementos.**

	HR	SDNN	TP	RMSSD	HF	HF <sub>n</sub>	LF	LF <sub>n</sub>	L/H	VLF
<b>MAÑANA</b>										
<b>D</b>										
<b>N</b>										
<b>TARDE</b>										
<b>D</b>										
<b>N</b>										
<b>NOCHE</b>										
<b>D</b>										
<b>N</b>										

Con relación al patrón de respuesta al estrés presentado en la tabla 1, se observa que las voluntarias que laboran en turno diurno pierden la respuesta de SDNN, TP y VLF al estrés por la tarde y por la noche (además de a LF por la noche), en tanto que las voluntarias del turno nocturno no pierden dichas respuestas (solo pierden respuesta a LF por la tarde).

#### 7.4 Patrón de respuesta al efecto del fármaco

Los cambios en los indicadores VFC, después de 3 horas de administrado el fármaco, se presentan en la tabla 2, donde las celdas sombreadas muestran los cambios estadísticamente significativos ( $p < .05$ , prueba de Wilcoxon) al comparar los valores antes y después de la administración del fármaco o placebo.

Tabla 2. Cambios estadísticamente significativos (celdas sombreadas: $p < .05$ , prueba de Wilcoxon) al administrar fármaco a las voluntarias de los turnos diurno (D) y nocturno (Nf) y placebo a las voluntarias del turno nocturno (Np). Las flechas señalan disminuciones y los casos restantes corresponden a incrementos.										
	HR	SDNN	TP	RMSSD	HF	HF <sub>n</sub>	LF	LF <sub>n</sub>	L/H	VLF
<b>MAÑANA</b>										
D						↓				
Nf						↓				
Np	↓									
<b>TARDE</b>										
D										
Nf										
Np	↓									
<b>NOCHE</b>										
D										
Nf					↓	↓				
Np										

Por la mañana las voluntarias con turno nocturno de trabajo (VTN) responden al fármaco igual que las voluntarias con turno diurno (VTD) (cambio en HF<sub>n</sub>, LF<sub>n</sub> y L/H). Los resultados sugieren que el fármaco parece inhibir el cambio en HR, SDNN y TP que se encuentra presente en las VTN que recibieron placebo.

Por la tarde las VTN también responden al fármaco, igual que las voluntarias con turno diurno (sin cambios). Sin embargo, el fármaco parece inhibir el cambio en HR y RMSSD, que se encuentra presente en las VTN que recibieron placebo.

Por la noche, las VTN responden al fármaco con un descenso de Hf y HF<sub>n</sub> que las diurnas no presentan. El fármaco es responsable de este cambio, ya que éste no se presenta en las VTN que recibieron placebo. Estos resultados muestra la cronergia del bromazepam: en las voluntarias con turno diurno de trabajo, el mayor número de cambios en indicadores de VFC (HF<sub>n</sub>, LF<sub>n</sub> y L/H) se presenta en la administración matutina, sin cambio en las administraciones por la tarde y noche. Por otra parte, el patrón de respuesta al fármaco para las voluntarias con turno nocturno de trabajo coincide con el de de las voluntarias del turno diurno por la mañana y tarde, pero no por la noche, lo que muestra que también existe cronergia del bromazepam para las voluntarias con turno nocturno de trabajo, pero con un patrón diferente.

**7.5 Patrón de respuesta del efecto del fármaco en las pruebas de estrés.**

El patrón de respuesta a las pruebas de estrés de las voluntarias del turno diurno después de recibir el fármaco y del turno nocturno después de recibir fármaco o placebo se presenta en la tabla 3, donde las celdas sombreadas muestran los cambios estadísticamente significativos (p<.05, prueba de Wilcoxon) al comparar los valores antes y después de la prueba.

**Tabla 3. Cambios estadísticamente significativos (celdas sombreadas: p<.05, prueba de Wilcoxon) al someter a las voluntarias a pruebas de estrés, después de la administración de fármaco a las voluntarias del turno diurno (D) y de administrar a las voluntarias del turno nocturno fármaco (Nf) o placebo (Np). Las flechas señalan disminuciones y los casos restantes corresponden a incrementos.**

	HR	SDNN	TP	RMSSD	HF	HF <sub>n</sub>	LF	LF <sub>n</sub>	L/H	VLF
<b>MAÑANA</b>										
D						↓				
Nf										
Np										
<b>TARDE</b>										
D						↓				
Nf						↓				
Np				↓						
<b>NOCHE</b>										
D						↓				
Nf										
Np										

Los resultados del efecto del fármaco en las pruebas de respuesta al estrés, no presentan un patrón que pueda ser claramente identificado.

### VIII ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los indicadores de variabilidad de la frecuencia cardíaca obtenidos en las pruebas basales, antes de que los voluntarios estuvieran expuestos a estrés y a la administración del fármaco, fueron sugerentes de ausencia o disminución de ritmicidad circadiana de la actividad autonómica en las trabajadoras con turno nocturno, no así en las que laboran en turnos diurno.

Esta ausencia de ritmicidad en el grupo con trabajo nocturno se corrobora nuevamente en la evaluación de los mismos indicadores al estar expuestas a estrés. Ambos resultados evidencian actividad autonómica modificada en los indicadores que traducen actividad simpática y parasimpática.

Se han publicado resultados sobre desajustes en la ritmicidad circadiana en sujetos que trabajan de noche, evaluados a través de indicadores de VFC por otros autores<sup>76,79</sup>; desajustes donde puede contemplarse esta ausencia de ritmicidad identificada en nuestro grupo experimental.

Se menciona además que este desajuste en la ritmicidad circadiana se encuentra asociado a alteraciones funcionales tanto a nivel cognitivo como psicomotriz con las manifestaciones propias de somnolencia, confusión, irritabilidad, hostilidad, disminución del vigor físico, ansiedad y en ocasiones depresión<sup>77</sup>.

Reportes epidemiológicos sobre el desajuste de ritmicidad circadiana en trabajadoras con horarios nocturnos, encontrado en nuestro grupo experimental, han sido descritos por diferentes autores<sup>31, 72, 73,74</sup>.

Las modificaciones en la ritmicidad circadiana se mencionan asociadas a enfermedad cardiovascular hasta en un 40% como respuesta del sistema nervioso autónomo<sup>79,80</sup>, considerados por otros autores como factor de riesgo tanto para enfermedades cardiometabólicas, como para obesidad, diabetes y cáncer<sup>32,33</sup>, incidiendo negativamente en forma importante sobre la salud<sup>31</sup>.

A nivel laboral se han asociado a este desajuste circadiano alteraciones importantes sobre todo al despertar<sup>73</sup>, propiciándose errores y accidentes de trabajo graves<sup>78</sup>.

La única evidencia de ritmo circadiano, pero invertido, en las trabajadoras con turno nocturno, se encontró con el indicador definido como de muy bajas frecuencias (VLF) y que se describe por algunos autores relacionado con la actividad del sistema renina-angiotensina<sup>50</sup>, sin embargo la asociación de sus cambios en el periodo cardíaco con algún proceso fisiológico sigue siendo cuestionado<sup>43</sup>.

La respuesta a estrés se encuentra modificada en el grupo con trabajo nocturno, comparativamente con el diurno, evidenciándose a través de los indicadores que traducen modulación autonómica, ratificándose en este grupo la ausencia de ritmo circadiano como evidencia de la alteración del sistema nervioso autónomo, referido en otros estudios<sup>81</sup>.

La respuesta al bromazepam fue dependiente del horario de administración, es decir, existe cronergia para el efecto de bromazepam. La administración vespertina no produce cambio alguno en los indicadores de VFC, la administración nocturna sugiere una disminución de la actividad parasimpática y la administración matutina un incremento de la actividad simpática.

Por otra parte, hay que hacer notar la diferente respuesta de las trabajadoras con turno nocturno, en comparación con las del turno diurno.

Por la mañana y por la tarde, las trabajadoras con horario nocturno respondieron al fármaco de manera similar.

Por la noche la respuesta autonómica parasimpática en las trabajadoras con horario nocturno disminuye, respuesta que no se presenta en las trabajadoras con horario diurno ni en las del mismo grupo nocturno que recibieron placebo.

Así, el patrón de respuesta al fármaco para las voluntarias con turno nocturno de trabajo coincide con el de las voluntarias del turno diurno por la mañana y tarde, pero no por la noche. Se muestra que también existe cronergia del bromazepam para las voluntarias con turno nocturno de trabajo, pero con un patrón diferente al de las voluntarias de turno diurno. La sensibilidad a un xenobiótico a nivel celular y subcelular de los órganos y tejidos es dependiente de la participación de factores del medio ambiente <sup>71</sup>, donde cada tipo de célula y sistema enzimático, puede estar influenciado por una desincronización interna <sup>31</sup>. Estas características fisiológicas propias de cada individuo determinados por la influencia de los ritmos biológicos <sup>66,67</sup>, puede estar modificando la cinética o bien las interacciones del fármaco administrado a nuestro grupo experimental.

Los resultados del efecto del fármaco en las pruebas de respuesta al estrés, no presentan un patrón que pueda ser claramente identificado, lo se sugiere en próximos estudios incrementar el tamaño de la muestra.

## IX CONCLUSIONES

Nuestros resultados proporcionan evidencia de que la ritmicidad circadiana de la actividad autonómica se encuentra ausente en trabajadoras con turno nocturno, comparativamente con el grupo que trabaja en turno diurno.

La cronergia del Bromazepam se manifiesta en las voluntarias con turno nocturno de trabajo con un patrón distinto que aquellas con turno diurno: particularmente con evidencias de una disminución de actividad parasimpática en la administración nocturna, que no presentan ni las voluntarias con turno diurno que recibieron el fármaco ni las voluntarias con turno nocturno que recibieron placebo.

Se reafirma que el individuo que se encuentra sujeto a un horario fuera de turnos cronobiológicos aptos para el organismo humano presenta modificaciones en sus ritmos circadianos, que determinan respuestas diferentes en sus funciones fisiológicas y que son evidentes ante la exposición a los fármacos, como es el caso del bromazepam en nuestro estudio.

El no contar con suficiente información cronofarmacológica de ansiolíticos, en sectores de población con diferentes características cronobiológicas, nos debe impulsar a continuar realizando estudios sobre este grupo de fármacos.

**X REFERENCIAS**

1. Smolensky Michael HD, Alonso GE. Cronobiología Médica: Conceptos y aplicaciones. Am Rev Respir Dis 1993;147:S2-S19.
2. Portela A, Martín E, Aréchiga H, Cornelissen G, Sutherland D, Illera JC. Cronobiología en medicina y cirugía. Gac Med Mex 1996;132:409-23.
3. Aréchiga H. Los ritmos biológicos en la salud y en la enfermedad. Gac Med Mex 1996;138:42-7.
4. Halberg F. Chronobiology. Ann Rev Physiol 1969;31:675-725.
5. Abe H, Honma S, Namihira M, Masubuchi S, Ikeda M, Ebihara S, Hor K. Clock gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and other areas of the brain during rhythm splitting in CS mice. Brain Res Mol Brain Res. 2001;87(1):92-99.
6. Stephan FK, Swann JM, Sisk CL. Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. Behav Neural Biol. 1979;25(3):346-63.
7. Inouye ST, Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. Proc Natl Acad Sci USA. 1979;76(11): 5962-5966.
8. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber Theory, circadian rhythms and mood disorders: review and evaluation. Clin Psychol Rev. 2006;26(6):679-694.
9. Munakata M, Ichi S, Nunokawa T, Saito Y, Ito N, Fukudo S, Yoshinaga K. Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. Hypertens Res 2001;24(1):25-31.
10. Aréchiga H. Neuronal mechanisms of biological rhythms. In Pastor MA, Artieda J, eds. Time, internal clocks, and movement. Amsterdam: Elsevier, 1996:95-114.
11. Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas GS. Glossary of chronobiology. Chronobiologia 1977;1:1-189.
12. Aréchiga H. *Circadian Rhythms*. Curr Opin Neurobiol 1993;3(6):1005-1110.
13. Halberg F. Chronobiology. Annu Rev Physiol 1969;31:675-725.
14. Campo LA, Aréchiga UH. La naturaleza endógena de los ritmos biológicos. En: Cronobiología Médica. Gaceta Médica de México 2000; 7-45.
15. Carrillo IA, Cerrada AC. Ritmos circadianos significado y análisis. Sociedad Argentina de hipertensión arterial. 2000. [Http://www.saha.org.ar/temas/cronobiologia3.htm#Cronobiologia](http://www.saha.org.ar/temas/cronobiologia3.htm#Cronobiologia)
16. Sheeba V, Sharma VK, Chandrashekar MK, Joshi A. Persistence of eclosion rhythm in *Drosophila melanogaster* after 600 generations in an aperiodic environment. Naturwissenschaften 1999;86(9):448-449.
17. Ruesga EZ, Estrada JG. Cronobiología su aplicación en cardiología. Revista Mexicana de Cardiología 1999;10(4):143-145.
18. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Muller JE, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. Circulation. 1990;82(3):897-902.
19. Gillette MU, Mitchell JW. Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively responsive and integrative. Cell Tissue Res. 2002;309(1):99-107.

## REFERENCIAS

---

20. Reuss S. Components and connections of the circadian timing system in mammals. *Cell Tissue Res.* 1996;285(3):353-378.
21. Arechiga H. The neural substrate of biological rhythms. *Rev Neurol.* 2003;36(1):49-60.
22. Krieger DT, Hauser H, Krey LC. Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science.* 1977;197(4301):398-399.
23. Moore RY, Silver R. Suprachiasmatic nucleus organization. *Chronobiol Int.* 1998;15:475-488
24. Salazar JA, Parra GL, Barbosa MS, Leff P, Anton B. Las bases neuronales del proceso de enmascaramiento II parte. *Salud Mental* 2007; 30:56-67.
25. Meijer JH, Schwartz WJ. In search of the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. *J Biol Rhythms.* 2003;18(3):235-249.
26. Aguilar RR, Escobar C, Torner C, Granados FD, Salazar JA, Caldelas I. Mecanismos generales de regulación fisiológica: Acoplamiento de sistemas en oscilación. En: *Actualización en Fisiología.* Ed. Hiriarte. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. México. 1997:241-254.
27. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res.* 2009;46(3):245-247.
28. Mosendane T, Mosendane T, Raal FJ. Shift work and its effects on the cardiovascular system. *Cardiovascular Journal of Africa. Cardiovasc J Afr.* 2008;19(4):210-214.
29. Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms* 2002;17(6) 556-567.
30. Atkinson G, Fullick S, Grindey C, Maclaren D. Exercise, energy balance and the shift worker. *Sports Med.* 2008;38(8):671-685.
31. Arechiga H. II Los ritmos biológicos en la salud y en la enfermedad. *Gac Med Mex* 2002;138(1):44-57.
32. Schernhammer E, Schulmeister K. Light at night an cancer risk. *Photochem Photobiol.* 2004;79(4):316-8.
33. Edéll-Gustafsson UM. Sleep quality and responses to insufficient sleep in women on different work shifts. *J Clin Nurs.* 2002;11(2):280-287.
34. Guyton AC, Jhon EH. Sistema nervioso autónomo-médula suprarrenal. En: *Guyton A C. Tratado de fisiología médica.* 11ª ed. España. Elsevier 2006:748-759.
35. Harrison. Trastornos del sistema nervioso autónomo. En: *Principios de Medicina Interna* 17a ed. Mc Graw-Hill Interamericana 2002: páginas
36. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-92.
37. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1985; 249:867-75.
38. Almirall P, Santander J. La variabilidad de la frecuencia cardiaca como indicador del nivel de activación ante el esfuerzo mental. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología, enero-junio, Instituto de Medicina del Trabajo.*1995
39. Sztajzel J, Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *SWISS MED WKLY.* 2004;134:514-522.

## REFERENCIAS

---

40. Lerma C, Olivares D, Contreras C, Marco V. Sistema de captura y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. *Revista del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH)*. 2002;447-450.
41. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: Methods, 1/f scaling and implications. In: *Computers in Cardiology 1987*. Washington DC. IEEE Computer Society Press; 1988:419-422.
42. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: A modern Perspective. *Proc IEEE*. 1981;69:1380-1419.
43. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*. 1990;81(2):537-547.
44. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, et al.. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt 2):H151-H153.
45. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*. 1993;21(3):245-311.
46. Lu F. Effect of Pharmacological Interventions on Heart Rate Variability. In: Malik M, Camm AJ. (eds.): *Heart Rate Variability*. Armonk, NY. Futura Publishing Company Inc. 1995: 275-291.
47. Friesen GM, Jannett TC, Jadallah MA, Yates SL, Quint SR, Nagle HT. A comparison of the noise sensitivity of nine QRS detection algorithms. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1990;37(1):85-98.
48. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;249(4 Pt 2):H867-H875.
49. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*. 1990;258(3 Pt 2):H713-H721.
50. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998;98(6):547-555.
51. De la Fuente R. Drug abuse in Mexico. I. Introduction. *Gac Med Mex*. 1979;115(11):479-481.
52. Lennane KJ. Treatment of benzodiazepine dependence.. *Med J Aust*. 1986;144(11):594-597.
53. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. Algunos datos recientes sobre la Fisiopatología de los trastornos de la ansiedad. *Biomed*. 1998;9:181- 191.
54. Oliveros S, Hernández C, Baca E. Uso racional de benzodiazepinas. *Inf. Sist. Nac. De Salud*. 1997; 21:113-126.
55. Nestler J. *Molecular Neuropharmacology: Drug Efficacy. A Foundation for Clinical Neuroscience* The McGraw-Hill. 2001:175-331.
56. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines When y What to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.
57. Kawamoto M, Shimokawa A, Takasaki M. Effects of midazolam on heart rate variability during surgery under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 1995;23(4):464-468.
58. Sampaio I, Puga F, Veiga H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Influence of bromazepam on cortical interhemispheric coherence. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(1):77-81.

## REFERENCIAS

---

59. Bertram G. Katzung 2002 Capítulos. Introducción a la farmacología de los medicamentos que actúan en el sistema nervioso central y sedantes hipnóticos. En: Farmacología Básica y Clínica. Manual Moderno.8ª ed México Editorial El manual moderno 2002:401-431
60. Cunha M, Bastos VH, Machado D, Cagy M, Piedade RA, Ribeiro AP. Effects of bromazepam on motor learning: an electroencephalogram analysis based on the beta rhythm. *Rev Neurol*. 2006;43(8):507-510.
61. Lanbert JJ, Belelli D, Hill-Vennig C, Peters JÁ. Neurosteroids and GABA<sub>A</sub> receptor function. *TIPS*. 1995;16:295-205.
62. Uriarte B Victor, Trejo Sergio. Benzodiazepinas. Farmacología clínica. Editorial Trillas México 2003;63:759.
63. Windholz M, Budavari S, Stroumisos L, Noether M, De la Fuente: The Merck Index. An. Enciclopedia of chemicals and drugs ninth edition Merck and Co. Inc USA 1976;178.
64. Reinberg AE. Concepts in Chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:51-66.
65. Ritsche,W. Chronopharmacokinetics. *Pharmacy Internat*. 1984;3:116-122.
66. Boggio J. Estudio cronofarmacocinético del acetato de ciproterona en el conejo. Edit Universidad Complutense de Madrid. 1993; 84:204 .
67. Bruguerolle B, Lemmer B. Recent advances in chronopharmacokinetics: methodological problems. *Life Sci*. 1993;52(23):1809-1824.
68. White WB, LaRocca GM. Chronopharmacology of cardiovascular therapy. *Blood Press Monit*. 2002;7(4):199-207.
69. Focan C. Chronobiological concepts underlying the chronotherapy of human lung cancer. *Chronobiol Int*. 2002;19(1):253-273.
70. Lemmer B. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol Res*. 1996;33(2):107-115.
71. Campos SA, Ruiz AL, Mendoza PN. Variaciones temporales en la respuesta a medicamentos. *Cronofarmacología Actualidades Farmacológicas Rev. Fac. Med. UNAM*. 2008;2(51):70-74.
72. Erren TC, Reiter RJ. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):815-821.
73. Scheer FA, Shea TJ, Hilton MF, Shea SA. An endogenous circadian rhythm in sleep inertia results in greatest cognitive impairment upon awakening during the biological night. *J Biol Rhythms*. 2008;23(4):353-361.
74. Goh VH, Tong TY, Lee LK. Sleep/wake cycle and circadian disturbances in shift work: strategies for their management--a review. *Ann Acad Med Singapore*. 2000;29(1):90-96.
75. Admi H, Tzischinsky O, Epstein R, Herer P, Lavie P. Shift work in nursing: is it really a risk factor for nurses' health and patients' safety?. *Nurs Econ*. 2008;26(4):250-257.
76. 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(11):4453-4458.
77. Whitmore JN, French J, Fischer JR. Psychophysiological effects of a brief nocturnal light exposure. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2001;30(1-2):267-272.
78. Furlan R, Barbic F, Piazza S, Tinelli M, Seghizzi P, Malliani A. Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work. *Circulation*. 2000;102(16):1912-1916.
79. Bøggild H, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Shift work, social class and ischemic heart disease in middle-aged and elderly men. A 22-year follow-up in the "Copenhagen Male Study" *Ugeskr Laeger*. 2000;162(13):1882-1886.

## REFERENCIAS

---

80. Wastell DG. Measuring heart rate variability: some comments on the successive difference mean square statistic. *Psychophysiology*. 1981;18(1):88-90.
81. Payne RL, Rick JT. Heart rate as an indicator of stress in surgeons and anaesthetists. *J Psychosom Res*. 1986;30(4):411-420.
82. Ruesga EZ, Estrada JG. Cronobiología su aplicación en cardiología. *Rev. Mex. De Cardiología*. 1999;10 (4):144 -145.
83. Calvo C. Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. Universidad de Vigo. Campus Universitario. Vigo. Unidad de Hipertensión y Riesgo cardiovascular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. *Nefrología* 2002.21.03.
84. Boivin DB, James FO. Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *Biol Rhythms* 2002;17:556-567.
85. Bougrine S, Mollard R, Ignazi G, Coblentz A. Appropriate use of bright light promotes a durable adaptation to night-shifts and accelerates readjustment during recovery after a period of night-shifts. *Work Stress*. 1995;9(2-3):314-326.
86. Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2009;13(1):47-60.
87. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2007;67(21):10618-10622.