



**Sesión de Maitines 12 de noviembre 2019**

# **Cronobiología y Medicina Intensiva**

**Dr. D. Carriedo.**

**Servicio de Medicina Intensiva**

# Medicina Intensiva

- Mantenimiento de la homeostasis.
- Parámetros fisiológicos óptimos.
- Reconocer y preservar los ritmos circadianos no forma parte de nuestra práctica clínica.
- Los pacientes críticos son susceptibles a sufrir disrritmias circadianas con disfunción celular adicional, que empeora el pronóstico.



# Ritmo Circadiano

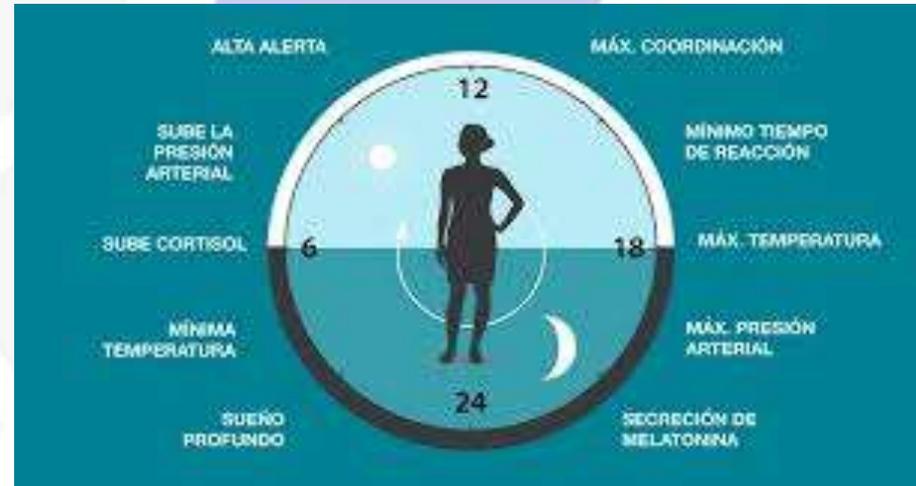
- El comportamiento y la fisiología humana tiene una naturaleza cíclica, y fluctúa de forma rítmica sobre un periodo de tiempo cercano a las 24 h. **Ritmo Circadiano**
- La mayoría de los mecanismos biológicos fluctúan de acuerdo a un ritmo circadiano.
- Esta ritmicidad innata de las funciones biológicas confiere una ventaja para la supervivencia.
- Prepara y adapta el organismo a las demandas diarias recurrentes y predecibles impuestas por los cambios del entorno que impone el ciclo día/noche (Luz, T<sup>a</sup>, alimento...)
- Diferencia en el tiempo comportamientos y procesos de acuerdo con esas fluctuaciones (dormir, comer..)



Nuestro “reloj biológico” se adelanta y adapta nuestra fisiología a las diferentes fases del día. Ayuda a regular el patrón de sueño, liberación de hormonas, conducta nutricional, tensión arterial o temperatura corporal.

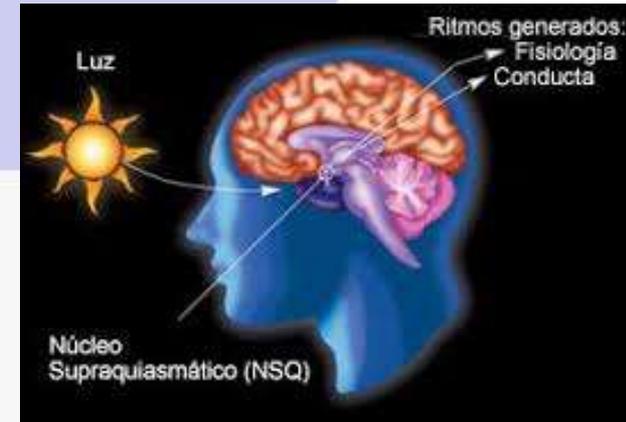
# Ritmos Circadianos

- Estos ritmos son generados por relojes moleculares intrínsecos de las células sobre un periodo de 24 h (relojes circadianos).
- Los ritmos biológicos tienen un componente genético importante.
- En condiciones normales estos ritmos están alineados con el reloj central.
- La **CRONOBIOLOGIA** estudia estos fenómenos cíclicos y su importancia en la salud y la enfermedad..



# El reloj circadiano

- Naturaleza endógena. Capaz de generar oscilaciones espontáneamente y transmitir las al resto del organismo aún en ausencia de estímulos externos
- Capacidad de sincronización. Le permite adaptarse a las condiciones del entorno.
- Funciones:
  - Anticipación a los cambios del entorno.
  - Organización temporal de funciones



# Sistema Circadiano

- Reloj biológico. SCN situado en el hipotálamo.
- Vías de sincronización. Proporcionan al SNC Información de las señales externas para mantener la congruencia con el medio ambiente.(p.e. tracto retino-hipotalámico)
- Vías Aferentes: Transmiten las señales a los sistemas efectores que expresan los diferentes ritmos fisiológicos y conductuales. Se sincronizan con el SCN a través de señales neurohormonales.

## Sistemas Eferentes

- Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.
- Sistema cardiovascular
- Sistema inmunitario.
- Sistema Hematopoyético.
- El ciclo celular.
- Glándula Pineal



# Sincronización del reloj biológico

- Adaptación de los ritmos biológicos al tiempo del entorno (Mismo periodo para ambos ritmos).
- Se realiza a través de sincronizadores externos o Zeitgebers.
- El Zeitgeber más importante es la luz pero hay otros como la temperatura, el ruido, la disponibilidad de alimentos o relaciones sociales.
- El SCN (marcapasos central) se reajusta diariamente, gracias a los zeitgebers, y difunde la señal al resto del organismo, mediante intermediarios como la melatonina.
- La integración de los relojes moleculares central y periféricos asegura que las funciones en los diferentes tejidos ocurren en el momento apropiado del día.

# Desincronización del ritmo circadiano

## **DESINCRONIZACION EXTERNA:**

La alteración en la programación de un Zeitgeber puede producir incongruencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj.

Ritmos celulares desacompañados con las demandas que impone el entorno (actividad del individuo y señales de sincronización externas). Jet lag, trabajos nocturnos.

## **DESINCRONIZACION INTERNA:**

Perdida de la relación entre las oscilaciones del reloj y el resto del organismo con pérdida de coherencia entre los ritmos de diferentes variables.

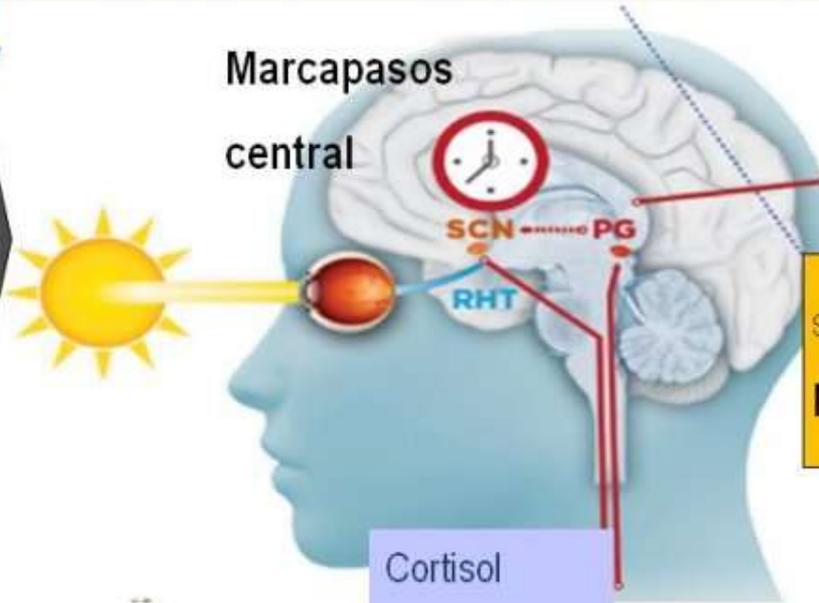
Correcta relación entre el reloj y el medio externo pero alteración en la salida de señales rítmicas al resto del organismo o de estas a los efectores. (trabajos nocturnos, enfermedades crónicas como DM, HTA, o cáncer.

# Sistema Circadiano

## ENTRADAS



Marcapasos central



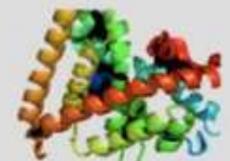
Señales neurales  
**Melatonina**

Cortisol  
Melatonina  
SNA

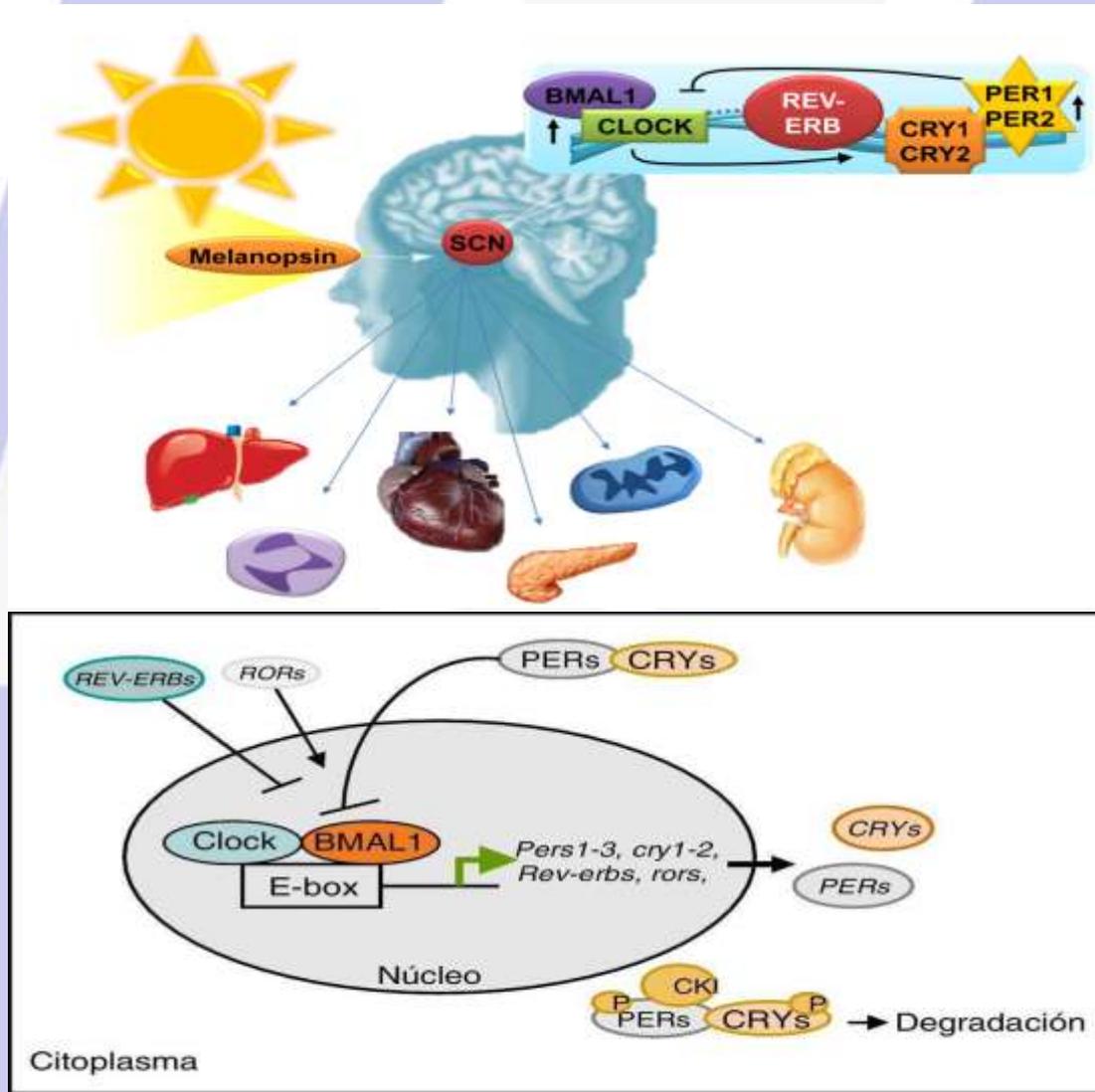


RELOJES PERIFÉRICOS

## SALIDAS



# Mecanismos moleculares de los Ritmos Circadianos



Michael Rosbash



Michael W. Young



Jeffrey C. Hall

*Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 March ; 19(1): 49–60.

# Diferencias Individuales de los Ritmos Circadianos

## CRONOTIPOS

Expresión conductual del punto de ajuste del ritmo circadiano del individuo. Describe su ciclo sueño/vigilia en relación con el tiempo (día/noche).

- Cronotipo matutino/madrugador: Pico de rendimiento o actividad en la primera mitad del día.
- Cronotipo vespertino/trasnochador: Pico de actividad por la tarde.  
Se ha asociado a predisposición a DM, Sd. Metabólico, aumento del IMC, Sarcopenia y depresión.
- Cronotipo Intermedio.

# CRONOPATOLOGIA

Es la patología causada por la interrupción del RC o la disritmia circadiana.

**Congénita:** Mutaciones/Polimorfismos en los **genes reloj** responsables del ritmo circadiano celular.

La interrupción crónica del ritmo circadiano se ha asociado a diversas patologías como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer.

Mutación del gen CLOCK se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, jugar un papel en Sd. Metabólico, DM-2 y enfermedad CV.

**Adquirida:** Vivir fuera de fase del reloj corporal induce disritmia circadiana y resulta en patología ( p.e. trabajo en turno de noche, ). Puede haber más frecuencia en trastorno de sueño, obesidad, Sd, Metabólico y cáncer.



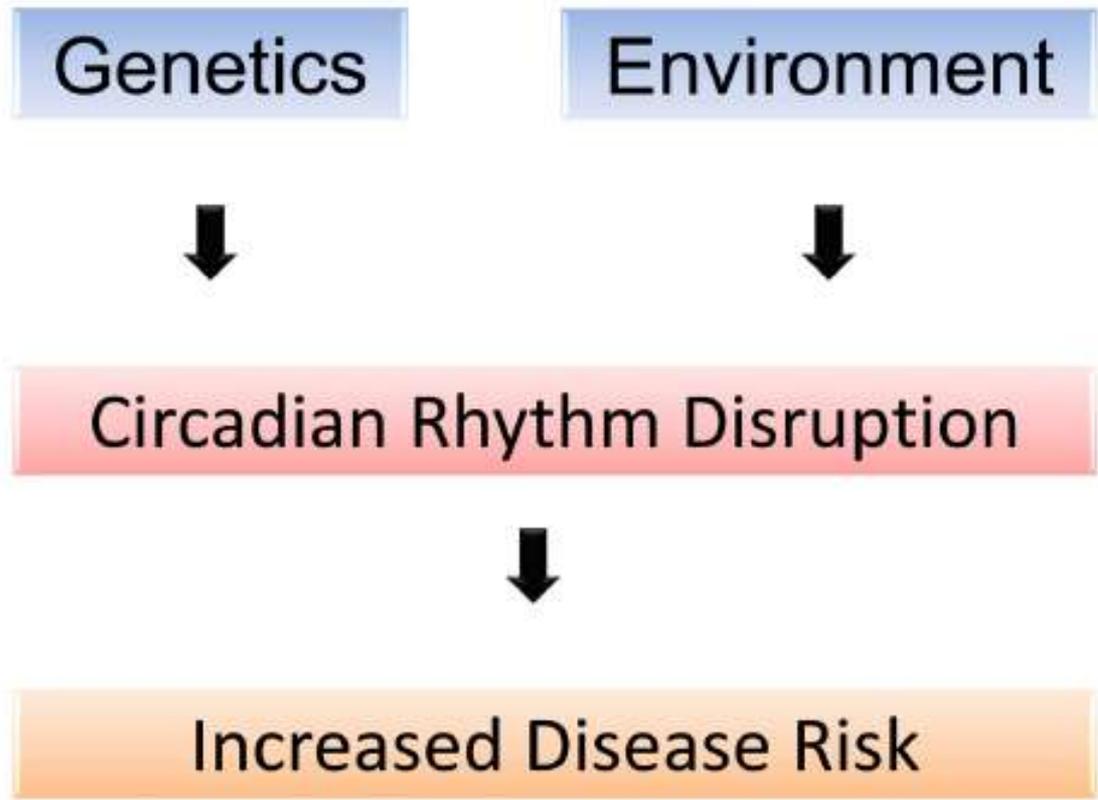
## DISRITMIA CIRCADIANA EN EL PACIENTE CRITICO

**Pérdida de las señales** sensoriales que alteran la regulación maestra en el ambiente de la UCI.

**La propia enfermedad** que altera el mecanismo del reloj periférico a nivel celular.

Los ritmos se pueden afectar de varias formas (amplitud, sincronización, degradación caótica)





**Figure 5. Model of disease development**

Several environmental and genetic factors can cause disruption of the circadian rhythms. This disruption could contribute to multifactorial disease such as cardiovascular disease, a metabolic syndrome or progression of critical illness.

*Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 March ; 19(1): 49–60.

# Causas de las disrritmias circadianas en la UCI

## Box 1

### Factors contributing to circadian disruption in the ICU

- Excessive artificial light/lack of natural light
- Noise
- Ventilator asynchrony and mode
- Patient care activity
- Psychosocial stress and physical pain
- Critical illness
- Medications

Crit Care Clin 31 (2015) 393–402

# DISRITMIA CIRCADIANA EN EL PACIENTE CRITICO

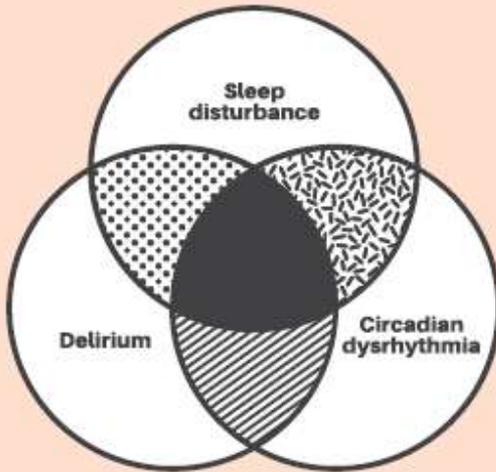


**Table 1** Consequences of 'wrong thing-wrong time' leading to circadian desynchronisation in critically ill patients

Circadian misalignment	Clinical outcome
Sleep-wake inversion	Sleep loss [113] Delirium [114] Poor compliance with physiotherapy and rehabilitation [115]
Continuous feeding at night time	Glucose intolerance [64] Dyslipidaemia [72] Metabolic dysfunction [71]
Invasive interventions at night time	Impaired wound healing [101]

McKenna et al. *Critical Care* (2018) 22:124

# DISRITMIA CIRCADIANA EN EL PACIENTE CRITICO



**Fig. 1** Venn diagram depicting inextricable relationship between circadian rhythm, sleep deprivation and delirium in critically ill patients



**McKenna et al. Critical Care (2018) 22:124**

# Enfoque cronobiológico para preservar los ritmos circadianos en la UCI

**Table 2** Suggested chronobiological approaches to preserve circadian rhythms on the intensive care unit (ICU)

Zeitgeber	Ideal ICU environment
Light	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bright-light daylight hours (&gt; 1000 lx)</li><li>• Minimise light pollution at night (&lt; 1 lx, consider)</li><li>• Eye masks at night</li></ul>
Feeding	<ul style="list-style-type: none"><li>• Intermittent daytime feeding aligned to usual meal times</li><li>• Avoid continuous and overnight feeding</li></ul>
Temperature	<ul style="list-style-type: none"><li>• Warmer environment during the day and cooler at night</li></ul>
Exercise rehabilitation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Similar time each day</li><li>• Take patient chronotype into consideration when planning schedule</li></ul>
Noise	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minimise noise during the night time</li><li>• Ear plugs at night</li></ul>
Medical and nursing interventions	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minimise at night and cohort together</li><li>• For non-sedated patients, allow patients to sleep according to their natural schedule, rather than a staff-based schedule</li></ul>
Sedative drugs	<ul style="list-style-type: none"><li>• Minimise use through regular review and avoid "sleeping tablets"</li><li>• Consider melatonin (up to 5 mg) at 0900 h as circadian preserving sleep aide</li><li>• When possible, give drugs at the time of day least disturbing to circadian rhythms</li></ul>

McKenna et al. *Critical Care* (2018) 22:124

# EL AMBIENTE DE LA U.C.I

## ILUMINACIÓN:

- Rango de luz exterior/UCI: Noche: 0,0001 lx-0,25 lx / 10 lx  
Día: 1000-130,000 lx / 158 lx
- Monitorizar la luz.
- Por el día se debería imitar la iluminación natural externa. Grandes ventanas. Suficiente luz artificial.
- Por la noche minimizar la luz para las tareas básicas. Poner máscaras. Uso de luces y monitores que emiten luz roja mejor que azul.

## EL AMBIENTE DE LA U.C.I

### RUIDO:

- Excede habitualmente las recomendaciones de las agencias de protección ambiental.
- El ruido excesivo conduce a privación del sueño y su control ha demostrado disminuir la incidencia del delirio.
- Intervenciones: Cambios en el comportamiento del Staff.
- Medida del ruido ambiental.

### TEMPERATURA.

**MANIOBRAS DE RUTINA:** Racionalizar/Agrupar.  
(PANI, c. posturales, c. neumática intermitente exploraciones, higiene...)



# EL AMBIENTE DE LA U.C.I

## ALIMENTACION .

- Es el Zeitgeber más poderoso para los relojes periféricos.
- La alimentación en desfase con el ritmo del SCN destruye la relación de este con los relojes periféricos y se manifiesta como enfermedad Gastrointestinal y metabólica.
- Relación RC de la microbiota intestinal y el huésped.
- La alimentación retringida en el tiempo tiene profundo efecto en el RC y previene de las alteraciones metabólicas.
- “ La alimentación continua por sonda es antifisiológica y potencialmente dañina y debería abandonarse” (P. Marik et al. Ann Intensive Care 2015)

## EL AMBIENTE DE LA U.C.I

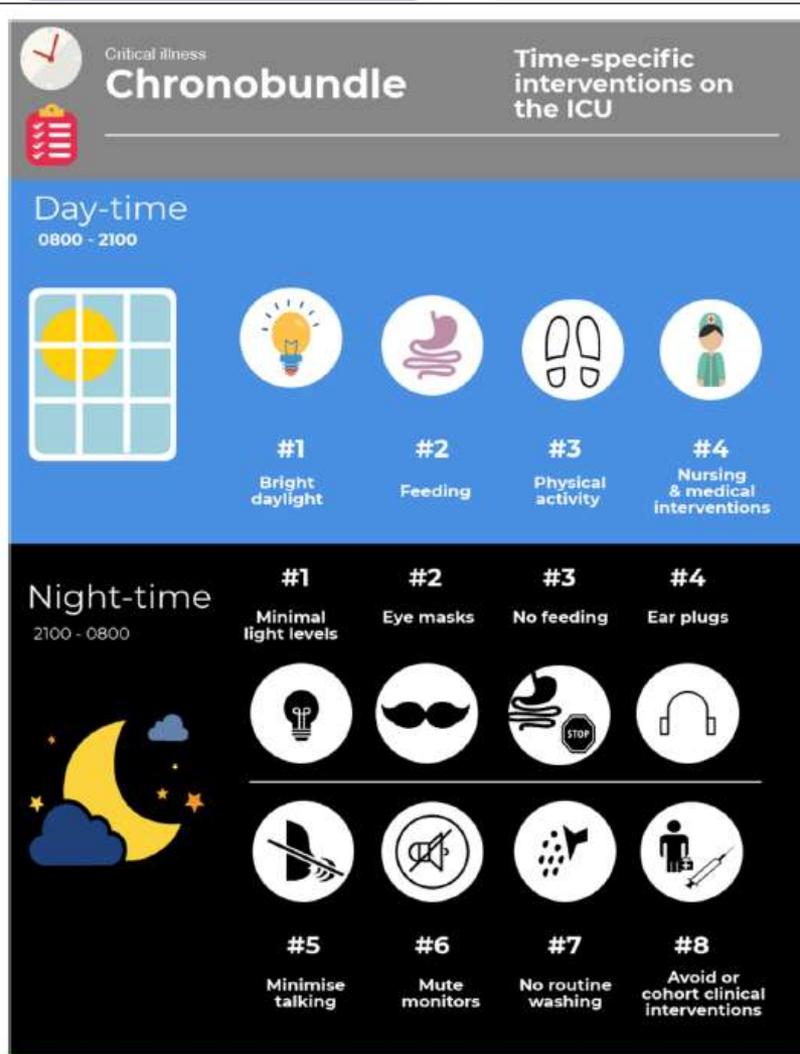
### **ACTIVIDAD FISICA.**

- La pérdida de la actividad física es frecuentemente absoluta en el paciente crítico.
- La movilización precoz activa o pasiva, podría contribuir a la salud circadiana y se ha sugerido como componente esencial de la prevención del delirio.
- El cronotipado individual de vería ser tenido en cuenta para programarla.

### **SEDACION.**

- Es un mal a menudo necesario, pero con importantes efectos secundarios.
- Empeora el patrón de sueño y el delirio y promueve la disritmia circadiana.
- De propone minimizar el uso de sedantes siempre que sea posible y evitar la relación instintiva de utilizarles para los trastornos del sueño.

# CRONOBUNDLE/CRONOFITNESS



Mantenimiento de los zeitbergers en su tiempo esperado y minimizar la desincronización entre los relojes central y periféricos.

Cronobundle como parte del manejo diario del paciente crítico.

Considerar el manejo cronotipo-específico.

**Fig. 2** Schematic of a suggested "chronobundle" of care for critically ill patients. Attempt to maintain normal circadian pattern of activity even when patients are critically ill through simple multimodal scheduling and interventions. ICU intensive care unit

McKenna et al. *Critical Care* (2018) 22:124

## DESAFIOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

- Relativamente escasa literatura dedicada al tema.
- Gran heterogeneidad de enfermedades y tratamientos con dificultad para relacionar causa-efecto
- Incapacidad para medir y monitorizar con precisión el ritmo circadiano en el entorno clínico, en tiempo real y en los diferentes tejidos, para identificar las disritmias y evaluar las intervenciones.
- Diversos posibles biomarcadores para rastrear la ritmicidad de cada función fisiológica.
- Grandes bases de datos electrónicas de parámetros biológicos registrados en los pacientes.
- Encontrar una herramienta para monitorizar este aspecto en los pacientes críticos será clave en la investigación en este área.

# CRONOTERAPEUTICA

- La capacidad de mapear el RC nos daría la posibilidad de personalizar los cuidados críticos.
- Diferentes objetivos terapéuticos para la noche o el día.
- Elegir el mejor momento para una intervención o la administración de un medicamento.
- Cronofarmacología: Elegir el mejor momento para la administración de un medicamento.
  - Tratamiento del cáncer.
  - Optimización de drogas con estrecho índice terapéutico y fluctuación circadiana significativa (antibióticos, anticoagulantes, etc)
  - Uso de benzodiazepinas.
- El factor hora del día se ha implicado en el momento de la cirugía o para la cicatrización de las heridas quemaduras.

# CONCLUSIONES

- El tratamiento tradicional de la enfermedad crítica ignora esta función fisiológica lo que puede tener consecuencias negativas.
- La naturaleza circadiana de la fisiología, tiene implicaciones importantes en la enfermedad crítica.
- Las disrritmias circadianas son frecuentes en la UCI.
- Las disrritmias circadianas se producen debido a la enfermedad crítica, el ambiente y los tratamientos en la UCI
- El reconocimiento de la influencia del sistema circadiano y la adopción de estrategias cronobiológicas pueden mejorar el pronóstico de los pacientes críticos.

# CONCLUSIONES

- La promoción de ritmos circadianos saludables puede constituir un futuro objetivo de la medicina crítica.
- Un nuevo enfoque cronobiológico implicaría múltiples aspectos como educación, desarrollo de tecnología y estrategias multicomponentes (cronobundles) para preservar o restaurar la sincronía, la fase y la amplitud de los ritmos circadianos, adaptado al paciente concreto (cronotipo individual)