

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y HOMEOPATÍA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

ESPECIALIDAD EN TERAPÉUTICA HOMEOPÁTICA

“EFECTO DEL MEDICAMENTO HOMEOPÁTICO *Aconitum napellus* 30cH SOBRE LA RITMICIDAD CIRCADIANA DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN SUJETOS SANOS”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
TERAPÉUTICA HOMEOPÁTICA**

PRESENTA

JORGE ARTURO SANTANA PORTILLO

**DIRECTORES: DR. CRISÓFORO ORDOÑES LÓPEZ
DR. EN C. SALVADOR SÁNCHEZ DE LA PEÑA**

MÉXICO D.F. MAYO 2011.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES, por mi origen y su amor.

A MI ESPOSA SANDRA, compañera y apoyo permanente para formar nuestra familia.

A MIS HIJOS SANDRA, ZAEL, SAMUEL y ZALIA, motivo, alegría y satisfacción de mí vida.

A EUGENIO, MATEO, MONIKA, HELENA, seres extraordinarios de nuestra familia ampliada.

A MIS DIRECTORES DE TESIS DR. CRISÓFORO ORDOÑES LÓPEZ Y DR. EN C. SALVADOR SÁNCHEZ DE LA PEÑA, A LOS MIEMBROS DE LA COMISIÓN REVISORA, A MIS MAESTROS DE LA ESPECIALIDAD, por su compromiso docente al compartir sus enseñanzas y experiencias.

A MIS COLEGAS Y AMIGOS, de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional y del Colegio Mexicano de Acupuntura Humana por su fraternidad.

A LAS INSTITUCIONES EDUCATIVAS Y DE SALUD, en particular a esta escuela, mi segunda Alma Mater, a donde ingrese como alumno en 1980 y como docente en 1996, por mi formación docente, profesional y personal para la vida.

GLOSARIO.....	I
RELACIÓN DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS.....	III
ABREVIATURAS.....	V
RESÚMEN.	VI
SUMMARY	VII
1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1 Sistema nervioso autónomo y frecuencia cardíaca.....	1
1.1.1 Frecuencia cardíaca.	1
1.1.2 Control del ritmo y la conducción del corazón por los nervios simpáticos y parasimpáticos.	2
1.1.3 Centro vasomotor.	3
1.1.4 Hipotálamo: sistema vasomotor.	3
1.1.5 Arritmias cardíacas.	6
1.1.6 Epidemiología.....	7
1.2 CRONOBIOLOGÍA.	9
1.2.1 Antecedentes cronobiológicos.....	9
1.2.2 Cronoma.....	11
1.2.3 Marcadores maestros de los ritmos o individualidad rítmica.....	13
1.2.4 Cronomas en el humano.	15
1.2.5 Definición de parámetros rítmicos.	17
1.2.6 Origen de los ritmos circadianos.	21
1.2.7 Mecanismos celulares y moleculares generadores de los ritmos circadianos.....	22
1.2.8 Mecanismos de sincronización de los ritmos circadianos.	23
1.2.9 Investigación Cronobiológica.....	24
1.2.10 Cronodiagnóstico cardiovascular.....	26
1.3.1. Herbolaria, Medicina Tradicional.	27
1.3.2 Antecedentes históricos.....	31
1.3.3 Toxicología.....	32

1.3.4 Principios activos de <i>Aconitum napellus</i>	35
2. HOMEOPATÍA.	41
2.1 <i>Aconitum napellus</i> , homeopático.	45
2.1.1 Patogenesis de <i>Aconitum napellus</i> (Acon.)	46
3. ANTECEDENTES.	48
3.1 Investigación cronobiológica.....	48
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	50
5. JUSTIFICACIÓN.	52
6. HIPÓTESIS.	53
7. OBJETIVO GENERAL.....	54
7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
8. MATERIALES Y MÉTODO.....	54
8.1 Tipo de estudio.	55
8.2 Unidad de investigación.....	56
8.3 Universo de estudio.	56
8.4 Criterios.	56
9. METODOLOGÍA.....	59
10. RESULTADOS.	61
11. DISCUSIÓN.	80
12. CONCLUSIONES.....	86
13. RECOMENDACIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS.	88
14. LISTA DE REFERENCIAS.....	90
ANEXOS	97

GLOSARIO

Acrofase. Parámetro que define el horario de un ritmo determinado, en relación a un punto de referencia hasta el momento en la escala del tiempo seleccionada, donde ocurran los eventos máximos en una curva sinusoidal, la cual resulta del ajuste definido por el método del cosenior.

Amplitud. Cambio predecible de un ritmo o la mitad de la distancia entre el valle y la cresta de un evento cíclico.

Baumanómetro. Instrumento médico usado para la medición de la presión arterial.

Circaseptano. Ritmo cuyo periodo es aproximadamente de siete días.

Circanual. Ritmo cuyo periodo aproximadamente es de un año.

Cronobiología. Ciencia que estudia la función corporal en base a ritmos.

Cronometría. Técnica que se ocupa de la medición exacta del tiempo, *f fís* Medida exacta del tiempo.

Cronodesmos. Es una forma de representación gráfica de los valores de referencia de una variable teniendo en cuenta la existencia de un ritmo biológico.

Cronómica. Es la versión contemporánea de la aplicación de la cronobiología en el estudio de la estructura temporal o cronoma, de cualquier ser viviente o grupos de poblaciones, bajo la influencia tanto del medio externo local como del cosmos.

Frecuencia Cardíaca Ambulatoria. Toma de frecuencia cardíaca fuera del ámbito clínico, en cualquier lugar.

MESOR. Proviene de las siglas en idioma inglés: ME: media; S: Estadística; O: de y R; Ritmo. Se trata del promedio estadístico del ritmo determinado por el método del cosenior individual de cualquier evento cíclico ocurrente en la naturaleza y el cosmos.

Pre-hipertensión. Fase con los siguientes parámetros. TAS 120 a 139 mm/Hg; TAD 80 a 89 mm/Hg

Presión Arterial Ambulatoria. Toma de presión arterial fuera del ámbito clínico, en cualquier lugar.

Ritmo. Evento clínico predecible por medio de algoritmos que conlleva una validación estadística, a diferencia de la variabilidad que no se valida estadísticamente.

Ritmo Circadiano. Cambios fisiológicos y/o bioquímicos que ocurren en un periodo de 24 a 28 horas.

Ritmo Infradiano. Ritmos biológicos con frecuencias bajas y periodos mayores de 28 horas, como el ritmo menstrual o el ritmo circaseptano (de siete días).

Ritmo Ultradiano. Ritmos biológicos con frecuencias altas y periodos menores de 20 horas, como las ondas cerebrales, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria o procesos enzimáticos con duración de horas.

RELACIÓN DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Esquema para calcular la frecuencia cardiaca máxima en esfuerzo	5
Tabla 2. Clasificación científica de la planta <i>Aconitum napellus</i>	28
Tabla 3. Escala de dilución homeopática.....	43
Tabla 4. Resumen de los parámetros rítmicos.....	63
Figura 1. Áreas y núcleos del hipotálamo.....	4
Figura 2. Porcentaje de las principales afecciones cardiovasculares por sexo en México.....	8
Figura 3. Parámetros rítmicos del método del cosenor individual.....	19
Figura 4. Planta de <i>Aconitum</i> común.	28
Figura 5. Estructura de la aconitina.....	36
Figura 6. Diagrama de los canales iónicos de Na+	40
Figura 7. Método de preparación del medicamento homeopático. Dilución y potenciación ..	42
Figura 8. Samuel Hahnemann	44
Figura 9. Mapa conceptual de la patogenesis de <i>Aconitum napellus</i>	47
Figura 10. Estrategia experimental.....	55
Figura 11. Equipo de monitoreo ambulatorio para toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca.....	58
Figura 12. Parámetros rítmicos determinados por el método del Cosenor individualizado. .	61
Figura 13. Diferencias cronómicas de la frecuencia cardiaca (pulsos/minutos de sujetos normales tratados con <i>Aconitum</i> 30cH en dos turnos	98
Figura 14. Diferencias cronómicas de la frecuencia cardiaca (pulsos/minutos de sujetos normales tratados con placebo en dos turnos: vespertino (24A-24E) y matutino (24F-24J)..	99

Gráfica 1. Amplitud circadiana basal de la FC.....	66
Gráfica 2. Representación de 20 MESORes (Ms) basal de la FC	67
Gráfica 3. Horario de las Acrofases.....	68
Gráfica 4. Ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca.....	70
Gráfica 5. Ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca.....	71
Gráfica 6. Modulación rítmica del horario de fase (Acrofase) por <i>Aconitum napellus</i> 30cH.	72
Gráfica 7. Cambios de fase del horario en minutos inducidos con el tratamiento del Placebo	73
Gráfica 8. Diferencias individuales del MESOR de la FC basal y Placebo-basal.....	74
Gráfica 9. Diferencias individuales del MESOR de la FC con <i>Aconitum Napellus</i> 30cH.....	75
Gráfica 10. Aumento significativo del MESOR de la FC en los pacientes tratados con Placebo. En comparación con pacientes tratados con <i>Aconitum Napellus</i> 30cH	76
Gráfica 11. Diferencias individuales de las Amplitudes. Diferencias entre los tratamientos de Placebo y <i>Aconitum napellus</i> 30cH.....	77
Gráfica 12. Incremento de las Amplitudes con <i>Aconitum napellus</i> 30cH	78
Gráfica 13. Efecto de incremento de las Amplitudes en el caso del tratamiento con <i>Aconitum napellus</i> 30cH evaluados dos días después de haber iniciado el tratamiento	79

ABREVIATURAS

A	Amplitud rítmica = cambio rítmico.
ACN	<i>Aconitum napellus</i> en la Tabla 4.
Acon.	<i>Aconitum napellus</i> .
Ø	Acrofase = horario rítmico.
B	Condiciones basales.
BAS	Estudio basal en la Tabla 4.
CHAT	Hiperamplitud tensional circadiana.
ch:	Dilución centesimal hahnemanniana.
CIC:	Centro de investigación cronobiológica.
e.e.	Error estadístico
EUA	Estados Unidos de América.
FC	Frecuencia cardiaca.
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
LCM	Laboratorio de Cronobiología Médica.
M	MESOR = promedio rítmico.
Ms	MESORES = promedios rítmicos.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
Pla	Placebo.
PLA	Placebo en tabla 4.
RC	Ritmicidad circadiana.
SNA	Sistema nervioso autónomo.
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardiaca.

RESÚMEN.

Autores: *Jorge Arturo Santana Portillo. Alumno de la Especialidad en Terapéutica Homeopática IPN, **Crisóforo Ordóñez López, Dr. en C. Salvador Sánchez De la Peña. Directores.

Palabras Claves: *Aconitum napellus*, frecuencia cardíaca, homeopatía, cardiotoxicidad, cronoma, circadiana, circaseptana, cronomodulación. Apoyo del proyecto ICyT, DF-N. PICDS08-82.

Antecedentes. *Aconitum napellus* (*Acon.*) es un medicamento homeopático de origen vegetal utilizado en el tratamiento de trastornos del ritmo cardíaco (Frecuencia Cardíaca: FC) de pacientes. En preparación no homeopática se reportan efectos cardiopáticos y neurotóxicos que pueden inducir a la muerte. La dilución homeopática de *Acon.* 30cH se reporta como segura, con mínimo riesgo toxicológico administrada a sujetos sanos (Piltan, 2009). Estudios en su acción sobre la estructura temporal (*cronoma*) de la FC no han sido reportados. **Objetivo.** Explorar los posibles efectos moduladores del *Acon.* 30cH en el *cronoma* de la FC en sujetos sanos. **Material y métodos.** Se invitó a participar a 20 estudiantes de especialidad y de licenciatura de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía (ENMyH) del Instituto Politécnico Nacional, aparentemente sanos entre 18 y 50 años de edad, 10 varones y 10 mujeres, quienes dieron su consentimiento bioético informado para la realización del estudio con ingesta de tratamientos aleatoriamente administrados en doble ciego de Placebo (Pla) y de *Acon.*30cH preparados por el laboratorio homeopático *Similia*. Previo al tratamiento seleccionado, cada uno de los participantes fue capacitado para auto-monitorear su FC con una monitor A&D modelo 2421 programado a intervalos de 30 y 60 min día (6 a 22 h) y noche (22 a 6 h) respectivamente las 24 h. Se obtuvieron 40 perfiles circadianos de los 20 participantes, 20 en condiciones basales (B), 10 bajo tratamiento con Pla y 10 con *Acon.* 30cH. Se determinó la presencia de ritmicidad circadiana (RC) de la FC de forma individualizada con el enfoque estadístico de mínimos cuadrados con el método del cosenar con ajustes de 24h, así como la detección de ritmicidad circaseptana (7 días) de la FC donde se determinaron los parámetros rítmicos del MESOR (M=promedio rítmico), Amplitud (A=cambio rítmico) y acrofase (ϕ =horario rítmico). **Resultados.** En el análisis correspondiente a 6,533 mediciones de FC en los 40 perfiles circadianos de 20 sujetos, se logró identificar la ritmicidad circadiana en 37 de los perfiles (92.5%) y en 11 sujetos (55%) se presentó la ritmicidad circaseptana. El tratamiento con Pla demostró de manera significativa ($P < 0.03$) incremento en los Ms de la FC pero no con el tratamiento con *Acon.*30cH ($P = 0.77$), sin embargo se observó una tendencia a incrementar la A de la FC con dicho medicamento ($P = 0.07$). Los efectos mediatos a las 48 h del tratamiento con *Acon.*30cH induce de manera similar incremento en la A en el 60% de los sujetos. En el caso del Pla se observa un efecto similar en el 40% de los participantes. **Conclusiones.** El principal efecto de *Acon.*30cH es una tendencia a incrementar la A de la FC con una modulación rítmica del cambio de las acrofases (ϕ) femeninas, lo cual cubre la hipótesis planteada en la tesis. Clínicamente equivale a fortalecer, al ampliar, el cambio rítmico de la FC. En el caso del Pla se induce un incremento en el M de la FC, pero no de la A del ritmo de la FC. El presente estudio, aparentemente es el primero en explorar la acción cronomodulante del *Acon.* 30cH en la FC humana, se considera es una dilución segura en sujetos sanos ya que no se evidenció actividad tóxica en el *cronoma* de la FC ni características patogenésicas de *Acon.* en el contexto homeopático.

SUMMARY

Authors * Jorge Arturo Santana Portillo. Student of the Specialty in Homeopathic Therapeutics IPN, ** MD.Crisóforo Ordóñez López. Dr. en C. Salvador Sánchez De La Peña. Directors.

Keywords: *Aconitum napellus*, heart, homeopathy, cardiotoxicity, stopwatch, circadian, circaseptana, cronomodulation. Grant support by ICyTD-N. PICDS08-82.

Background. *Aconitum napellus* (*Acon.*) is a homeopathic plant remedy applied as treatment of patients with cardiac rhythmic pulse abnormalities. It has been reported that some of its constituents as Aconite, induced cardio and neurotoxic effects including fatal dead. It has been reported that the secure and minimal lower homeopathic in healthy people *Acon.* dose was 30cH (Piltan, 2009). There is no clinical evidence of how *Acon.* might affect human cardiac pulse (FC) temporal structure (*chronome*). **Aim.** Explore the possible modulating actions of *Aconitum n.* upon the FC *chronome* of healthy people. **Participants and methodology.** An invitation was extended to participate to 20 apparently healthy pre and postgraduate students (10 female and 10 men) of Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía-IPN, from 18 to 50 years all signed a bioethical consent form. A double blind study, with two treatments was established into two groups of students previously randomized in such manner to receive either globule with *Acon.* 30cH (Similia Co.) or placebo (ethanol 87%=Pla) during 2 to 7 days at diurnal or evening times. Previously, heart rate (HR) profiles was obtained of each capacitated student who monitored such parameter with a ambulatory instrument (AND Japan Co.) programmed at 30 and 60 min intervals during 24h for a seven day span. A total of 40 circadian HR profiles were obtained, on 20 on basal conditions and 20 treated with Pla (10) or *Acon.* 30cH(10). Data were analyzed for circadian rhythm by the least-squares fit of a 24h. Rhythm detection considered significant if $p < 0.05$ that allowed detection of Amplitude (A), MESOR (M) and Achrophase (\emptyset). Analysis was performed on 6,533 HR measurements. **Results.** It was detected circadian rhythm of HR in 37 circadian profile (92.5%) and was detected a circaseptan rhythm in 11 subjects (55%). Pla induced increment of M-HR ($P < 0.03$) but *Acon.*30cH did not show such effect ($P = 0.77$). However, showed an apparent increment of A-HR ($P = 0.07$). Two days after *Acon.*30cH administration, similar increment of A-HR it was observed in 60%. Its diurnal administration modulated (advancing or delaying) HR acrophase from 4.5 and 6 h. Nocturnally induced M increment in two subjects. **Conclusions.** This is the first chronopilot clinical assay where homeopathic compound explored on the HR *chronome* of healthy subjects. *Acon.* 30cH did not show adverse toxic adverse effects, but chronomodulated actions on the timing Amplitude of HR. *Aconitum* principal action was to modulate the A-HR increment, with slight phase modulation. On clinical point of view *Acon.* 30cH seems to make a robust circadian cardiac pulse (CCP). In contrast Pla induced increment of M of the CCP without affecting its A. *Acon.* 30cH did not show any toxic effect upon the HR *chronome*.

1. INTRODUCCIÓN.

En el presente estudio revisaremos algunos aspectos relacionados con el Sistema nervioso autónomo (SNA) en el control neurovegetativo de la frecuencia cardíaca (FC), la ciencia de la cronobiología, el cronoma o ritmicidad circadiana de la FC, las alteraciones cronobiológicas del ritmo cardíaco y lo relacionaremos con el efecto del *Aconitum napellus* (*Acon.*), hacia un modelo crono-homeopático.

1.1 Sistema nervioso autónomo y frecuencia cardíaca.

El sistema nervioso autónomo (SNA) es el componente del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del organismo, el cual interviene en el control neurovegetativo de la frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, sudoración, motilidad y secreción gastrointestinal, evacuación vesical, entre otras actividades vitales.

La característica particular del SNA es la rapidez, intensidad y precisión con la que puede cambiar las actividades viscerales. El SNA es activado por señales provenientes de la médula espinal, tallo encefálico, hipotálamo, sistema límbico. Las respuestas eferentes autonómicas son transmitidas al cuerpo por el SNA a través del Sistema nervioso simpático y parasimpático, a las estructuras blanco que son las vísceras torácicas y abdominales, el corazón, las glándulas endocrinas y las glándulas exocrinas (Guyton,1997).

1.1.1 Frecuencia cardíaca.

El corazón es un órgano muscular, en cierto sentido es una extensión del sistema nervioso y su función es de bomba. El ciclo de bombeo cardíaco requiere tanto control rítmico del latido cardíaco como mecanismos reguladores de tiempo especiales, para el control secuencial de las aurículas y los ventrículos, más aún la velocidad del ritmo y la fuerza del latido cardíaco, se pueden aumentar o disminuir por señales provenientes del sistema nervioso central (Guyton,1997).

1.1.2 Control del ritmo y la conducción del corazón por los nervios simpáticos y parasimpáticos.

El corazón esta inervado por nervios simpáticos y parasimpáticos. Los nervios parasimpáticos (vagos) están distribuidos principalmente en el seno y nódulo aurículo-ventricular (A-V). Los nervios simpáticos están distribuidos en todas las partes del corazón, principalmente en el músculo ventricular.

La estimulación de los nervios parasimpáticos para el corazón produce:

1. Liberación de acetilcolina en las terminaciones vagales, lo cual produce disminución de la frecuencia del ritmo en el nódulo sinusal y
2. Disminuye la excitabilidad de las fibras de la unión A-V. La estimulación vagal muy intensa puede detener por completo la contracción rítmica del nódulo sinusal o bloquear por completo en su totalidad la transmisión del impulso cardiaco a través de la unión A-V. La liberación de acetilcolina aumenta la permeabilidad de las membranas al potasio, aumenta el potasio extracelular y se produce una hiperpolarización que torna al tejido menos excitable.

La estimulación de los nervios simpáticos sobre el corazón produce lo contrario:

1. aumenta la frecuencia de descarga del nódulo sinusal,
2. En todo el corazón crecen la velocidad de conducción y el nivel de excitabilidad,
3. La fuerza de contracción de toda la musculatura cardiaca, auricular y ventricular, se incrementa mucho. La estimulación simpática máxima puede triplicar la frecuencia y aumentar la fuerza de la contracción cardiaca hasta el doble. La estimulación simpática libera noradrenalina en las terminales nerviosas, aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra al sodio y al calcio, además el sodio incrementa la excitabilidad y la frecuencia cardiaca y el calcio la fuerza de contracción de la cardiomiofibrilla (Guyton,1997).

1.1.3 Centro vasomotor.

Existe un centro vasomotor en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia. Este centro transmite impulsos hacia abajo, a través de la medula espinal y desde allí por las fibras vasoconstrictoras simpáticas, hacia casi todos los vasos sanguíneos del organismo.

Hay un área vasoconstrictora que excita a las neuronas vasoconstrictoras del sistema nervioso simpático y un área vasodilatadora, las fibras provenientes de éstas neuronas se proyectan hacia arriba, hasta el área vasoconstrictora e inhiben esa actividad, lo que provoca vasodilatación. Un área sensitiva recibe señales nerviosas sensitivas principalmente de los nervios vago y glossofaríngeo, el área sensitiva ayuda al control reflejo de las áreas vasoconstrictora, vasodilatadora y de muchas funciones circulatorias (Guyton,1997).

1.1.4 Hipotálamo: sistema vasomotor.

El sistema simpático vasomotor desempeña un papel importante en determinar el nivel de presión arterial y la distribución de gasto cardíaco. Recientes evidencias indican que el núcleo dorsomedial del hipotálamo es clave en las vías de mediación de la respuesta cardiovascular a un estímulo agudo de alerta o por el ejercicio. Sostenido a largo plazo, los cambios en la actividad simpática vasomotora producen en ambas las condiciones fisiológicas (por ejemplo, un cambio en la ingesta de sal) y condiciones fisiopatológicas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca). Hay pruebas de que el núcleo paraventricular en el hipotálamo es esencial en las vías de mediación de estos cambios. La comprensión de los mecanismos centrales que participan en la regulación a largo plazo de la actividad simpática y la presión arterial es un importante reto para el futuro siendo el hipotálamo un componente clave en la respuesta cardiovascular. (Dampney, 2002).

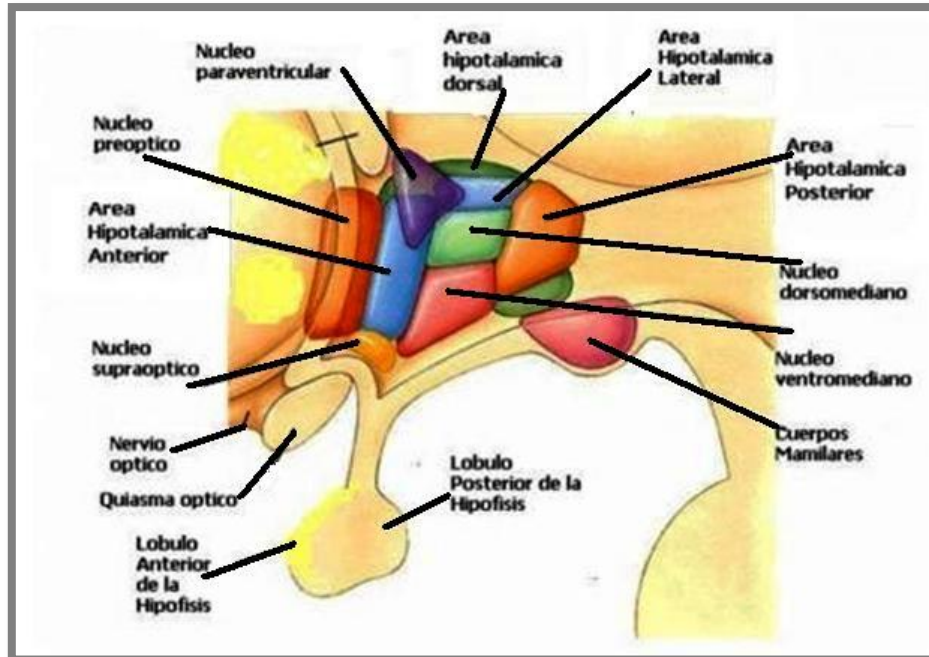


Figura. 1 Áreas y núcleos del hipotálamo. Fuente: (Netter, 2006).

Potenciales de acción en el músculo cardíaco:

La entrada lenta de iones de sodio y calcio en las células musculares cardíacas es una de las causas del potencial de acción. En el músculo cardíaco (estriado involuntario) los canales rápidos de sodio se abren, igual que en el músculo esquelético estriado voluntario, al inicio del potencial de acción, pero el músculo cardíaco posee unos canales lentos de calcio y sodio, por ellos ambos entran en la célula, y estimulan la contracción del músculo cardíaco. Estos canales se cierran en 0.2 a 0.3 segundos (Guyton, 2003).

Ciclo cardíaco:

Cada latido del corazón lleva consigo una secuencia de eventos que en conjunto forman el ciclo cardíaco, constando principalmente de tres etapas: sístole atrial, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 72 veces por minuto, es decir el ciclo cardíaco dura unos 0,8 segundos (Guyton, 2003).

Valores de referencia para la frecuencia cardiaca en reposo:

Normal: De 60 a 100, promedio entre 70 a 80 latidos por minuto.

Bradycardia: Menos de 60 latidos por minuto.

Taquicardia: Más de 100 latidos por minuto.

La frecuencia cardíaca en reposo depende de la genética, el estado físico, el estado psicológico, las condiciones ambientales, la postura, la edad y el sexo. Un adulto sano en reposo tiene generalmente el pulso en el rango 60-100. Durante el ejercicio físico, el rango puede subir a 150-200. Durante el sueño y para un atleta joven en reposo, el pulso bien puede estar en el rango 40-60(Guyton, 2003).

La frecuencia cardíaca máxima ($FC_{m\acute{a}x}$) es un límite teórico que corresponde al máximo de pulsaciones que se alcanza en una prueba de esfuerzo sin comprometer la salud. Ésta $FC_{m\acute{a}x}$ varía con la edad y depende del sexo de la persona. Se han propuesto diversas ecuaciones predictivas de la $FC_{m\acute{a}x}$, siendo la más conocida la propuesta en la década de los 70 (Fox, 1971).

Tabla 1. Esquema para calcular la frecuencia cardiaca máxima en esfuerzo. Fuente: (Fox, 1971).

Hombre	$220 - \text{edad en años} - 10\% = FC_{m\acute{a}x}$
Mujer	$226 - \text{edad en años} - 10\% = FC_{m\acute{a}x}$

La cifra resultante representa el número máximo de veces que el corazón debería latir por minuto al realizar un esfuerzo físico breve pero muy intenso. Cuando se realiza un ejercicio dinámico que produzca los niveles más altos de demanda de oxígeno se mide con la prueba de esfuerzo. El dato de la $FC_{subm\acute{a}x}$, junto con la presión arterial, el consumo de oxígeno y los cambios electrocardiográficos, se usan para detectar alteraciones cardiovasculares que sólo se manifiestan con el ejercicio (Sánchez, 2003).

1.1.5 Arritmias cardiacas.

El rango de frecuencia cardiaca normal promedio es de 60 a 80 latidos por minuto, con un promedio de 72 latidos por minuto en reposo. Es frecuente que las patologías cardiacas no se deban a alteraciones del músculo cardiaco sino a trastornos del ritmo cardiaco. Las causas de las arritmias cardíacas considerando principalmente alteraciones del marcapaso y de los mecanismos de conducción pueden ser por: ritmos anormales del nódulo sinusal; desplazamiento de la función de marcapasos desde el nódulo sinusal hasta otros puntos del corazón; bloqueo de la transmisión del impulso cardiaco; generación espontanea de impulsos anómalos en cualquier parte del corazón (Guyton, 2003).

Las arritmias por su frecuencia cardiaca pueden ser:

1. Taquicardia cuando la FC es superior a 100 latidos por minuto. Entre las causas pueden ser: aumento de la temperatura corporal, estimulación simpática del corazón, procesos cardiacos de origen tóxico.
2. Bradicardia cuando la FC es menor a 60 latidos por minuto.

También se pueden presentar taquiarritmias, bradiarritmias, fibrilación ventricular.

La bradicardia puede ser por síndrome del seno carotideo, que es por un trastorno arterioesclerótico del seno carotideo que produce aumento en la estimulación vagal y bradicardia (Guyton, 2003).

Las arritmias se pueden presentar haya o no cardiopatía estructural, son más graves en el primer caso. Otra clasificación de los procesos que provocan arritmia son:

1. isquemia miocárdica;
2. Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC);
3. Hipoxia;
4. Hipercapnia;
5. Hipotensión arterial;
6. Trastornos de los electrolitos (especialmente los que afectan al K, Ca, Mg);
7. Efectos tóxicos de los medicamentos (digoxina, fármacos antiarrítmicos);
8. Cafeína;
9. Etanol (Harrison 2003).

El diagnóstico es clínico y apoyado por estudio de electrocardiograma, sobre todo valorar si existen signos de isquemia.

El tratamiento alopático convencional de las taquiarritmias señala, en primer término que las causas desencadenantes, antes mencionadas, deben ser corregidas. Si el paciente está descompensado termodinámicamente (angina, hipotensión arterial, ICC), proceder de inmediato a la cardioversión, valorar fármacos antiarrítmicos, considerar que todos los antiarrítmicos alopáticos tienen potencialmente efectos secundarios tóxicos, incluida la provocación de arritmias ventriculares, por ello debe haber interconsulta con el cardiólogo. (Harrison, 2003).

1.1.6 Epidemiología

Las cardiopatías son la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, y en Estados Unidos de América (EUA), son responsables del 40% de todos los fallecimientos. El 80% de las muertes de origen cardiaco son atribuibles a la cardiopatía isquémica, otro 5 a 10 % se atribuye a la cardiopatía hipertensiva, las cardiopatías congénitas, las valvulopatías. Las alteraciones funcionales de la circulación pueden estar relacionados con: Interrupción de la continuidad circulatoria, trastornos de la conducción cardiaca que producen arritmias las cuales producen contracciones no coordinadas de las paredes musculares. (Robbins, 2003. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares cobran 17.5 millones de vidas al año. (OMS, 2009). En México, durante 2007 poco más de 87 mil personas fallecieron a causa de alguna enfermedad del corazón (INEGI, 2010).

Principalmente, en la población de 65 años y más es en quienes se manifiestan las enfermedades cardiovasculares. En los varones, son mayores los porcentajes de infarto agudo del miocardio y enfermedad isquémica crónica del corazón, en comparación con las mujeres. Sin embargo, en las mujeres, se muestran mayores porcentajes para la hipertensión esencial y otras enfermedades cerebrovasculares, en comparación con los varones. La tasa de mortalidad más alta (60.5%), por enfermedad isquémica del corazón, se presenta en las mujeres. (OMS, 2009).

Estas enfermedades se pueden prevenir al cambiar estilos de vida, malos hábitos y conductas de riesgo, por lo que resulta imperioso favorecer su prevención. México ha comenzado a enfrentarse a enfermedades crónicas como la hipertensión y la diabetes mellitus, entre otras. En este sentido, resulta importante conocer el impacto de los programas de prevención elaborados para dichas afecciones (OMS, 2009)

En el marco del Día Mundial del Corazón, que se conmemoró en 2010 el 27 de septiembre, cuyo tema central fue “*Trabaja con el corazón*”, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) presenta datos relevantes sobre las enfermedades cardiovasculares en México.

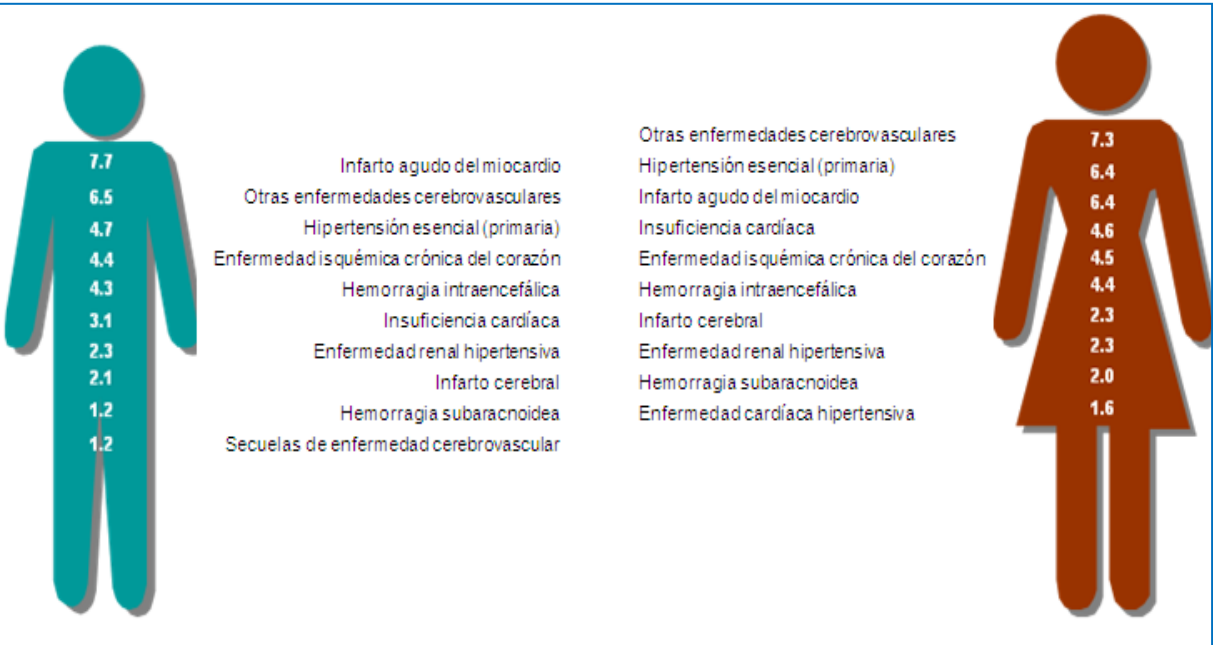


Figura 2. Porcentaje de las principales afecciones cardiovasculares por sexo en México 2007. Fuente: (INEGI, 2010)

1.2 CRONOBIOLOGÍA.

1.2.1 Antecedentes cronobiológicos.

Al parecer el tiempo surge de manera paralela con el concepto del inicio del universo; ambas vías quizá no se unan, pero sí reconocemos que la energía es la transformación de la materia a través del tiempo, aún si consideramos que el universo se expande o se contrae de manera cíclica y de nuevo en el tiempo. Esto, lo expongo para aquellos que creen que desde un punto de vista antropológico el tiempo fue la variable tomada en consideración por culturas antiguas, porque antes de estas consideraciones el primer hombre calculaba el tiempo en relación al día y la noche, en tales eventos, daban una interpretación sin medirlo con exactitud. El concepto de tiempo y periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales probablemente iniciaron desde la época primitiva (Sánchez de la Peña, 1996).

Pero si vamos más hacia atrás, en la historia aparecieron seres vivos como algas, tal como la *Acetabularia mediterránea (m)*, cuya antigüedad data antes de la aparición del ser humano y sabemos que posee su propia ritmicidad endógena, que algunos han interpretado como un posible "reloj interno". Otros microorganismos inferiores también poseen una estructura temporal que pueden medir el día y la noche, pero la *Acetabularia m.* posee la capacidad de medir los siete días de la semana, entonces se debe considerar a dicha estructura temporal, también definida como *cronoma* (*Cronos*: tiempo y *oma*: estructura o forma) (Sánchez de la Peña, 1996).

El tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y en la enfermedad ocuparon un lugar relevante en las doctrinas de los médicos de la antigüedad. Así, por ejemplo Aristóteles y después Galeno describen la periodicidad del sueño y la vigilia, ubicándola en el corazón el primero y en el cerebro el segundo. Dos perspectivas derivan en la cronobiología actual o se ven con el objetivo de "relojes" o el de "cronomas": 1) Tanto la naturaleza de nuestro planeta como 2) las influencias cósmicas (universo), ambas han impuesto o dejado su firma en el comportamiento de la variabilidad cíclica de los seres vivos. Tales señales son

reconocidas por diversas culturas hasta que en los tiempos modernos la denominación de sincronizadores o *Zeigebers*, que van a imponer su fuerza estimulante para modificar cualquier cronoma desde el nivel unicelular, pluricelular, hasta en las poblaciones (Sánchez de la Peña, 1993).

En la historia, la medición aproximada científica de la naturaleza de los ritmos biológicos ha sido por la invención de instrumentos como el reloj, el termómetro, el electroencefalograma, el electrocardiograma, cuantificación bioquímica y metabólica. En un principio la medición por instrumentación a nivel experimental de los estímulos, del comportamiento o de la respuesta dependía de la naturaleza química o física de la variable estudiada. Al evolucionar el estudio al ser humano, quién vive por años, se fueron desarrollando instrumentaciones automatizadas (Sánchez de la Peña, 1993).

Los ritmos biológicos no son casuales ni indiferentes a las condiciones ambientales, son parte de la adaptación al entorno, que es esencial para la supervivencia de las especies. Los factores ambientales modifican de manera importante a los seres humanos, es por eso que en la cronobiología médica a estas variaciones se les conoce como variaciones cíclicas del medio ambiente, las cuales modifican la estructura temporal del cronoma que estudia la cronobiología (Sánchez de la Peña, 1993).

En cualquier sistema biológico, ya sea que se registre a nivel molecular, celular o de los organismos complejos, como el humano, se puede observar cierta ritmicidad. Para cada función hay estadios de mayor y menor actividad, de acuerdo con una periodicidad definida. Desde la secreción de sustancias químicas en una célula, hasta la alternancia de sueño y vigilia de los animales y el humano, existe un ritmo definido, el cual se altera por las influencias ambientales, pero sin abandonar nunca su naturaleza endógena. El incesante reajuste de los ritmos propios de todos los parámetros fisiológicos representa la homeostasis, una dinámica de estabilización

que utiliza vías de retroalimentación de carácter regulador o restaurador del valor de las variables (Sánchez de la Peña, 1993).

La historia de la cronobiología como una disciplina científica abocada al estudio de la estructura temporal de los organismos, se inició con la observación de que los fenómenos cíclicos no constituyen simples respuestas de la naturaleza pasiva frente a los cambios externos, como el llamado ciclo nictameral (24h) o las variaciones estacionales, sino que se trata de adaptaciones en toda la extensión de la palabra. Si bien todos los procesos reguladores tienden a oscilar, también es verdad que los ritmos biológicos representan adaptaciones de funciones determinadas a nivel genético que ajustan al organismo al cambiante medio externo. De ésta manera, se reconoce la existencia de ritmos tales como el circadiano, el circanual, entre otros.

Funciones tales como la alimentación, la reproducción, la migración, inclusive la muerte ocurren en tiempos propios de cada especie en su entorno ambiental. En otras palabras, dicha organización temporal en todos los niveles (célula, tejido, órgano, organismo, sujeto y sociedad) permite que se lleve a cabo con la mayor oportunidad un sinnúmero de procesos que, de no estar organizados en el tiempo, serían incompatibles con la supervivencia. En consecuencia, existen diferentes disciplinas de relevancia en la cronobiología médica aplicadas a la clínica, como son la cronopatología, la cronofarmacología, la cronotoxicología y la cronobromatología (Aréchiga, 1999).

1.2.2 Cronoma.

La cronobiología es una ciencia que estudia la estructura temporal de cualquier ser vivo en nuestro planeta y quizá en el cosmos. Dicha estructura temporal se le conoce como el *cronoma*, donde el vocablo en latín “*chronos*” equivale a tiempo y el vocablo en latín de *oma* equivale a forma o estructura. El comportamiento de éste *cronoma* se lleva a cabo en un espectro de ritmos, de tendencias y también de tipo caótico. Entre los diferentes ritmos de dicho espectro abarca a fenómenos rítmicos del *cronoma* referidos a la duración de su frecuencia (f) o de su recíproco que es el período ($\rho = 1/f$) (Sánchez de la Peña, 1996).

La cronobiología es la ciencia que estudia los mecanismos por los que se producen los ritmos biológicos, sus aplicaciones en medicina y biología, se basan en la experimentación. En relación al concepto de ritmo y el concepto de ciclo, señalar que el ciclo es la secuencia de acontecimientos que se llevan a cabo de manera repetitiva habitualmente en el mismo orden, sin considerar el tiempo en que ocurren. El ritmo es cuando un ciclo ocurre en un intervalo de tiempo constante y predecible. La frecuencia es el número de ciclos que tienen lugar por unidad de tiempo y el periodo es el tiempo que tarda en repetirse un ciclo. El ritmo puede ser endógeno o exógeno según es generado o no por el propio organismo, la mayoría de los autores consideran el ritmo como endógeno (Sánchez, 1993; Aréchiga, 1999, 2002).

Espectro de ritmos:

Al parecer existe un línea intermedia entre ritmos mayores a un periodo de 24 horas (h), el denominado circadiano, del *latín*: *circa* = alrededor y *dian*= día, pero en términos exactos con un error estándar de ± 4 h (Sánchez de la Peña, 1996).

Interacción rítmica induce al *feedsideward*:

Cuando se realiza la observación de un fenómeno biológico, casi era costumbre siempre definir su comportamiento de acuerdo a los componentes físicos involucrados, como el agente inductor del cambio o respuesta, definida desde irritabilidad, contracción, excitabilidad, las cuales pueden ser aumentadas o inhibidas, como es el caso de la respuesta fisiológica de células endócrinas ante señales químicas (hormonas), pero casi nunca se menciona en qué momento del día se realiza estas observaciones. Luego entonces se da un reporte sin considerar la estructura temporal o el *cronoma* de dichas células endócrinas. Como este ejemplo existen observaciones que fundamentan el proceso de la homeostasis en la fisiología del ser vivo. Pero la cronobiología ha tratado de esclarecer porqué un sistema endócrino o red endócrina donde interactúan dos o más unidades rítmicas como es el caso de la interacción de la hipófisis, pineal y suprarrenal en la producción de corticosterona, la cual dependiendo del tiempo de interacción puede

ser inhibida, sin efecto o incrementada, constituyendo un mecanismo temporal denominado el “*feedsideward*” (Sánchez de la Peña, 1981, 1983,1993).

Tal fenómeno ha sido comprobado y extendido a la red inmune. Éste mecanismo del *cronoma* céfalo-suprarrenal es un ejemplo de cómo las unidades rítmicas de células hasta sistemas y órganos interaccionan sus señales rítmicas. Los iniciadores en el estudio del *cronoma* hipotalámico y suprarrenal, surge en 1950 por el profesor Franz Halberg, (1950) quién al descubrir la ritmicidad de la cuenta de eosinófilos se adelanto a la detección de los niveles de corticosterona, ya que dicha hormona controla la expresión rítmica de dichos leucocitos. A su vez Ungar (1962) define de manera indirecta en estudios *in vitro* la presencia de factores liberadores de la ACTH por medio de cultivo de fracciones de tejido del hipotálamo sobre la porción anterior de la hipófisis. Dichos pioneros ven nacer la *cronoendocrinología* al mismo tiempo que la *cronobiología*. Después de esto, se pudo definir que tanto la fisiología de los órganos, así como su bioquímica poseen un comportamiento predecible, repetitivo y determinado por medio de algoritmos. Algunos pueden expresar tantos ritmos ultradianos, circadianos y aún infradianos (Sánchez de la Peña ,1996).

1.2.3 Marcadores maestros de los ritmos o individualidad rítmica.

La manera clásica como avanzó la fisiología del sistema nervioso central de los mamíferos, fue debida a los experimentos de ablación, es decir la eliminación de un órgano influía en la falta de función. Así surgió el concepto de un marcador de todos los ritmos en la rata y en el ratón, que se ubicó en el Núcleo Supraquiasmático (NSQ), y de donde se concluye que dicho grupo de células localizadas en la base del cerebro murino, rige o regía el control de todos los ritmos, pero estos no habían sido validados de manera estadística. De cualquier manera se sigue pensando que el reloj maestro es el NSQ. De manera reciente, uno de los defensores (Takagashi, 2004) de dicha teoría, aceptó que cualquier célula del cuerpo en los mamíferos puede mantener su autoritmicidad, sin la presencia del NSQ. Esta línea de pensamiento, ya la había iniciado Halberg, desde 1950 y persiste hasta la fecha. La

persistencia de ritmos biológicos en condiciones ambientales constantes, esto es de ritmos endógenos, indican la presencia de un reloj endógeno interno. (Aréchiga, 1999).

Estructura y fisiología de los ritmos circadianos.

El sistema circadiano es el conjunto de estructuras para organizar los ritmos de ciertos procesos fisiológicos. Este sistema consta de tres estructuras:

1. El núcleo supraquiasmático (NSQ) o marcador maestro de los ritmos;
2. Las vías aferentes que conducen la información de señales externas al organismo u otras zonas del sistema nervioso al NSQ y;
3. Las vías eferentes que acoplan el marcapasos con los sistemas efectores que producen los ritmos.

En los mamíferos, el principal marcapasos endógeno se localiza el NSQ. En el hombre, el NSQ se ubica en las paredes del tercer ventrículo, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. Las vías aferentes consisten en el tracto retinohipotalámico, el tracto geniculohipotalámico, vías procedentes de los núcleos del rafe y de las neuronas tuberomamilares de la hipófisis posterior (Aréchiga, 1999).

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, aparentemente involucradas 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, la conducta sexual y finalmente el área retroquiasmática, desde la cual se envían señales a los hemisferios cerebrales (regulación de la conducta) tronco encefálico (regulación autónoma) y a la medula espinal (control sensorial y motor). Además 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. Este sistema utiliza una serie de neurotransmisores, siendo el GABA el más abundante en el NSQ y en las vías eferentes. El NSQ además

sintetiza neuropéptidos como el péptido intestinal vasoactivo, la vasopresina y la somatostatina. (Aréchiga, 1999).

1.2.4 Cronomas en el humano.

Tanto en la mujer como en el hombre han sido descritos la presencia del *cronoma* fisiológico y bioquímico de los sistemas nervioso, respiratorio, inmune, endócrino, digestivo, cardiovascular, etc., nada escapa a la ubicuidad cronómica en cualquiera de las manifestaciones de estos sistemas. Entre los investigadores estudiosos de ésta forma de esclarecer el fenómeno del *cronoma* viviente deben citarse a los profesores Ashoff, Aréchiga, Bartter, Brown, Cornélissen, Halberg, Haus, Hrushesky, Levi, Levine, Medel, Scheving incluyendo a mi asesor de tesis. El poder correlacionar algunas de las contribuciones de manera alfabética cada uno de estos investigadores nos lleva a conocer como han trascendido en el mapeo del *cronoma* viviente:

Ashoff. Investigador alemán que introduce el concepto del *Zeitgeber* como el sincronizador externo de ritmos funcionales tanto en el reino vegetal como animal incluyendo al humano.

Hugo Aréchiga. Investigador mexicano quién contribuye a establecer en el Acosil o camarón de agua dulce, el mapeo de la ritmicidad de los sistemas neural y endócrino en dicho crustáceo. Sus aportaciones son clásicas en la fisiología mundial.

Federic Bartter. El gran médico internista conocido por el síndrome denominado de “aldosteronismo secundario o síndrome de Bartter”. Reconoció siempre la gran importancia de la cronobiología del sistema cardiovascular y de la forma de estudiar el *cronoma* cardíaco.

Germaine Cornélissen. Investigadora del Centro de Cronobiología Halberg, en la Universidad de Minnesota ha contribuido en estudios del mapeo de la TA desde la mujer embarazada hasta diferentes edades en el humano. Actualmente coordina el proyecto internacional de Biosfera y Cosmos, donde más 90 investigadores de 22 países contribuyen en el mapeo del *cronoma* de la TA.

Franz Halberg. Es conocido como el padre de la Cronobiología, por varias ocasiones nominado al premio Nobel de Medicina. Hace unos meses obtuvo la medalla al reconocimiento científico en carácter de excelente por el grupo de investigadores de la ciencia sin fronteras. Es quien acuña los términos de circadiano, del corrimiento libre, espectro de ritmos, coordina y da el nombre del *feedsideward* resultante de la interacción *ex vivo* de la glándula pineal-hipófisis y suprarrenal a las investigaciones realizadas por Sánchez de la Peña (1993). Es quien ha establecido la cuantificación de cualquier fenómeno rítmico de cualquier ser viviente.

Recientemente creador del concepto de Cronoastrobiología y del grupo de investigación denominado Biosfera y Cosmos (BIOCOS). Iniciador de la cronoterapia del cáncer a nivel experimental así como clínica tanto con el empleo de la radioterapia y quimioterapia. Creador del concepto de cronoma, cronas, y cronómica. Así como la descripción del fenómeno de hipervariabilidad tensional circadiana o CHAT. Como un nuevo factor de riesgo en el desarrollo de hipertensión arterial, en otras palabras este concepto puede ser considerado como la pre-hipertensión cronómica o cronobiomédica.

Se podría citar las contribuciones de los investigadores restantes, pero el desarrollo de la presente investigación requiere que se describa el concepto hipervariabilidad tensional circadiana o CHAT. Pero antes se deben conocer los parámetros rítmicos definidos por el método del cosenar individual (Sánchez, S, 1993).

1.2.5 Definición de parámetros rítmicos.

Período: La duración completa de un ciclo en una función rítmica. Expresada en unidades de tiempo, tales como segundos, horas, días o años o unidades fisiológicas tales como un ciclo circadiano completo, respiratorio y menstrual, igualado a 360 para la expresión angular de su acrofase (Sánchez de la Peña, 1996)

Amplitud (A): es la medida que comprende la extensión media de un cambio rítmico cíclico, con el ajuste de la función del coseno. Es el cambio rítmico (Sánchez de la Peña, 1996).

MESOR (M): (Media estadística del ritmo M.) Es el ajuste promedio del ritmo, en el caso del coseno singular es una aproximación del valor medio de la distancia que se obtiene entre los valores más bajos y más altos de la función empleada. (Coseno singular) para determinar el ritmo (Sánchez de la Peña, 1996).

Acrofase (: Es la medida de localización temporal de una distancia expresada en unidad de tiempo o en grados negativos, de un punto de referencia a la cresta pico temporal, definido por el ajuste o aproximación de datos con una función rítmica. Es el ángulo fase de la cresta, en relación al punto de referencia específico aproximado del coseno singular. Es el horario rítmico (Sánchez de la Peña, 1996).

Espectro de ritmos:

Un espectro de ritmos se puede definir como un grupo de cambios recurrentes inferenciales, validados (con la ayuda de computadoras) por medios inferenciales estadísticos. Los ritmos exhiben algunas frecuencias en la salud y en la enfermedad y pueden ser:

Ultradianos: De un ciclo menor de 20 h, o sea una frecuencia superior a un ciclo diario, como por ejemplo la frecuencia de ondas cerebrales y periodicidades electroencefalografías en el rango de berg, como el latido del corazón (80 por

minuto) y los cambios rítmicos en la frecuencia cardiaca, entre estos con un periodo de, por ejemplo aproximadamente 1.4 h por la noche y de 2.8h durante el día (Sánchez de la Peña, 1996).

Circadianos: (Circa= cerca; DÍA =24 h) de ciclos de 20- 28h. Ritmos circadianos, son los que tienen una frecuencia próxima a la diaria, entre veinte y veintiocho horas, aquí se encuentran la mayoría de los ritmos que se estudian en cronobiología (Sánchez de la Peña, 1996).

Infradianos: Con frecuencias menores que 1 ciclo en 28 h Los ritmos infradianos son aquellos que tienen un ciclo rítmico de más de veintiocho horas aproximadamente, es decir el ciclo ocurre menos de una vez al día, como ejemplos las fases lunares (ritmo circalunar), ciclos según el movimiento de traslación terrestre (estacional o circaanual), en las mujeres el ritmo infradiano del ciclo ovárico o menstrual que se completa cada 28 días aproximadamente.

Puede ser que de manera simultánea se presenten ritmos de frecuencia diferente, como la secreción pulsátil ultradiana de algunas hormonas, como el cortisol, que además siguen un ritmo circadiano de 24 h (Sánchez de la Peña, 1996).

En cada frecuencia, o en su recíproca, así como en todo el periodo, nosotros podemos establecer algunos parámetros llamados microscópicos (derivados por computación), que deberán distinguirse de los macroscópicos. Los últimos son los más aparentes a simple vista en gráficas o en tabulaciones temporales (Sánchez de la Peña, 1996).

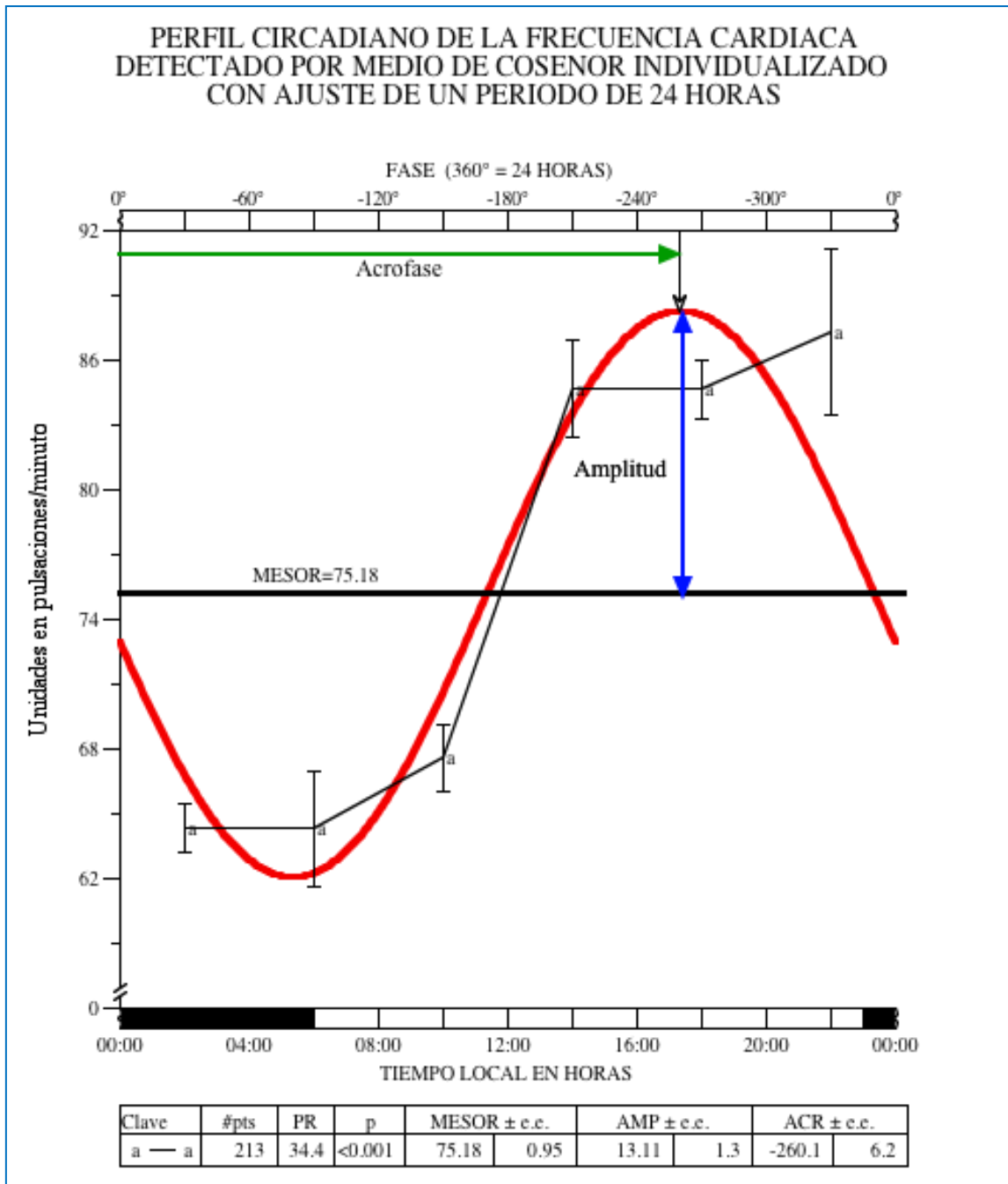


Figura 3. Parámetros rítmicos del método del cosenotr individual. *Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.*

En el esquema de la figura 3 se muestran los parámetros rítmicos: MESOR (eje horizontal en negro) o promedio estadístico del ritmo; Amplitud (flecha dual en azul) o cambio del evento cíclico o la mitad de cresta a valle y la Acrofase como la distancia

(flecha verde) de un punto de referencia hasta alcanzar los valores más elevados del evento cíclico. Tales parámetros corresponden a un lapso de siete días pero la escala se ajusta según sea el lapso estudiado como de 24 h, meses, años.

La estructura temporal (cronoma) de los seres vivos se caracteriza por exhibir fenómenos cíclicos repetitivos (ritmo), los cuales les permiten interactuar con ellos mismos así como con otros seres. La determinación estadística de esta variabilidad (cronas) es el principal objetivo de la cronobiología. La aplicación y el desarrollo en estudios de cronobiología en el ser humano constituye la crono medicina (Aréchiga, 1999).

Otra definición de cronobiología se refiere a la disciplina (logos) que estudia la estructura del tiempo (cronos) en la vida (bios) y tiene componentes de auto estudio del individuo que no implica altos costos. Por mucho tiempo a la salud se le ha definido como ausencia de la enfermedad para el individuo, y se expresa en términos del por ciento de morbilidad y mortalidad para la población. La cronobiología evalúa y resuelve el rango de variación de la salud dentro de nuevos objetivos dinámicos aunque también aumenta la exactitud y precisión de los indicadores tradicionales, tales como el valor promedio. Las alteraciones en estos indicadores señalan advertencias. Las intervenciones pueden ser implementadas en respuesta al reconocimiento de un riesgo elevado de la enfermedad cuando esta ya se ha manifestado. Así la cronobiología tiene el potencial de aumentar la exactitud en el diagnóstico de la enfermedad y a sugerir acciones con mayor prontitud, el tratamiento puede aumentar su eficacia. (Aréchiga, 2002; Norio, 2005).

Las intervenciones cronobiológicas se basan en el hecho de que las plantas y los animales se combinan en el tiempo de manera cíclica con varias frecuencias, que van desde las ondas rápidas del cerebro humano hasta unas un poco más lentas como los ciclos de la actividad-reposo y la intermodulación de los ciclos reproductivos. Al tomarse muestra de funciones biológicas, durante un tiempo suficientemente largo y analizarse con la intensidad apropiada puede detectarse en

un individuo, ritmos con frecuencia de día, noche, media semana , semana completa, mes, año y década . Las características cíclicas son propias, tanto del material genético, como los diversos niveles de integración fisiología y en la expresión conductual. Bajo condiciones estandarizadas de laboratorio, la cronobiología muestra que: los organismos, sus substratos electrofisiológicos y otros parámetros no son constantes (Sánchez de la Peña, 1996).

Existe una estructura temporal coherente que puede discernirse a simple vista, como ciertos latidos cardiacos, o la ubicuidad de los ritmos alrededor de un día (circadianos) gobernados por órganos específicos y en particular por regiones especializados en el cerebro (Refinetti, 2006).

1.2.6 Origen de los ritmos circadianos.

Se desarrollo un modelo funcional básico con el fin de explicar la organización del sistema cronobiológico, el cual consistió en postular la existencia de uno o varios marcapasos circadianos, es decir, estructuras capaces de generar espontáneamente, señales de tiempo con periodicidad circadiana. A su vez, estos marcapasos reciben la información sincronizante del medio exterior, o del propio organismo, mediante vías de entrada específicas (Aréchiga, 1999).

Se han identificado las regiones en el sistema nervioso capaces de generar endógenamente la ritmicidad, anatómicamente son conglomerados de neuronas que generan una señal de tiempo con periodicidad cercana a las 24 horas y la comunican al resto del organismo (Aréchiga, 2002).

Las características de un reloj biológico son: su lesión interrumpe ritmos circadianos, su reimplantación restituye la ritmicidad además de que mantienen su ritmicidad in vitro. (Aréchiga, H, 1999).

Se sugiere que en algunas especies zoológicas el sistema cronobiológico está distribuido en el sistema nervioso central y aun en regiones periféricas, lo que condiciona que las señales de tiempo circadianas sean generadas simultáneamente en diferentes regiones del sistema nervioso. En los mamíferos las propiedades de un reloj biológico solo han sido demostradas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, pero ante la ausencia de este núcleo, han persistido otros ritmos como el de la temperatura corporal y algunas variables metabólicas, que mantienen su ritmicidad cuando ya han desaparecido los ciclos de sueño y vigilia (Aréchiga, 1999, 2002; Refinetti, 2006).

1.2.7 Mecanismos celulares y moleculares generadores de los ritmos circadianos.

Hay pruebas de que la ritmicidad puede ser propiedad de cada célula, ya que se ha demostrado la presencia de marcapasos circadianos en células aisladas y mantenidas en medio de cultivo, además de documentarse ritmos circadianos en seres unicelulares y aún en procariontes (Norio, 1999, 2005).

Hace dos décadas, se identificó el primer substrato molecular de la ritmicidad en la mosca *Drosophila melanogaster*, el gen PER (por periodicidad) resultó necesario para la expresión de la ritmicidad; cumpliendo con los requisitos propios de los “relojes biológicos”, es decir, se demostró que su expresión varía en forma circadiana en condiciones normales; su expresión de otros ritmos circádicos, su transfección recuperó la ritmicidad en mutantes arrítmicos por falta de este gen, y en preparaciones aisladas, se demostró que la expresión de PER es rítmica. Se llegó a identificar el mecanismo de su ritmicidad al encontrarse que la proteína PER actúa como factor negativo de transcripción, suprimiendo la expresión del gen PER (Aréchiga, 1999).

En la última década se han identificado toda una familia de PER, en diferentes especies zoológicas, sumando ya siete genes cuya expresión se sabe que contribuye

a la generación de la ritmicidad circadiana, siendo su naturaleza tanto inhibitoria como facilitadora. También se ha caracterizado el gen TIM (por tiempo). Ambos genes PER y TIM interactúan a través de sus proteínas PER y TIM. Así se han encontrado genes comunes en diferentes especies que son responsables de determinar el comportamiento circadiano, especialmente algunos factores de transcripción que sirven para regular muchos genes de los ritmos circadianos. (Norio, 1999; Aréchiga, 1999, 2002; Norio, 2005).

1.2.8 Mecanismos de sincronización de los ritmos circadianos.

Se han relacionado neurotransmisores con la sincronización de los ritmos circadianos entre las que se encuentran el glutamato, la acetilcolina y la 5_hidroxitriptamina entre otras más, aunque no se ha aclarado su efecto funcional y la naturaleza de sus interacciones, se cree que su efecto sobre las neuronas del núcleo supraquiasmático parece estar mediado por la activación de genes inmediatos tempranos, particularmente c-fos (Aréchiga, 1999).

En años recientes, ha habido progresos considerables en la identificación del substrato biológico de la ritmicidad circadiana. Se han localizado marcapasos circadianos en distintas regiones del sistema nervioso y se han caracterizado vías neurales de sincronización (Aréchiga, 1999).

También se identificaron genes específicamente relacionados con la generación de los ritmos. A nivel experimental se ha logrado manipular genéticamente la ritmicidad circadiana (Aréchiga, 1999; Mejean, 1988).

Hay un avance en el conocimiento de la importancia del manejo cronobiológico de ciertos padecimientos, en distintos campos del quehacer médico: tanto en aspectos terapéuticos como profilácticos. También hay una alta correlación entre alteraciones de la ritmicidad circadiana y la propensión a ciertos padecimientos, con los que se ha logrado instituir medidas preventivas (Sánchez de la Peña, 1993, 2005).

Se han desarrollado esquemas terapéuticos basados en la dosificación cronobiológica, con incremento de la eficacia y reducción de los efectos colaterales indeseables. Se ha sugerido que la ritmicidad puede ser un marcador genético. (Sánchez de la Peña, 2000).

1.2.9 Investigación Cronobiológica.

Centro de Cronobiología Médica, ENMH-IPN.

De forma reciente se ha conformado un grupo de investigadores de 22 países involucrados en estudiar el *cronoma* de la Tensión Arterial del ser humano, es decir la búsqueda de cualquier factor de riesgo cronobiológico cardiovascular y metabólico, en el desarrollo de hipertensión arterial y diabetes. Este grupo se conoce con las siglas de BIOCOS (Biosfera y Cosmos). México también participa de forma activa con investigadores del Laboratorio de Cronobiología Médica (LCM) de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional. En dicho Centro de investigación cronobiológica (CIC) se efectúan investigaciones relacionadas con el estudio del *cronoma* de signos vitales como temperatura, frecuencia cardiaca, respiratoria y tensión arterial (TA) de cualquier ser vivo de nuestro planeta, los cuales se caracterizan por exhibir comportamientos cíclicos dentro de un espectro de diferentes frecuencias altas, como pueden ser minutos ó días, donde se ubica el ritmo circadiano. En el caso del ser humano su TA además muestra frecuencias que cubren desde semanas hasta años. (Halberg, 2002).

La cronobiología moderna sigue demostrando su relevancia clínica en el estudio de la función cardiovascular, ya que cada día se tiene mayor experiencia a nivel mundial de la importancia de realizar estudios completos de la variabilidad circadiana y en donde se están acumulando mayores bancos de datos disponibles, sobre resultados más allá de los que fueran antes obtenidos por referencia a los límites fijos de 140/90 mm/Hg. (Halberg, 2000, 2006).

En las investigaciones realizadas en el CIC del LCM de la ENMH-IPN se ha tratado de descifrar el *cronoma* de la TA en diferentes localidades de la Ciudad de México, como en otras ciudades del territorio nacional de manera principal con la detección de ritmicidad circadiana como infradiana de la TA, así como la determinación de variabilidades vasculares con la utilización del esfigmocrono desarrollado en la Universidad de Minnesota. (Halberg, 1990).

Esfigno denota la relación a la circulación—un esfigmomanómetro es el instrumento utilizado para la medición de la tensión arterial—un crono (de *cronos*) que se refiere al tiempo o mejor dicho, una evaluación rigurosa sobre el tiempo. El esfigmocrono se desarrolló utilizando los resultados obtenidos de los ritmos de la tensión arterial y frecuencia cardiaca de miles de personas, en algunas de ellos por lapsos de días.

El esfigmocrono compara las características de la tensión arterial y frecuencia cardiaca con aquellos individuos concordantes de la misma edad y sexo (Halberg, 1990).

Por medio de computadoras se realiza la determinación del esfigmocrono, usando las mediciones de la tensión arterial y frecuencia cardiaca colectada a través de siete días completos y si es necesario por una duración mucho mayor. Se ha sugerido que el lapso de estudio ideal sea de 7 días de monitoreo, de tal manera un programa desarrollado permite el cálculo del promedio (MESOR, M) de la tensión arterial y frecuencia cardiaca, la extensión de la diferencia del cambio predecible recurrente entre los valores más elevados y más bajos que pueden regularmente ser anticipados en muchos de los días ordinarios (doble amplitud, 2A), la hora cuando ocurren muchos de los valores más elevados (acrofase circadiana), la duración y el tiempo cuando los valores exceden aquellos cambios de la variación del tiempo encontrados en los sujetos sanos (más que en aquellos usados convencionalmente en relación a un límite de tiempo establecido respectivamente del tiempo, sexo y edad) extensión de cualquier exceso o déficit por arriba de la variación grupal comparada de los límites temporales (índices hiperbáricos e hipobáricos, respectivamente) (Halberg, 1990).

Para lo anterior se requiere de equipo completamente automatizado no invasivo, que es ahora utilizado para la colección e interpretación de los datos. Este equipo no invasivo puede usarse durante el día y la noche, y permitir a uno compartir los datos necesarios para responder preguntas cruciales sobre nuestra salud. La conjunción del equipo de monitoreo y el análisis ritmométrico permiten la realización de un reporte, en el cual se obtiene una historia individualizada, para poder comparar los resultados de un estudio de computadora de nuestras mediciones, para que uno pueda decidir si el paciente requiere de un tratamiento para mejorar la tensión arterial. Y es lo que constituye la dimensión diagnóstica del “esfigmometro”. (Halberg, 1990).

1.2.10 Cronodiagnóstico cardiovascular.

Importancia preventiva del cronodiagnóstico cardiovascular.

El monitoreo a largo plazo de la presión arterial y del ritmo cardíaco, y el análisis conjunto de la estructura temporal, puede ayudar a detectar elevaciones del riesgo de enfermedad cardiovascular, así como advertir la necesidad de un manejo preventivo. Dentro de la gama normal de variación fisiológica, los métodos computarizados cuantifican las estructuras temporales o cronomas, que pueden servir como valores de referencia. El propósito principal para mapear cronomas es la detección de síndromes de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como presión arterial elevada y ritmo cardíaco alterado, detectar demasiada variabilidad de la presión arterial o hiperamplitud tensional circadiana (CHAT); El CHAT, es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (Halberg, 2004).

Otros síndromes de riesgo son alteraciones del cronoma de la variabilidad del ritmo cardíaco (CAHRVs), consiste en una desviación estándar reducida del ritmo cardíaco o de alteraciones en el elemento espectral del cronoma de la variabilidad del corazón esperado, por ejemplo en la dimensión de la correlación final del caos determinista. Estas alteraciones pueden servir otra vez para la prehabilitación o medidas

preventivas. Influyen las tormentas magnéticas interplanetarias, con sus ciclos como componentes externos del cronoma, ya que activan infartos del miocardio, accidentes de tráfico (Sánchez de la Peña, 1993, 2004).

La supervisión sistemática de ritmos externos junto con los fisiológicos para el análisis concurrente de ritmos con períodos más largos y podría detectar alteraciones de las regiones del espectro. La ingeniería de la Cronobiomedicina para descubrir alteraciones instantáneas y de largo plazo del cronorriesgo puede proporcionar advertencias del riesgo creciente. La instrumentación que detecta automáticamente la presión arterial que varía demasiado y el ritmo cardíaco que varía también, es necesaria para promover el tratamiento profiláctico del CHAT y de CAHRV.

Una base de datos acumulada de los valores de referencia se puede utilizar para el Cronodiagnóstico cardiovascular (Cornelissen, 1999).

1.3. Planta *Aconitum napellus*

En éste numeral revisaremos los aspectos relacionados con la planta *Aconitum napellus*, en el marco o enfoque de la herbolaria, la medicina tradicional, sus antecedentes históricos, su toxicología y principios activos, ya que ésta planta es la que se utiliza para elaborar la tintura madre y a partir de ella se inicia el proceso homeopático de dilución progresiva y succución hasta llegar a la dinamización homeopática 30 cH utilizada en éste estudio, donde evaluamos su efecto con un enfoque cronobiológico, por ello previamente revisamos la cronobiología.

1.3.1. Herbolaria, Medicina Tradicional.

Descripción:

El *Aconitum napellus* es una especie botánica perteneciente a la familia *Ranunculaceae*. Su hábitat natural es en las zonas montañosas, crece en diversas altitudes (hasta los 2000 msnm), de Europa, salvo en la región mediterránea, se extiende por el oeste hasta la cordillera del Himalaya.

Se encuentra junto a los cursos de agua y en los bosques en lugares húmedos y sombríos (Luna, 1987).



Figura 4. Planta de *Aconitum* común. Fuente: Tomada de <http://img136.imageshack.us/img136/4781/aconitumnapellus.jpg>

Tabla 2. Clasificación científica de la planta *Aconitum napellus*. Fuente: (Wikipedia, 2011).

Reino:	Plantae
Subreino:	Tracheobionta
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Subclase:	Magnoliidae
Orden:	Ranunculales
Familia:	Ranunculaceae

Subfamilia:	Ranunculoideae
Tribu:	Delphinieae
Género:	<i>Aconitum</i>
Especie:	<i>Napellus</i>
Nombre binomial: <i>Aconitum napellus</i> L.	
Sinonimia: <i>Aconitum vulgare</i> var. <i>bicolor</i> DC	

Es una planta herbácea perenne, lampiña, de 1 m o más, con el tallo simple. Tiene una raíz carnosa fusiforme con tubérculos de hasta 15 cm de largo, en forma de nabos de color pálido de jóvenes y marrón cuando envejecen. Las hojas pecioladas y alternas son palmadas profundamente recortadas, son rígidas y algo coriáceas, de color verde brillante. Las flores son grandes y atractivas de color azul o violetas de 3 a 4 cm de diámetro. El fruto consta de 3 o 4 folículos o vainas capsulares que contienen numerosas semillas arrugadas (Luna, 1987).

El *Aconitum napellus* tiene diferentes nombres relacionados según zonas, regiones o culturas:

Acónit (catalán), *Aconite* (inglés), *Acónito* (castellano), *Aconitum anthora* (similar), *Aconitum arendsii* (similar), *Aconitum charmantum* (similar), *Aconitum fischeri* (similar), *Aconitum fortunei* (similar), *Aconitum kusnezoffii* (similar), *Aconitum lycoctonum* (similar), *Aconitum unciatum* (similar), *Aconitum vulparia* (similar), *Alarguntsa-belarr* (vasco), *Anapelo* (castellano), *Bachnag* (hindi), *Belarr pozoidum* (vasco), *Blauer-Eisenhut* (alemán), *Blue rocket* (inglés), *Capuz* (gallego y/o portugués), *Casque de Jupiter* (francés), *Irabedarr* (vasco), *Matallops blau* (catalán), *Matalobos* (castellano), *Mithazahar* (hindi), *Nabillo del diablo* (castellano), *Napello* (gallego y/o portugués), *Napelo* (castellano), *Otseria* (vasco), *Pozoiduna* (vasco), *Ranunculáceas* (familia), *Siuet* (catalán), *Sorribelharr* (vasco), *Tora blava* (catalán),

True Monkshood (inglés), *Ts'ao-wu* (chino), *Visha* (sánscrito), *Wolfsbane* (inglés), *Wu-t'ou* (chino). (Wikipedia, 2011).

Tiene otros nombres comunes como son:

Castellano: achicoria, acónito, acónito común, acónito-napelo, acónito vulgar, aconito-matalobos, anapelo, anapelo de flor azul, casco de Júpiter, hábito del diablo, hierba-matalobos, matalobos , matalobos de flor azul, nabieyo, nabillo del diablo, napelo, naviesu, tora, tora blava, vedegambre, vedegambre azul, verdegambre azul, yerba del lobado. Aragonés: acónito, matalobos, napech, napes, napés, toara, tora, tuara, tuera.

Catalán: *Acònit*, *matallops blau*, *tora blava*.

Gallego: *Acónito*

Vasco: Otseri, ira-belar (Wikipedia, 2011).

La familia *Ranunculaceae*:

Las ranunculáceas (*ranunculaceae*) a la que pertenece el *Aconitum napellus* son una familia de Angiospermas del Orden Ranunculales. Consta de 54 géneros con unas 2525 especies, presentando una distribución prácticamente cosmopolita.

En relación a su fotoquímica está coloreado por carotenoides amarillos, o púrpuras, azules y escarlatas (antocianos). Contiene alcaloides de diversos tipos, por ejemplo derivados de la isoquinolina (magnoflorina, berberina, etc.), diterpénicos (aconitina) o derivados de la quinolizina (N-metil-citisina). El glucósido ranunculina es común en la familia y una vez ingerido, libera una sustancia irritante del aparato digestivo, la protoanemonina, que puede causar a ganado y animales domésticos daños diversos, que incluyen narcosis, parálisis muscular, paros cardíacos, insuficiencia respiratoria, enfriamiento de extremidades, temblores, hipertensión e incluso la muerte; una vez seca la planta, la protoanemonina se descompone dando anemonina, que es inocua (Wikipedia, 2011).

La familia Ranunculaceae es grande está distribuida en zonas frías o templadas del hemisferio norte, muchas tienen uso ornamental y otras son importantes por el daño tóxico que producen los alcaloides, saponinas y heterósidos que contienen. Se conoce la alta toxicidad a nivel cardíaco de delphininum y aconitinum. (Waizel, 2006).

1.3.2 Antecedentes históricos.

El acónito crece en Europa (especialmente en el norte y el centro), al oeste de Inglaterra y del país de Gales, así como en las regiones montañosas de la Costa del Pacífico de los Estados Unidos. Se ha introducido como flor ornamental, se considera un veneno y también se utiliza en medicina popular.

Su nombre se deriva de *Aconis*, de una ciudad de Bithynia (Asia Menor), y de *napus* un nabo, debido a la forma de sus raíces. La mitología griega cuenta que fue traído desde los infiernos por Cerbero. (Luna, 1987).

Teofrasto comentaba que los tiranos habían hecho mucho uso del acónito "para despachar a cuantos les placía". En épocas antiguas, la raíz tuberosa secada del *napellus del A.* fue utilizada como asesino, sedativo y analgésico. Desde el segundo siglo A.C., Nicander de Colofón describió los síntomas y las aplicaciones del acónito herbario como droga (Skaltsa, 1997).

Un uso común era impregnar el extracto de *Aconitum* en las puntas de las flechas para hacerlas más mortíferas, en épocas remotas los guerreros asiáticos aplicaron extracto de acónito en las puntas de flechas y lanzas. (Skaltsa, 1997; Bisset, 1981)

En el siglo segundo, Hwa Tuo un cirujano chino famoso, utilizaba *Aconitum napellus*, (aconitina), como parte de un polvo especial en las cirugías con fines analgésicos y anestésicos.

Hoy en día, todavía se emplea a veces para propósitos criminales.

1.3.3 Toxicología.

El acónito, *Aconitum napellus*, es la planta que en la antigüedad fue considerada la *reina de los venenos*, sin embargo hoy forma parte de la herbolaria china que se ha distribuido en todo el mundo; los tés de ésta planta se emplean para el tratamiento del reumatismo, artritis, contusiones y fracturas, contiene varios alcaloides tóxicos entre los que destaca la aconitina, misma que activa los canales de sodio y causa excitación difusa de las membranas celulares. (Chan, 1994).

Los síntomas pueden iniciarse en minutos o pocas horas después de la ingesta del té, hay parestesias de la mucosa bucal y después de todo el cuerpo, náuseas, sialorrea, vómitos y diarrea, posteriormente se presentan trastornos del ritmo cardíaco, bradicardia vagal, taquicardia ventricular y fibrilación; en éstas condiciones puede ocurrir la muerte. No existe antídoto para éste envenenamiento y el tratamiento está dirigido a descontaminar el estómago, practicar diálisis gastrointestinal con dosis repetidas de carbón activado y medidas de apoyo avanzado, en el caso particular de la bradicardia, la administración de atropina puede ser de utilidad. (Waizel, 2006; Chan, 1994).

Sin embargo se reporta en la herbolaria china que el envenenamiento con opio puede ser antidotizado por la planta Feng-feng, que es una planta narcótica identificada generalmente como *Siler divaraticum*, su raíz es considerada por los herbarios chinos como el antídoto para el envenenamiento por acónito (Evans, 1982). A nivel de herbolaria se manejan los siguientes conceptos que se toman con reserva. (Luna, 1987).

Contraveneno: Se empieza por tomar gran cantidad de bebidas mucilaginosas o aceitosas, favoreciendo lo más que se pueda los vómitos. Luego, fricciones para devolver el calor de la piel y frazadas calientes. Se suministra al paciente té o café, inyecciones hipodérmicas de amoníaco, de tanino, yoduro de potasio en solución muy diluida, etc. (Luna, 1987).

Pero el enemigo mortal de la aconitina es la estricnina, que se administra por dosis de 1 a 5 miligramos a intervalos de un cuarto de hora, dosis que se puede aumentar un poco más si la persona es de edad y de constitución fuerte (Luna, 1987).

El principio activo básico, la aconitina, le confiere propiedades como analgésico, al actuar modificando el umbral al dolor en las terminaciones nerviosas. Indicaciones como remedio herbario: Es antipirético, sudorífico, hipotermizante, antitusivo y descongestionante, antiarrítmico, vasoconstrictor, en hipertrofia cardiaca. (Luna, 1987).

El *Aconitum napellus* como planta contiene diversos alcaloides venenosos, de acción potente y rápida, por lo que prácticamente no se usa vía oral, excepto en preparación y dosis homeopáticas. Su prescripción oral queda exclusivamente reservada a los facultativos, debiéndose utilizar preparaciones con valoración de su contenido en alcaloides. Tópicamente tiene efecto analgésico y antiinflamatorio, reduce la permeabilidad capilar, utilizado para el tratamiento de reumatismo, neuralgias sobre todo lumbociática y del trigémino. Por vía externa actúa sobre las terminaciones nerviosas, se absorbe por piel, en un principio genera excitación y rubor, luego, parestesias, anestesia y parálisis (Luna, 1987).

Se usa en la medicina china para tratar dolores reumáticos, ciáticas, hemiplejía y como anestésico, pero se recomienda tener cuidado extremo en su preparación por los efectos tóxicos y potencialmente letales (Xiao, 2007).

Está contraindicado su uso en el embarazo, lactancia, en niños, en combinación con alcohol, sedantes, antihistamínicos, hipnóticos, antidepresivos o espasmolíticos (Luna, 1987)

La intoxicación determina en un primer momento un estado de excitación general, con parestesias en los labios, lengua y garganta por bloqueo del trigémino. Más tarde se producen alteraciones gastrointestinales: diarreas, vómitos y sialorrea.

En una segunda fase se produce hipotermia y parálisis de los músculos respiratorios y bloqueo de los centros nerviosos cardiorespiratorios, que puede conducir a la muerte por asfixia en pocas horas, por afectación de otros pares craneales como el IX par o glossofaríngeo, principalmente el X par o vago (Chan, 2009).

El *Acónito napellus* como planta es extremadamente tóxica por sus alcaloides, en particular, el más potente, la aconitina. La dosis letal es de 1 a 3 mg de aconitina (equivalente a 2 a 4 g de tubérculo fresco) para un adulto de 80 kg, letal de un modo más rápido aun que la esticnina o el curare (Luna, 1987; Chan, 1994).

Es una planta venenosa al administrarse por vía oral, tiene neurotropismo en los centros nerviosos, especialmente en el sistema respiratorio y a nivel cardíaco tiene efectos en la conducción y sincronización aurículo-ventricular (Feldkamp, 1991).

En México, se reporta el uso de *Aconitum napellus* en el formulario de la facultad médica mexicana de Parra, 1921, con preparación de diferentes maneras para los siguientes padecimientos:

- ☞ Acónito, preparado de alcoholatura: laringitis en niños.
- ☞ Alcoholatura de raíz: bronquitis catarral aguda de la primera y segunda infancia, neumonía en alcohólicos.
- ☞ Extracto: neuralgia, intercostal, sífilis.
- ☞ Extracto de hojas: bronquitis crónica.
- ☞ Extracto de la raíz: bronquitis.
- ☞ Tintura: bronquitis agudas, cefalalgia, disentería crónica, fiebre por autoinfección, hemorragia diatésica, ictericia catarral, infartos ganglionares tuberculosos, neuralgia congestiva intercostal, orquitis blenorragica,

reumatismo articular, retención de orina por espasmo de cuello, tifo exantemático, tos ferina.

✍ Tintura de hojas: neumonía franca en adultos.

✍ Tintura de raíz: tos.

✍ *Aconitum napellus* en tintura: cefalalgia por dismenorrea. (Waizel, 2006)

1.3.4 Principios activos de *Aconitum napellus*.

Algunos de los principios activos que se han encontrado son: Alcaloides (0,3-1,2%): aconitina (30%), neopelina, hipaconitina, napelina, napelonina; ácidos orgánicos: aconítico, cítrico, tartárico; colina. La concentración de los principios activos puede variar según la especie, el *Aconitum fischeri* por ejemplo tiene una concentración menor que otras especies. (Wikipedia, 2011)

Aconitina: Su estructura es: Aconitano-3, 8, 13, 14,15-pentol, 20-etil-1, 6,16-trimetoxi-4 (metoximetil)-, 8-acetato 14-benzoato, (1alfa, 3alfa, 6alfa, 14alfa, 15alfa, 16beta). La aconitina es el alcaloide principal del acónito, de donde proviene su nombre, tiene la capacidad de abrir los canales de Na⁺ de células nerviosas, musculares lisas y miocárdicas. (Wikipedia, 2011; Waizel, 2006; Turabekova, 2007)

La aconitina tiene la fórmula C₃₄H₄₇NO₁₁, y es soluble en cloroformo o benceno y ligeramente en alcohol etílico o éter, muy poco soluble en agua.

La aconitina es de los compuestos químicos mas investigados por sus potenciales efectos cardiotóxicos, neurotóxicos letales y en preparación homeopática por sus efectos terapéuticos (Oberbaum, 2003; Steinsbekk, 2007; Haidvogel, 2007).

Se ha caracterizado como un alcaloide esteroidal de 614 unidades de masa atómica (AMU) (Wikipedia, 2011).

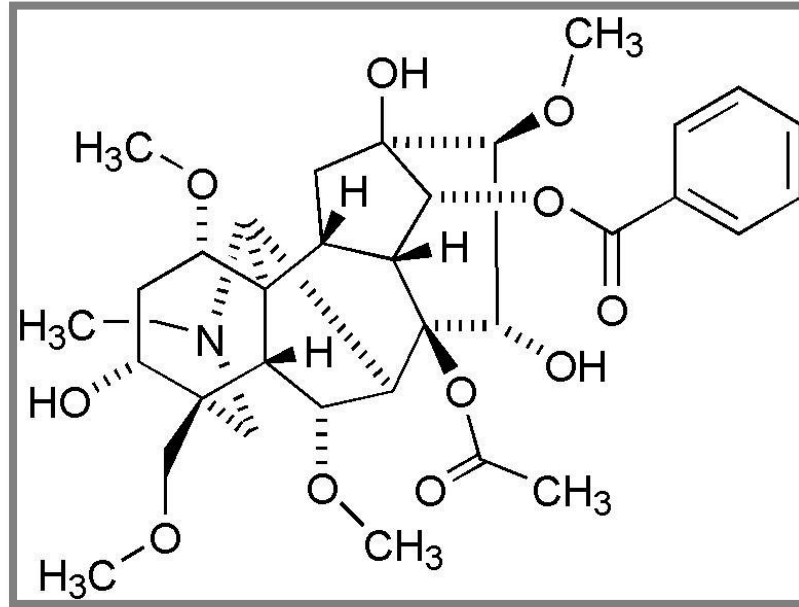


Figura 5. Estructura de la aconitina. Fuente: Tomada de http://www.esacademic.com/pictures/eswiki/65/Aconitine_new.png

Su estructura es: Aconitano-3, 8, 13, 14,15-pentol, 20-etil-1, 6,16-trimetoxi-4-(metoximetil)-, 8-acetato 14-benzoato, (1alfa, 3alfa, 6alfa, 14alfa, 15alfa, 16beta)

Investigación de Aconitina: La Aconitina y los alcaloides relacionados encontrados en la especie del *Aconitum* son cardiotoxinas y neurotoxinas muy tóxicas. La planta silvestre (especialmente las raíces y los tubérculos de la raíz) es extremadamente tóxica.

El envenenamiento severo del acónito puede ocurrir después de la ingestión accidental de la planta silvestre o del consumo de una decocción herbaria hecha de raíces del acónito. En medicina tradicional las raíces del *Aconitum* se utilizan solamente después del proceso para reducir el contenido tóxico del alcaloide. La impregnación y la ebullición durante la preparación del proceso o de la decocción hidrolizarán los alcaloides del acónito en derivados menos tóxicos y no tóxicos. Sin embargo, el uso de una dosis mayor que la recomendada y de un proceso inadecuado aumenta el riesgo de envenenamiento (Wikipedia, 2011)

Se realizó una búsqueda de Medline (febrero de 1963 a 2009). Los artículos dominantes con la información sobre el uso del acónito en la medicina tradicional, ingredientes (tóxicos) activos, mecanismos de la toxicidad, toxicocinética de los alcaloides del *Aconitum*, las manifestaciones clínicas y el manejo del envenenamiento del acónito fueron revisadas (Turabekova, 2008).

Mecanismos de la toxicidad: La cardiotoxicidad y la neurotoxicidad de la aconitina y los alcaloides relacionados son debido a sus acciones en los canales voltaje-sensibles del sodio de las membranas celulares de tejidos excitables, incluyendo el miocardio, los nervios y los músculos. Aconitina y la mesaconitina tienen una alta afinidad para mantener abierto los canales voltaje-sensibles del sodio en el sitio 2, causando una activación persistente de los canales del sodio, que llegan a ser refractarios a la excitación (Turabekova, 2008).

Las propiedades para producir arritmia de la aconitina están en parte debido a sus efectos colinérgicos (anticolinérgicos) mediados por el nervio vago. La Aconitina tiene un efecto inotrópico positivo prolongando la afluencia del sodio durante el potencial de acción. Tiene acciones hipotensoras y bradicinéticas debido a la activación del núcleo ventromedial del hipotálamo. Con su acción en los canales voltaje-sensibles del sodio en los axones, la aconitina bloquea la transmisión neuromuscular disminuyendo la liberación de la acetilcolina. La aconitina, la mesaconitina, y la hypaconitina pueden inducir contracciones fuertes del íleo a través de la liberación de acetilcolina desde los nervios colinérgicos posganglionares (Turabekova, 2008).

Características clínicas: Los pacientes presentan predominantemente manifestaciones combinadas a nivel neurológico, cardiovascular, y gastrointestinal. Las características neurológicas pueden ser sensoriales (parestesia y entumecimiento de la cara, del área perioral y de los cuatro miembros), motor (debilidad muscular en los cuatro miembros) o ambos. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen la hipotensión, el dolor de pecho, palpitaciones,

bradicardia, taquicardia sinusal, ventricular ectópica, taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea. Las causas de la muerte principalmente son arritmias ventriculares refractarias y la asistolia, la mortalidad intrahospitalaria total es 5.5%. (Chan, 2009; Wu, 2006; Elliot, 2002).

La atención del envenenamiento por acónito es de apoyo, incluyendo la atención inmediata a las funciones vitales y a la supervisión de la presión arterial y del ritmo cardiaco, se requiere la terapia inotrópica si persiste la hipotensión y la atropina se utiliza para tratar bradicardia, las arritmias ventriculares inducidas por *Aconitum* son a menudo refractarias a la cardioversión y a las drogas anti arrítmicas (Chan, 2009).

La evidencia clínica disponible sugiere que la amiodarona y el flecainide sean el tratamiento de primera línea, en los casos refractarios de arritmias ventriculares y de choque cardiogénico es importante mantener el flujo sanguíneo sistémico, la presión arterial, y la oxigenación tisular por el uso temprano de soporte cardiopulmonar, el papel de la hemoperfusión con carbón activado para retirar los alcaloides de la aconitina de la circulación sanguínea aun no se establece. (Waizel, 2006).

Las raíces del acónito contienen aconitina, mesaconitina, hypaconitina, y otros alcaloides que son cardiotoxinas y neurotoxinas conocidas. Los pacientes intoxicados presentan predominantemente manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, y gastrointestinales. La atención médica es de apoyo; el uso temprano de soporte cardiopulmonar se recomienda si las arritmias ventriculares y el choque cardiogénico son refractarios al tratamiento de primer línea. (Chan, 2009; Feldkamp, 1991; Wu, 2006; Liu, 2008; Elliot, 2002; Imazio, 2000).

Mecanismos tóxicos de *Aconitum napellus* en relación a los canales iónicos de Na⁺. (Wu, 2006).

Los efectos tóxicos de los alcaloides del *Aconitum* se sabe afectan a los tejidos principalmente del sistema nervioso central, del corazón y del músculo. Sus mecanismos toxicológicos pueden implicar la interacción con los canales voltaje-dependientes de Na^+ , la modulación de descarga de neurotransmisores y de receptores relacionados, la promoción de la peroxidación de lípidos y la inducción de apoptosis en corazón, hígado u otros órganos.

De ellos, el mecanismo de la interacción con los canales voltaje-dependientes de Na^+ es conocido. El canal de Na^+ es esencial para la función correcta del cuerpo, que se ha convertido en blanco en la evolución de varios venenos potentes. La farmacología de tales agentes ha proporcionado conocimientos importantes de las regiones funcionales del canal. La figura 5 (diagrama de los canales iónicos) demuestra los sitios supuestos de la acción de cuatro clases de agentes sobre el canal de Na^+ . La aconitina, al igual que otras toxinas (BTX), abre el canal de Na^+ .

En el extremo externo del canal está un sitio donde el veneno del pez globo, la tetrodotoxina, una pequeña molécula cargada lípido-insoluble, se une con un receptor K_i de 1 a 10 nanómetros y bloquea la permeabilidad de Na^+ . Una segunda clase importante incluye los anestésicos locales útiles clínicamente como la lidocaína y la procaina así como los agentes antiarrítmicos relacionados. Son aminas lípido-solubles con un extremo hidrofóbico y un extremo polar que ligan un sitio hidrofóbico en la proteína del canal, en donde también obran recíprocamente con la maquinaria de inactivación (bloquea). Las acciones clínicas relevantes de anestésicos locales son explicadas completamente por su modo de bloquear los canales de Na^+ . Otras dos clases de toxinas mantienen los canales de Na^+ abiertos o evitan que se cierren normalmente una vez que se han abierto.

Éstos son esteroides lípido-solubles, tales como el veneno de la piel de la rana, el batrachotoxina (BTX); los alcaloides de plantas, la aconitina y la veratridina, ambos actúan en un sitio interior de la membrana; y toxinas del péptido de los venenos del escorpión y de la anémona, que actúan en dos sitios en la superficie externa de la membrana.

Otra publicación refiere: Las toxinas que actúan en el sitio 2 del canal de sodio son: La veratridina, un alcaloide de las plantas liláceas; la BTX, que es secretado por la piel de las ranas colombianas, la aconitina, planta de la familia ranunculáceas, y el grayanotoxin de las plantas de la familia del brezo. Aunque estas toxinas difieren extensamente en su estructura, su efecto común es mantener los canales del sodio abiertos, por lo tanto se llaman los "agonistas." El mecanismo subyacente es un cambio en dirección a la hiperpolarización y una inactivación retardada o aún suprimida para mantener abiertos los canales de sodio (Werner, 2005).

La mayoría de las toxinas del escorpión y de la anémona bloquean específicamente el paso o inactivación (abren) del canal de Na⁺.

Es interesante observar que la afinidad del canal para cada uno de estas clases de toxinas depende del estado conformacional del canal.

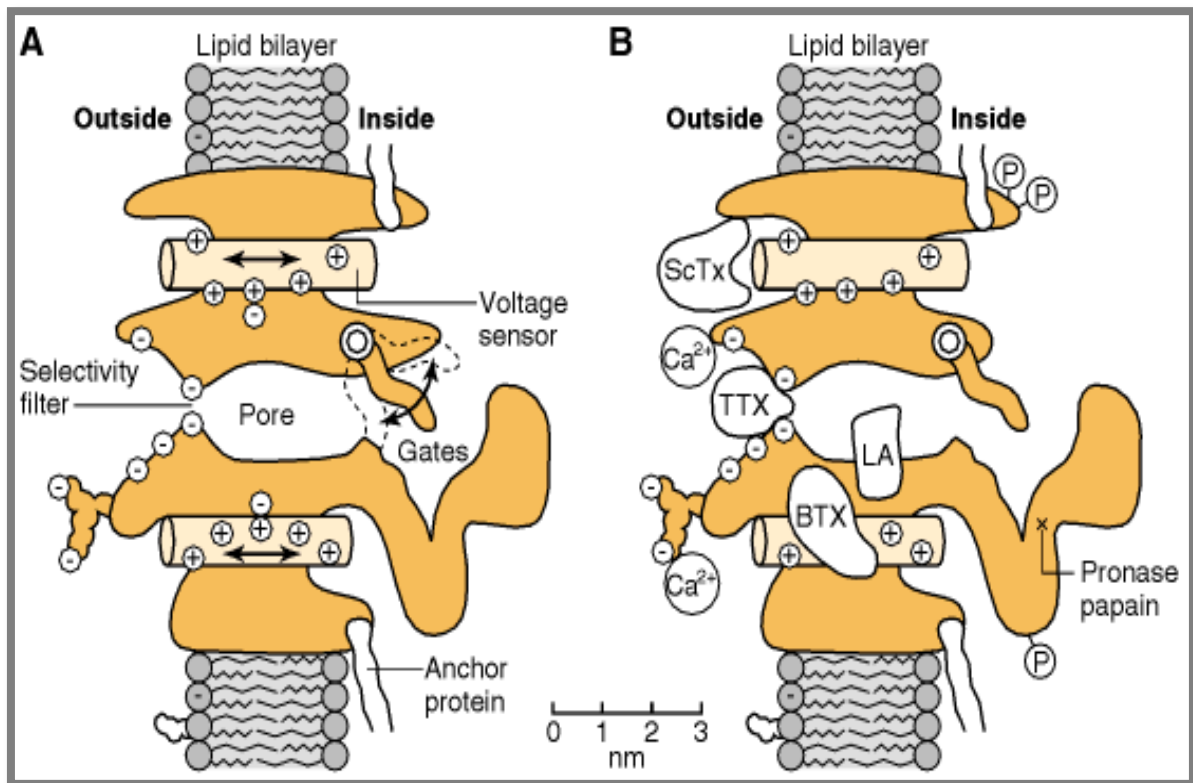


Figura 6. Diagrama de los canales iónicos de Na⁺. Fuente: (Wu, 2006)

- A. Diagrama de las unidades funcionales de un canal iónico.
- B. Los puntos de enlace presumidos para varias drogas y toxinas que afectan a los canales de Na^+

El dibujo es imaginario, y la dimensión y las formas de las estructuras no se conocen. Se presenta una excitabilidad eléctrica de los canales iónicos voltaje dependiente.

Receptores de la droga: *TTX*, tetrodotoxina y saxitoxin;

ScTx, toxinas del escorpión y toxinas de la anémona;

BTX, batrachotoxin, aconitina, veratridina y grayanotoxin;

LA, anestésicos locales;

Ca^{2+} , iones bivalentes que defienden y que se asocian a la carga negativa superficial.

2. HOMEOPATÍA.

Etimológicamente: Homeopatía viene del griego *homoios*, 'similar' y *pathos*, sufrimiento, "semejante al sufrimiento".

Definición académica: La homeopatía es una doctrina médica, filosófica y científica, basada primordialmente en la ley de los semejantes.

La homeopatía es desarrollada en el siglo XVIII por el Dr. Samuel Christian Hahnemann quien investiga las propiedades de la corteza de la quina, la cual experimenta en sí mismo, en sus familiares y colegas, desarrollando las fiebres que provoca esta sustancia, que en esa época era utilizada para aliviar las fiebres que producía el paludismo.

La homeopatía se basa en la Ley de los Semejantes. La cual señala que un medicamento homeopático administrado a un individuo sano producirá una diversidad de síntomas similares a aquellos presentados por un sujeto que padece realmente la enfermedad. (Roberts, 2006).

Es un sistema médico que se basa en los principios de que *lo semejante se cura con lo semejante* (*similia similibus curantur*), y de dilución extrema (dinamización). La Ley de los Semejantes o *Similia similibus curantur*, señala que una sustancia que puede enfermar a un sujeto sano, esa misma sustancia preparada como medicamento homeopático puede curar al enfermo.

Es decir el elemento que puede enfermar, preparado como medicamento homeopático lo puede curar, de tal manera que los remedios homeopáticos se preparan diluyendo progresivamente una sustancia y succusionando (agitando enérgicamente de manera manual o por equipos automatizados como el vortex), repetidas veces la disolución (potenciación o dinamización); la dilución puede llegar a tal grado que no queda ni una molécula de la sustancia original, pasa el Número de Avogadro ($1:10^{-23}$).

POTENCIACIÓN

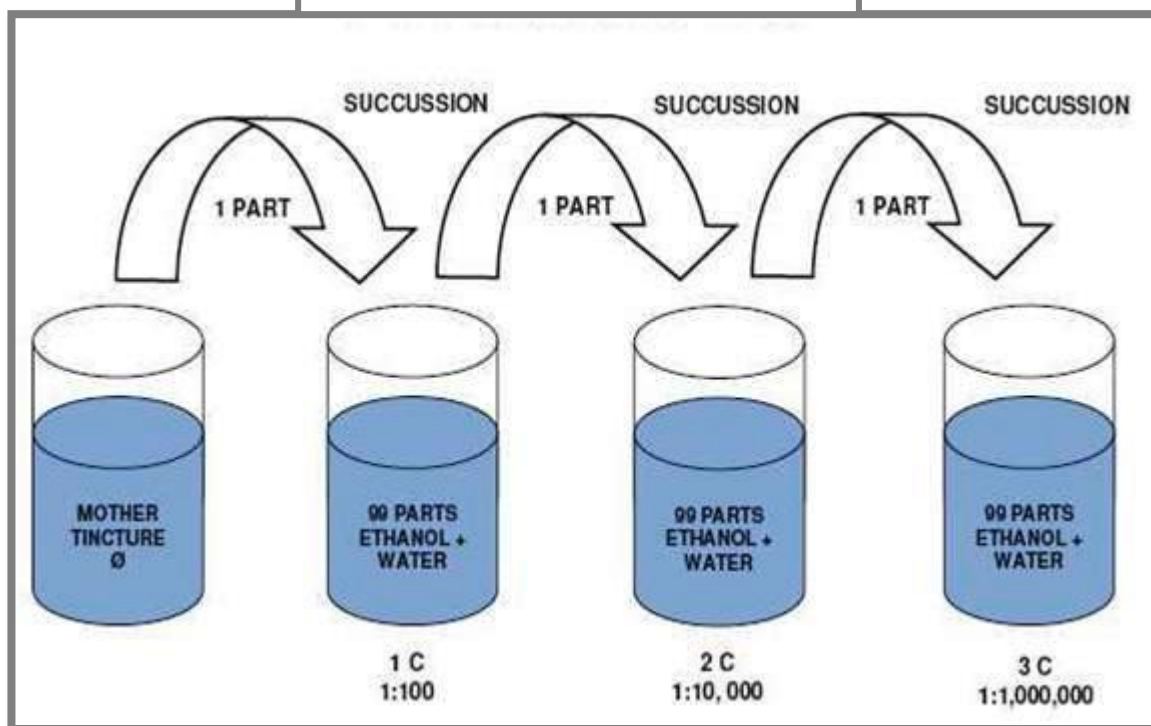


Figura. 7 Método de preparación del medicamento homeopático. Dilución y potenciación. Fuente: Tomado de http://www.brauer.com.au/natural_medicine.asp?pid=2

La preparación del medicamento homeopático está basada en una serie de diluciones y succiones de la sustancia para obtener las diferentes potencias o dinamizaciones homeopáticas.

En el caso particular de la preparación homeopática de *Aconitum napellus* la tintura madre se hace con la planta entera cortada en agosto, hacia el fin del florecimiento y puesta a macerar en alcohol. Las diluciones se preparan por el método habitual.

Tabla 3. Escala de dilución homeopática.

Fuente: http://www.brauer.com.au/natural_medicine.asp?pid=2.

Decimal	Centesimal	Dilución
1X	-	1:10 (10^{-1})
2X	1C	1:100 (10^{-2})
3X	-	1:1,000 (10^{-3})
4X	2C	1:10,000 (10^{-4})
5X	-	1:100,000 (10^{-5})
6X	3C	1:1000,000 (10^{-6})
12X	6C	1:1 mil millones (10^{-12})
60X	30C	1:1 (10^{-60})

En la potencia 30cH, utilizada en la fase experimental del presente trabajo, no queda molécula de la sustancia original (Número de Avogadro, $1:10^{-23}$)

La homeopatía experimenta las sustancias en sujetos aparentemente sanos mediante una rigurosa metodología, señala que se prescriba un medicamento que ha sido capaz de producir en los experimentadores síntomas semejantes a los del enfermo y se basa en la observación del comportamiento de la naturaleza del medicamento en la naturaleza del hombre.

Al conjunto de síntomas experimentados por individuos sanos al tomar el remedio homeopático se le conoce como patogenesia y están compilados en compendios

literarios denominados materias médicas que son una herramienta fundamental para el médico homeópata y su prescripción. (Kent, 1999).

La primera obra de Hahnemann relacionada con la Ley de Semejantes fue publicada en 1796:

Essay on A New Principle for Ascertaining The Curative Powers of Drugs.

(Ensayo sobre un nuevo principio para establecer el poder curativo de las drogas)

En sus primeros doscientos años ha crecido el número de medicamentos, desde ciento cincuenta, hasta cerca de seis mil, siguiendo principios básicos de la Homeopatía que son:

1. No prescribir ningún medicamento que no se haya experimentado científicamente en hombres sanos, en la misma forma que se pretende administrar.
2. Usar siempre, un solo medicamento cada vez semejante a la totalidad sintomática característica del paciente.
3. Administrar sustancias atenuadas, libres de toxicidad.
4. Administrar los medicamentos dinamizados. (Kent, 1999).

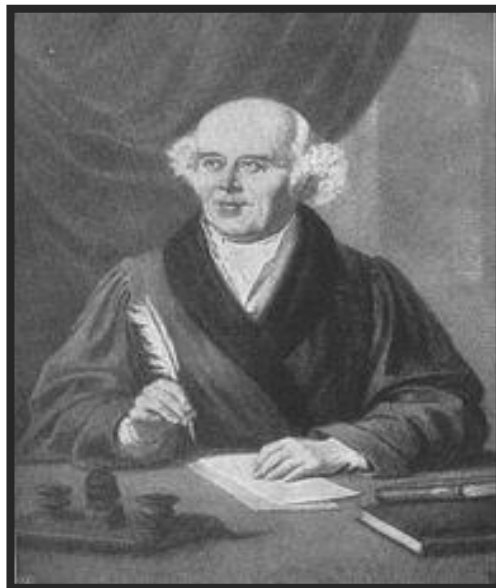


Figura. 8 Samuel Hahnemann. Tomado de <http://www.naturopata.com/linked/hahnemann.jpg>.

La homeopatía es desarrollada en el siglo VIII por el Dr. Christian Friedrich Samuel Hahnemann Spiez (Meissen, Alemania, 10 de abril de 1755 - † París, 2 de julio de 1843), mejor conocido como Samuel Hahnemann, médico sajón. Fue químico antes de ser médico, su suegro era farmacéutico y fue su aprendiz durante muchos meses.

2.1 *Aconitum napellus*, homeopático.

El *Aconitum napellus* (*Acon.*) Se asocia con el crecimiento y el progreso de la homeopatía más que otros medicamentos de la materia médica.

En 1805, Hahnemann publicó sus estudios sobre *Aconitum napellus* en “Fragmenta de Viribus Medicamentorum Positivus” (American Institute of Homoeopathy.1979), (Clark, 2008; Duke, 2008). Sin embargo, Hahnemann y su procedimiento terapéutico, transforma ésta sustancia tóxica en un anestésico útil y un compuesto antipirético, usados principalmente en fiebres, condiciones cardíacas y neuralgia. (Gotfredsen, 2008).

Su experimentación para fines homeopáticos, la elaboró Hahnemann, y la incluyó en su “Materia Médica Pura”, siendo posteriormente completada la patogenesia por Imber Goubeyre y Pierre Jousset.

Se utiliza la planta completa, en época de floración, exceptuando la raíz. Debe ser una planta silvestre y no una de las que se tienen como plantas de ornato en jardines (Castañeda, 1989).

En terapéutica homeopática *Aconitum napellus* (*Acon.*) se emplea para tratar síndromes agudos: febriles, dolorosos tipo neurálgicos “a frigore”, inflamatorios congestivos, cuadros cardiovasculares hipertensivos paroxísticos, dolor precordial, pulso lleno, rápido, en ocasiones irregular, ansiedad, angustia, con temor a una muerte inminente. Su mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, presenta resultados clínicos positivos. Se ha utilizado para atenuar la ansiedad y el dolor en dinamización *Acon. 200CH*. También se reporta que favorece la relajación, efecto ansiolítico en el dolor y la agitación postoperatoria. (Oberbaum, 2003).

2.1.1 Patogenesia de *Aconitum napellus* (Acon.)

Síntomas mentales: Gran excitabilidad nerviosa con ansiedad y angustia. Los más pequeños dolores van siempre acompañados de ansiedad. La vida se vuelve miserable por el temor constante. El sujeto enfermo está seguro de que su enfermedad será fatal y predice aun el día de su muerte y, sin embargo, tiene miedo de morir. Si sale, teme atravesar la calle, tiene miedo a la multitud. Miedo siempre presente, sin razón, mezclado con angustia. El porvenir le atemoriza. La música le causa tristeza.

Síntomas generales: Tanto la intoxicación como la experimentación con esta sustancia provocan manifestaciones agudas, violentas, de rápida instauración, en dos campos:

1. El sistema circulatorio: Eretismo congestivo con posible hipertensión arterial, facies vultuosa, pulso lleno, tenso, rápido y duro, a menudo irregular o bradicardia; pueden presentarse hemorragias de sangre roja, brillante y caliente. Eretismo febril, sin sudoración, precursor de un estado inflamatorio general sin localización exacta.
2. El sistema nervioso: Excitación acompañada de angustia, agitación, miedo (siempre, pero más aun en las fases agudas), miedo a la muerte, predice el momento de su muerte que parece inminente, principalmente por falla cardiaca. Exacerbación de los fenómenos neurálgicos, muy en especial en el territorio del trigémino.

Signos característicos: Ansiedad y miedo a la muerte con gran agitación. Hipertermia brusca, congestiva, sin sudoración, que suele comenzar con escalofrío. Sed intensa de grandes cantidades de agua fría.

Sensaciones: De dolores agudos, insoportables, que generan angustia, y que alternan con sensaciones de entumecimiento o de hormigueo.

Indicaciones clínicas: Los estados febriles agudos siempre que el cuadro clínico del enfermo corresponda al cuadro patogénico. Los cuadros cardiovasculares

hipertensivos paroxísticos, sobre todo si van acompañados por la angustia característica del remedio homeopático *Acon.*

Las neuralgias «a frigore». Las amenorreas consecutivas a una exposición brusca al frío seco (Timothy, 2002; Roberts, 2006).

Causalidad de la patogenesia de *Aconitum napellus*: Miedo. Sustos. Enfriamientos. Escalofrío. Viento frío y seco. Calor especialmente del sol. Heridas. Cirugías. Choques.

Aconitum napellus su acción es breve, por lo tanto se halla indicado en las primeras 24 a 48 horas de los cuadros agudos en los que se observan los síntomas que le son característicos. El tiempo de duración de acción: de una hora a varias semanas (García, 1984)

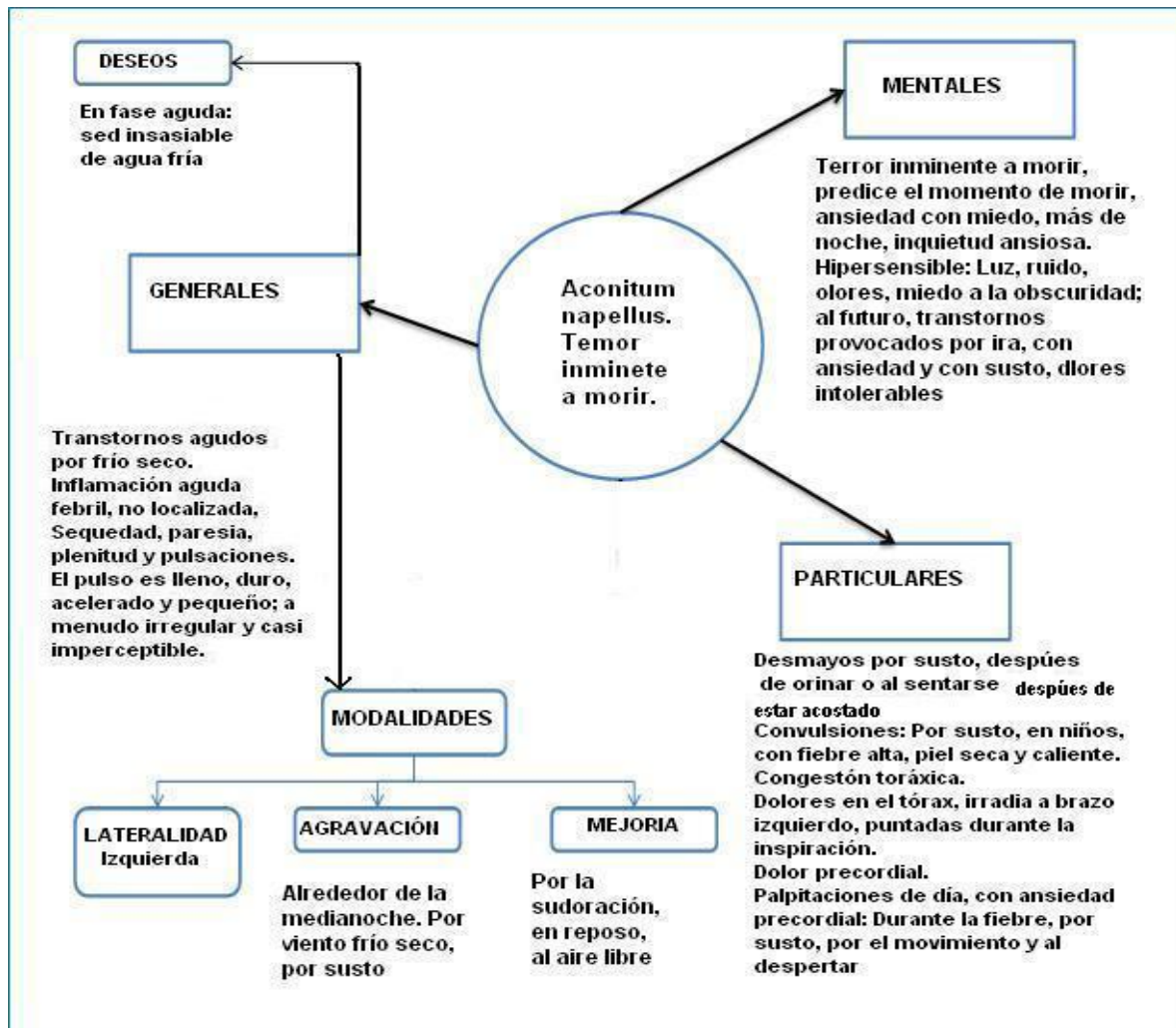


Figura 9. Mapa conceptual de la patogenesia de *Aconitum napellus*. Fuente: (Vijnovsky, 1978).

Tripode patogenésico de Hering o síndrome mínimo de valor máximo:

1. Ansiedad extrema con temor inminente a morir, con angustia, inquietud, puede acompañarse de dolor precordial que irradia por cara interna de brazo izquierdo.
2. Fiebre aguda congestiva sin sudoración, con sed insaciable de agua fría.
3. Pulso lleno, duro, tenso, irregular.

Se considera que el *Aconitum napellus* produce en el sujeto sano un efecto de predominio parasimpaticotónico, simpaticolítico, es decir una tendencia a la bradicardia, a la hipotensión arterial, al pulso irregular, a la vasodilatación, a la fiebre congestiva sin sudoración. (Chan, 1994).

En contraparte en el sujeto enfermo, con el cuadro patogenésico de *Aconitum napellus*, el efecto terapéutico revierte ese estado, produciendo un efecto de predominio parasimpaticolítico, simpaticotónico con aumento en la frecuencia cardíaca con tendencia a la regulación del trastorno del ritmo cardíaco y de la tensión arterial, así como febrífugo con sudoración (Clarke, 2008).

3. ANTECEDENTES.

3.1 Investigación cronobiológica.

A nivel internacional entre los principales investigadores del *cronoma* de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) está el profesor Otsuka del Departamento de Medicina, de la “Tokyo Women's Medical University, Daini Hospital, Tokyo, Japón” quién ha reportado el ritmo y las tendencias de la frecuencia cardíaca, de manera general al evaluar la actividad eléctrica del corazón determinando así la VFC. Esto se ha convertido en una herramienta importante en la cardiología no sólo como un indicador no invasivo de la actividad del sistema nervioso autónomo, sino también como un índice para predecir la subsecuente morbilidad, mortalidad y/o en enfermedades de la arteria coronaria (Otsuka, 1999).

Con el monitoreo ambulatorio continuo del ritmo cardíaco y/o con electrocardiograma (ECG), se puede determinar a largo plazo las fluctuaciones de la función cardíaca autónoma. Al igual que la ritmicidad de la tensión arterial, la FC y la VFC en humanos que se caracteriza por exhibir un espectro de ritmos que incluyen cambios ultradianos (menores de 20 h) e infradianos (mayores de 28 h) como parte de su estructura temporal o *cronoma* que incluye también la presencia del caos y de tendencias en puntos finales rítmicos y caóticos.

Desde luego que factores predisponentes de la presencia de altas o baja frecuencias espectrales están la edad y presencia de enfermedad cardíaca. Las tendencias de la VFC, en función de la edad pueden mostrar diferencias entre varones y mujeres. Pacientes con diferentes desordenes cardiovasculares han mostrado un *cronoma* alterado de la VFC. Estos pacientes muestran un riesgo más elevado de enfermedades cardiovasculares; concepto que ha llevado a la identificación de nuevos síndromes de riesgo de enfermedad cardiovascular (Otsuka, 1999).

De manera reciente se reportaron los resultados correspondientes a las investigaciones relacionadas al estudio del cronoma de la función cardiovascular humana realizadas en el Centro de Investigación Cronobiológica (CIC) del Laboratorio de Cronobiología Médica (LCM) de la ENMyH-IPN en tesis de alumnos de ésta escuela donde se documentan resultados trascendentes en beneficio de la salud del mexicano. Estas investigaciones han permitido evaluar la variabilidad circadiana e infradiana tanto de la TA como de la FC. (Aguirre, 2007; Arellano, 2007; Bravo, 2004; Barragán, 2007; Castillo, 2005; González, 2007; Sánchez, 2008).

La realización de estos estudios, se diferencia de aquellos caracterizados en la medicina alopática tradicional, por ser muy extensos y prolongados, se considera la determinación del *cronoma*, en comparación con los alopáticos que determinan los valores límites de tolerancia que son considerados como un estándar de oro para la práctica del cuidado de la salud, pero estos no consideran los límites de tiempo especificados en los estudios cronobiológicos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Tenemos información de que el *Aconitum napellus* no homeopático afecta la función cardiovascular y la termorregulación del ser humano a dosis tóxicas o venenosas. La estructura bioquímica de algunos de sus componentes alcaloides como la aconitina afecta la actividad eléctrica del corazón y del sistema nervioso en mamíferos (Feldkamp, 1991; Wu, 2006; Liu, 2008; Elliot, 2002; Moritz, 2005; Xiao, 2007; Gaibazzi, 2002; Amer, 1998; Imazio, 2000).

Sabemos que sustancias tóxicas que provocan arritmias cardíacas (Sánchez,S, 2008) y ciertos fármacos para el manejo de alteraciones cardiovasculares tienen efecto en la ritmicidad circadiana de la frecuencia cardíaca (FC) así como de la tensión arterial (TA), (Pelcastre, 2007) y la termorregulación (Sánchez,S, 2005, 2008).

La administración de algunos compuestos en preparación homeopática pueden afectar la temperatura corporal, TA y FC de sujetos sanos, esto reportado a través de la patogenesia de varios medicamentos homeopáticos (*Digitalis purpurea*, *Phosphorus*, *Cactus grandiflorus*, *Arsenicum albus*) contenidas en las diversas materias médicas homeopáticas (Vijnosvsky, 1978), (Schroyens, RADAR), pero desconocemos como podrían estos medicamentos homeopáticos afectar el cromoma de la TA y de la FC.

Al respecto se tienen evidencias en la tesis de Raquel Castillo, Brenda Palmero y Nora Ramírez (2005) relacionada con la acción de *Baryta carbónica*, donde se analizó la acción de éste compuesto en la ritmicidad circadiana de la TA de sujetos sanos, así como la tesis de Manuel González Rosas (2005) sobre los efectos rítmicos del *Veratrum Viridium* en la TA de personas sanas.

En ambas investigaciones no se logra en un porcentaje de sujetos efectos hipotensores de dichas sustancias, pero se requiere profundizar en dichas investigaciones. Hasta el momento se desconoce si la acción de *Aconitum napellus*

haya logrado modificar el cronoma de la TA o de la FC. Se han realizado en la ENMH-IPN estudios en relación al efecto de *Aconitum napellus* sobre el cronoma de la temperatura corporal (Sánchez de la Peña, 2008; 2005) así como investigaciones relacionados con el cronoma de la FC (Bravo, 2004; Castillo, 2005; Magallanes, 2007; Arellano, 2007).

Los métodos actuales de diagnóstico clásico no consideran en primera instancia la evaluación de los parámetros rítmicos de los signos vitales, en particular del cronoma de la TA y la FC. La cronobiología médica aplicada a la clínica, ha permitido el desarrollo de disciplinas como la cronopatología, la cronofarmacología (Aréchiga, 1999), que favorecen un diagnóstico más oportuno y predictivo, así como el manejo de los padecimientos buscando optimizar el efecto terapéutico, utilizar menos medicamentos y minimizar los efectos adversos.

Hahnemann y seguidores posteriores describieron la patogenesia de *Aconitum napellus* y de otros remedios homeopáticos que inciden en la función cardiovascular, incluida la frecuencia cardiaca, pero no se ha realizado una investigación sistemática clínica sobre la acción de los compuestos homeopáticos en la estructura temporal de la TA y FC a pesar de que los tiempos u horarios de agravación y mejoría han sido pilares del conocimiento clínico homeopático por centurias, el problema de poder validar de manera cuantitativa y científica sus mecanismos de acción, a pesar de los avances, aún persiste.

Una alternativa para avanzar en la comprensión de las bases científicas del efecto de los medicamentos homeopáticos es realizar investigaciones con un enfoque cronobiológico que permita desarrollar la cronohomeopatía para contribuir a su integración médica y científica, así como buscar mejores resultados terapéuticos. Sobre la base de lo anterior el planteamiento del problema cuestiona si mediante el monitoreo continuo de la FC:

1. En la primera fase o basal ¿se podrá determinar la ritmicidad o no de la FC en los sujetos sanos participantes?

2 En la segunda fase o experimental ¿el *Aconitum napellus* 30cH podrá modificar el cronoma de la FC de los sujetos sanos participantes?

5. JUSTIFICACIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el ámbito mundial, incluido México, donde durante 2007 poco más de 87 mil personas fallecieron a causa de alguna enfermedad del corazón. (INEGI, 2010). En el mundo, las enfermedades cardiovasculares cobran 17.5 millones de vidas al año, principalmente en la población de 65 años y más. (OMS, 2009). Uno de los parámetros más significativos de los signos vitales relacionados con el estado de salud o enfermedad cardiovascular es la frecuencia cardiaca y más aún en su estructura temporal o cronoma, motivo de éste estudio.

La cronobiología y en particular la cronomedicina utilizan un enfoque analítico para cuantificar las diferentes manifestaciones clínicas de los signos vitales, en la práctica médica nos ayudan a estudiar la estructura temporal (cronoma) de los signos vitales para realizar una detección oportuna y cuantificada del estado de salud o enfermedad cardiovascular. En éste estudio se evalúa la FC con un fin diagnóstico y en caso necesario implementar un tratamiento oportuno para reducir riesgos de enfermedad cardiovascular.

Dentro de la evaluación cronométrica de la FC primero debemos determinar la existencia o no de ritmicidad circadiana, la cual es una expresión cronobiológica de mejor pronóstico de salud cardiovascular y en enfermedad metabólica, como el denominado síndrome cardiometabólico y el síndrome crono-pre-síndrome-metabólico (Sánchez, S, 2004, 2005; Gupta, 2008).

Hay avances significativos en el conocimiento y manejo cronobiológico de ciertos padecimientos al detectar una alta correlación entre las alteraciones de la ritmicidad circadiana y la propensión a la enfermedad, así mismo se han desarrollado

esquemas terapéuticos basados en la dosificación cronobiológica, con incremento de la eficacia y reducción de los efectos colaterales indeseables (Sánchez, S, 2004, 2005; Gupta, 2008).

Sobre la base de lo anterior se justifica realizar estudios enfocados a la investigación de los mecanismos de acción de la homeopatía, una opción es estudiarla con un enfoque cronobiológico ya que una de las características de los medicamentos homeopáticos son las modalidades de agravación o mejoría a determinados horarios, ritmos circadianos, septaseptanos, mensuales (menstruales, novilunio, plenilunio), estacionales, estos ritmos establecen la relación con la cronobiología para así favorecer el desarrollo de la cronohomeopatía. Con ese mismo proceso de investigación se ha desarrollado la cronofarmacología alopática. Este estudio pretende contribuir en los objetivos crono –diagnóstico-preventivos y crono-terapéuticos con la homeopatía en general y con *Aconitum napellus* 30cH en particular.

El estudio tiene condiciones de factibilidad y pertinencia.

Factibilidad porque hay disponibilidad de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos del proyecto, contamos con: Factibilidad técnica y tecnológica, económica, humana y operacional, bioética y de tiempo.

Pertinencia porque es conveniente y necesario investigar los mecanismos de acción, la utilidad, la eficacia y seguridad de los medicamentos homeopáticos esenciales de mayor uso y utilidad como son los policrestos, tal es el caso de *Aconitum napellus*, medicamento contenido en la farmacopea homeopática de los Estados Unidos Mexicanos.

6. HIPÓTESIS.

El *Aconitum napellus* en preparación homeopática 30cH modifica los parámetros rítmicos de la FC en una población de sujetos aparentemente sanos.

7. OBJETIVO GENERAL.

Determinar si el *Aconitum napellus* 30cH tiene efectos cronomodulantes en la estructura temporal (cronoma) en sujetos clínicamente sanos estudiados.

7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ✎ En la primera fase basal determinar la existencia o no de ritmicidad circadiana de la FC en los sujetos sanos participantes

- ✎ Determinar si *Aconitum napellus* 30cH es una dilución segura en los sujetos clínicamente sanos estudiados.

8. MATERIALES Y MÉTODO.

En la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional se invitó a participar en el estudio a 20 sujetos entre 18 y 50 años de edad, sexo indistinto, aparentemente sanos. En la primera fase a cada uno se les realizó un monitoreo automatizado de la frecuencia cardiaca hasta por 7 días, a intervalos de 30 minutos durante el día (6 a 22 h) y de cada hora en la noche (22-6 h) con un equipo marca A&D modelo TM1-2421.

La información obtenida se compiló en el Centro de Investigación Cronómica (CIC) de Cronobiología Médica de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la ENMH-IPN, donde se realizó la evaluación estadística descriptiva cronómica de la FC de manera individual. Se determinó en primer término la ritmicidad o no ritmicidad de la FC para luego pasar a la segunda fase de tipo experimental.

Estrategia experimental.



Figura. 10 Estrategia experimental. *Fuente: Archivos del autor.*

8.1 Tipo de estudio.

El presente estudio es un ensayo clínico experimental o piloto con características de ser descriptivo, doble ciego, longitudinal con un enfoque cronobiológico.

8.2 Unidad de investigación.

En el Centro de Investigación Cronómica (CIC) del Laboratorio de Cronobiología Medica (LCM) de la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional.

8.3 Universo de estudio.

20 sujetos, 10 hombres y 10 mujeres, entre 18 y 50 años de edad, aparentemente sanos, estudiantes de la ENMH-IPN.

8.4 Criterios.

De inclusión:

- ✎ Sujetos clínicamente sanos (por historia clínica y exploración física).
- ✎ Tener entre 18 y 50 años de edad.
- ✎ Sexo indistinto.
- ✎ Aceptar y firmar el consentimiento bioético informado.
- ✎ Haber contestado el cuestionario de riesgos de enfermedad cardiovascular y metabólica.

De exclusión:

- ✎ Sujetos con patología cardiovascular.
- ✎ Sujetos con patología de otra índole.
- ✎ No cumplir con alguno de los requisitos de inclusión.

De eliminación:

- ✎ Presentar algún proceso mórbido agudo durante el estudio.
- ✎ Desarrollar sintomatología patogénica de *Aconitum napellus*.

- ✎ Interrumpir la monitorización automatizada basal o experimental, durante las primeras 24 horas.
- ✎ Deseo de retirarse voluntariamente del estudio.

8.5 Recursos.

Físicos:

- ✎ Monitores ambulatorios de FC y TA sanguínea marca A&D mod. TM-2421, Co. Japan, con rango de medición de 0-280 mmHg, del Laboratorio de Cronobiología Medica de la ENMyH – IPN.
- ✎ Brazaletes: “Adult cuff range”: 20-31 cm. AND A&D Company, Limited, Made in Japan 37406, con dos micrófonos para captar los latidos cardiacos.
- ✎ Computadoras del Laboratorio de Cronobiología Médica de la ENMyH-IPN, equipadas con SOFTWARE con programas para evaluar y graficar los parámetros rítmicos determinados por el método del Cosenor individualizado.
- ✎ Impresora EPSON modelo stylus C87.
- ✎ Papelería: Cartuchos para impresión de color y negro, fólderes, hojas, etc.
- ✎ Cuestionario para riesgos de enfermedad cardiovascular y metabólica.

Materiales:

- ✎ Medicamento: Envasado en frasco ámbar con glóbulos homeopáticos de lactosa, impregnados con dilución homeopática de Aconitum napellus 30cH, ambos elaborados por el Laboratorio Homeopático Similia. OF.NUM.13534 SSA. M.I.R. 39901. Responsable Dr. Rafael López Anaya. ENMyH-IPN, D.G.P 15073. S.S.A. 456.
- ✎ Placebo: Envasado en frasco ámbar con glóbulos homeopáticos de lactosa, No. 40N. Lote: No. VIC11087, impregnados con alcohol homeopático al 87%.

Lote: ELB10086, fecha de elaboración 160210. Ambos elaborados por el Laboratorio Homeopático Similia.

Humanos:

- ✎ Director de Tesis Especialista en Homeopatía
- ✎ Director de Tesis Doctor en Ciencias en Cronobiología médica.
- ✎ asistentes del Centro de Investigación Cronómica.
- ✎ Alumno de la Especialidad de Terapéutica Homeopática.

Financieros:

- ✎ Los recursos financieros fueron obtenidos con apoyo del Laboratorio de Cronobiología de la SEPI de la ENMyH-IPN, del proyecto ICyT, DF-N. PICDS08-82, y por el alumno de la Especialidad de Terapéutica Homeopática.



Figura. 11 Equipo de monitoreo ambulatorio para toma de tensión arterial y frecuencia cardíaca.

9. METODOLOGÍA.

En la primera fase o basal: Se seleccionaron a 20 alumnos de la ENMyH, aparentemente sanos que cumplieron los criterios de inclusión. Se les explicó en qué consistió el estudio, se obtuvo el consentimiento bioético informado y se les capacitó para portar y manejar el equipo de monitoreo automatizado con el fin de determinar la ritmicidad o no ritmicidad del cronoma de FC de cada uno. Se realizaron mediciones en el día cada 30 minutos, de las 6 h a las 22 h, y cada hora durante la noche, de las 22 a las 6h, para así obtener 32 lecturas en el día y 8 lecturas en la noche para un total de 40 lecturas por cada 24 h (por día), hasta por 7 días consecutivos.

Durante el monitoreo los sujetos realizaron sus actividades cotidianas excepto de gran esfuerzo. Se bajó la información de los baumanómetros ambulatorios a la computadora para valorar las características rítmicas circadianas y circaseptanas de la FC de cada individuo.

La información se analizó con un SOFTWARE diseñado por Halberg, F y col en 1972 para determinar por el método del cosenar individual y poblacional el análisis estadístico de las características ritmométricas de la frecuencia cardiaca, así como determinar los componentes rítmicos (MESOR, Amplitud, y acrofase). Con dicha herramienta se determinó en el monitoreo basal que el horario rítmico circadiano o acrofase de la mayoría de los participantes estaba comprendido entre las 14 y las 16: 30 h (15/ 20) lo cual se consideró para formar los grupos experimentales.

En la segunda fase o fase experimental:

Se procedió a formar a 2 grupos de 10 sujetos cada uno, de manera aleatoria. El grupo experimental medicamentoso de 10 sujetos, se subdividió en grupo matutino y grupo vespertino, de 5 participantes cada uno, se les administró el medicamento *Aconitum napellus* 30cH de laboratorio Similia a dosis de 5 glóbulos

cada hora, por 2 dosis seguidas al día : grupo matutino a las 7 y 8 h, y grupo vespertino a las 14 y 15 h, durante 2 a 7 días.

Los grupos y horarios se establecieron en el grupo matutino, considerando de acuerdo al cuestionario realizado, el horario habitual de despertar, de traslado a la escuela de los participantes, así como el horario rítmico de la acrofase (ϕ) evaluada en la fase basal sin tratamiento. El grupo y horario vespertino se estableció en base a que la acrofase (ϕ) basal de los participantes tuvo un horario rítmico entre las 14 y 18 h, la mayoría entre las 14 y las 16:30h. De ésta manera se buscó evaluar en dos horarios cronobiológicos distintos los posibles cambios de los parámetros rítmicos al administrar el tratamiento con Placebo y con *Aconitum napellus* 30cH.

El grupo Placebo de 10 sujetos, también se subdividió en grupo matutino y grupo vespertino, de 5 participantes cada uno, se les administró el placebo preparado con glóbulos de lactosa y alcohol homeopático al 87% del laboratorio Similia, a las mismas dosis, mismos horarios y por el mismo tiempo.

Ambos grupos fueron monitorizados de igual manera que en la primera fase del estudio basal durante 2 a 7 días, y se realizó la misma evaluación y procesamiento de los datos para hacer una evaluación comparativa.

10. RESULTADOS.

Para la interpretación de los resultados con un enfoque cronobiológico se revisan los valores de los parámetros rítmicos: MESOR (M), Amplitud(A) y acrofase (ϕ) determinados por el método del Cosenor individualizado en una gráfica modelo:

PARAMETROS RÍTMICOS.

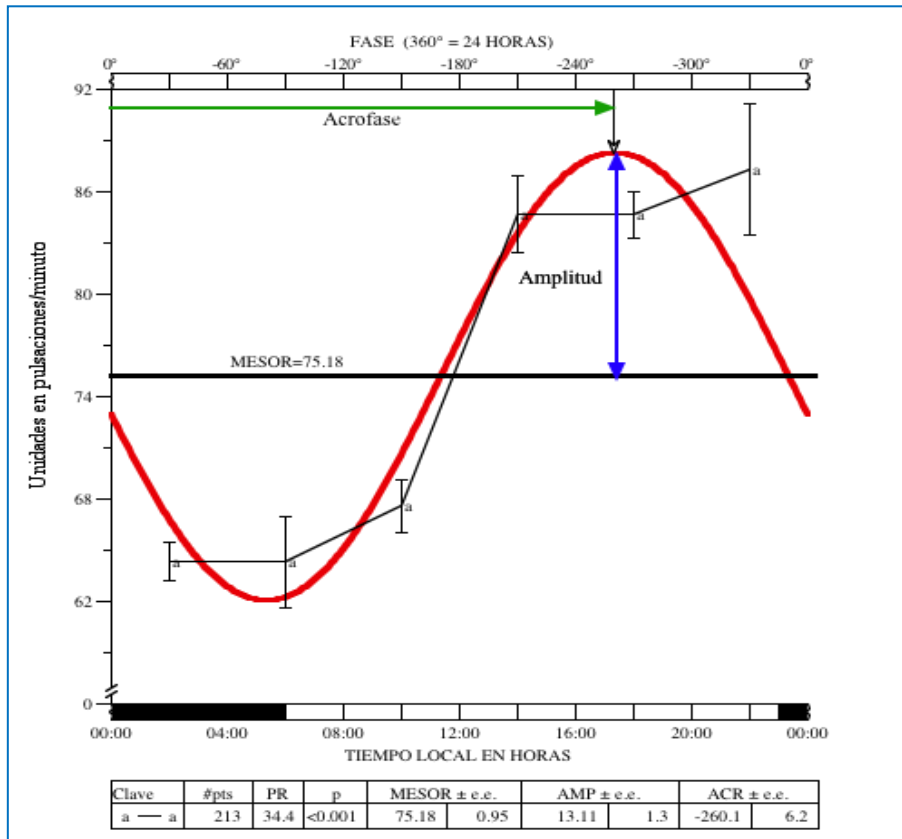


Figura. 12 Parámetros rítmicos determinados por el método del Cosenor individualizado. *Fuente:* Archivos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

Por medio de un ajuste de 24 h para detectar el ritmo de 24h o circadiano, al ajustar una curva sinusoidal en color rojo se determina:

El MESOR (M) o promedio estadístico del ritmo. Es el promedio rítmico, con un valor en la gráfica de 75.18 pulsaciones por minuto.

La Amplitud (A) es el cambio del ritmo, la distancia del M a la cresta o valle de la curva sinusoidal roja. Es el cambio rítmico, con un valor en la gráfica modelo de 13.11 pulsaciones por minuto.

La Acrofase (\emptyset) se define como la distancia de un punto de referencia, hasta alcanzar los valores más elevados del cambio cíclico en la cresta de la curva sinusoidal roja. Es el horario rítmico, con un valor en la gráfica de referencia de 260.1° que corresponde a un horario rítmico entre las 16 y las 18 h.

Se muestran dos ejes horizontales: el superior en una escala de grados trigonométricos y un eje inferior donde la escala también temporal pero en horas de un lapso de actividad (vigilia) y de descanso (barras negras).

La información correspondiente a la determinación del ritmo circadiano en cada uno de los participantes realizado con el método del cosenar individualizado, por medio del cual se identificaron los parámetros rítmicos de la frecuencia cardíaca (FC): MESOR (M), Amplitud (A) y el horario y día de ocurrencia de las Acrofase (\emptyset) se encuentran resumidos en la Tabla 4. Cuarenta perfiles circadianos de 20 participantes fueron analizados, antes o basal (20 perfiles) y después o experimental (20 perfiles) de tratamiento con placebo o *Acon 30cH* respectivamente.

En la tabla 4 se identifican 10 columnas de la izquierda a la derecha, donde se anotó el tipo de monitoreo (Basal: BAS o *Aconitum napellus*: ACN.) de cada participante con su edad y género. En la segunda columna el número de mediciones de FC. Tercera columna el porcentaje del ritmo; el valor de p en la cuarta columna para validar la presencia del ritmo cuando su valor es <0.05 . De la quinta a la décima columna se definen los parámetros rítmicos (MESOR, Amplitud y acrofase= \emptyset) con su valor de error estándar. En el caso de las columnas 9 y 10 de la tabla correspondientes a la acrofase (\emptyset) se dan valores en horas para la ritmicidad circadiana (24 h) y en días en el caso de la ritmicidad de siete días o circaseptana. La utilidad de ésta tabla fundamenta la obtención de las figuras mostradas más adelante para la mejor interpretación de los resultados así analizados.

Se obtuvieron y analizaron un total 6,533 mediciones de la FC en los 40 perfiles, tanto en condiciones basales como posteriores al tratamiento. En dicha Tabla solamente en tres perfiles circadianos no se demuestra la presencia de ritmicidad circadiana en la FC., en los sujetos: BAS17, PLA07 y PLA 10.

Cuando se trató de identificar quienes mostraron una ritmicidad de 7 días o ritmo circaseptano sólo se encontró en 11 (55%) de los participantes en condiciones basales en los siguientes perfiles:

BAS08, BAS09, BAS11, BAS15, BAS17, BAS18, BAS01, BAS03, BAS05, BAS07 y BAS14, los días de las acrofases semanales se ubicaron en lunes (BAS15), martes (BAS18), miércoles (BAS1, 3, 9, 7,11 y 14), sábado (BAS8 y 17) y uno el domingo (BAS5).

De ésta manera se trató de iniciar los tratamientos entre martes y jueves aunque tal procedimiento no fue constante.

Tabla 4. Resumen de los parámetros rítmicos*.

Correspondientes al monitoreo de la frecuencia cardiaca (FC) de 20 sujetos sanos antes (BASAL: BAS) y después del tratamiento (TX) con *Aconitum Napellus*. (ACN.) , o placebo (PLA), PR= Por ciento del Ritmo; e. e. error estándar.

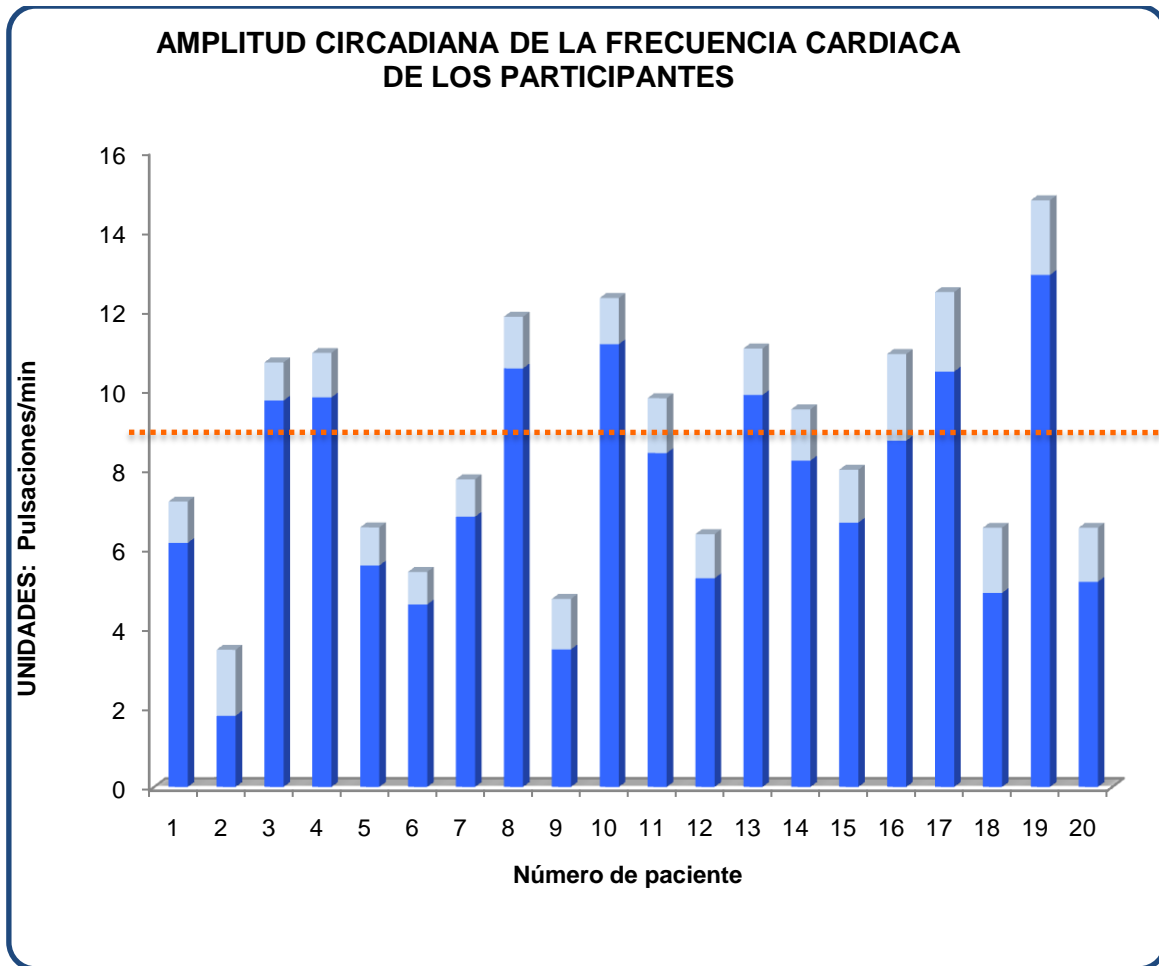
RX del Sujeto [género y edad]	Número de mediciones	PR	p	MESOR	e.e.	Amplitud	e.e.	Horario de la Acrofase (ø) de 24-h	Día y ø de 168-h óptimos
BAS04 [F28]	230	20.7	<0.001	65.49	0.87	9.80	1.10	15:16	
ACN04	179	10.3	<0.001	62.59	1.14	7.14	1.60	15:44	
BAS08 [M28]	240	18.7	<0.001	68.00	0.96	10.53	1.30	14:34	Sábado
ACN08	213	16.5	<0.001	62.15	0.91	8.08	1.29	15:55	00:00
BAS09 [M29]	155	4.0	0.045	71.64	0.94	3.46	1.27	15:33	Miércoles
ACN09	200	12.1	<0.001	71.78	0.89	6.54	1.21	15:55	17:00
BAS11 [M29]	123	25.6	<0.001	57.17	0.94	8.40	1.38	18:11	Miércoles
ACN11	73	39.3	<0.001	59.64	1.24	10.86	1.63	18:08	17:00
BAS12 [M35]	258	6.9	<0.001	79.47	0.85	5.25	1.11	15:34	
ACN12	147	6.0	0.012	80.86	1.38	5.52	1.80	17:44	

BAS13 [M19] ACN13	248 43	21.4 50.5	<0.001 <0.001	71.49 74.96	0.87 1.29	9.86 15.06	1.17 1.47	15:38 15:25	
BAS15 [F41] ACN15	198 168	13.7 14.8	<0.001 <0.001	70.88 <u>62.91</u>	0.93 1.56	6.85 12.16	1.17 1.47	19:53 14:17	Lunes 12:00
BAS17 [M21] ACN17	57 162	6.0 14.2	0.190 <0.001	79.05 <u>76.57</u>	2.47 1.44	6.26 10.45	3.00 2.00	13:43	Sábado 17:00
BAS18 [F19] ACN18	178 133	4.1 10.6	0.025 <0.001	74.30 78.94	1.23 0.84	4.88 4.94	1.64 1.12	16:38 15:06	Martes 23:00
BAS20 [F20] ACN20	226 75	5.9 15.0	0.001 <0.001	64.37 67.91	1.04 1.14	5.61 9.32	1.36 1.48	15:59 14:49	
BAS01 [M18] PLA01	130 79	20.9 30.3	<0.001 <0.001	67.71 65.01	1.32 1.70	10.84 13.74	1.71 2.40	16:38 17:24	Miércoles 12:00
BAS02 [M21] PLA02	084 203	24.4 30.2	<0.001 <0.001	73.61 79.04	1.97 1.37	14.10 16.94	2.60 2.40	16:37 17:00	
BAS03 [F29] PLA03	265 143	25.0 16.2	<0.001 <0.001	68.57 75.32	0.72 1.28	09.72 09.72	1.00 1.70	15:09 14:12	Miércoles 12:00
BAS05 [M35] PLA05	289 246	09.7 20.6	<0.001 <0.001	84.13 83.33	0.72 0.86	05.57 09.54	1.00 1.10	17:09 16:30	Domingo 12:00
BAS06 [F21] PLA06	257 137	10.0 18.7	<0.001 <0.001	70.05 75.33	0.61 1.07	04.59 07.85	0.80 1.40	16:33 17:30	
BAS07 [M35] PLA07	292 59	11.9 0.8	<0.001 0.791	66.72 74.14	0.73 1.81	6.80 1.96	0.94 2.75	15:30 -	Miércoles 12:00
BAS10 [F19] PLA10	212 42	26.6 7.0	<0.001 0.245	76.23 77.23	0.85 2.52	11.14 6.20	1.16 3.18	14:03	
BAS14 [F19] PLA14	186 258	14.9 15.7	<0.001 <0.001	69.09 72.38	1.01 0.94	8.21 9.41	1.30 1.30	16:06 15:06	Miércoles 17:00
BAS16 [F23] PLA16	64 87	19.9 23.9	0.001 <0.001	78.14 78.21	1.57 1.50	8.71 11.59	2.18 1.84	14:06 15:54	
BAS19 [F20] PLA19	127 67	30.6 18.3	<0.001 0.002	77.62 76.64	1.29 1.59	12.88 8.43	1.76 2.01	18:02 16:24	

* Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

En ésta tabla se muestra el resumen de los resultados obtenidos de los parámetros rítmicos: MESOR(M), Amplitud (A) y Acrofase (ϕ) correspondientes al análisis de mínimos cuadrados aplicado para la detección de ritmicidad circadiana, con el método del cosenar individualizado, a cada una de las 40 series con un total de 6,533 datos de FC adquiridos por medio del monitoreo continuo en cada uno de los 20 participantes por lapsos mayores de 5 a 7 días cada 30 min durante el día y de 60 min, durante la noche (22:00 a 06:00 a.m.), por medio de un monitor ambulatorio (Marca A&D modelo TM2421, Japón) de la Tensión Arterial y FC. La validez de la ritmicidad circadiana fué demostrada cuando el valor de p fue menor de 0.05. Cuando el valor fue superior a 0.06 en el sujeto, se considera carece de un ritmo circadiano como el caso de los sujetos 7 y 10 después de la administración de PLA donde se detecto valores de P de 0.791 y 0.245 de forma respectiva. Se muestra también en última columna de la tabla 4, el día de la acrofase ϕ semanal, en once de los participantes: 2,3,5,7,8,9,11,14,17y 18 con ritmicidad circaseptana de la FC, así como el horario de la ϕ aproximada circadiana. Dicha determinación se efectuó con el mismo método del cosenar, cuando se ajusta al periodo de 168 h.

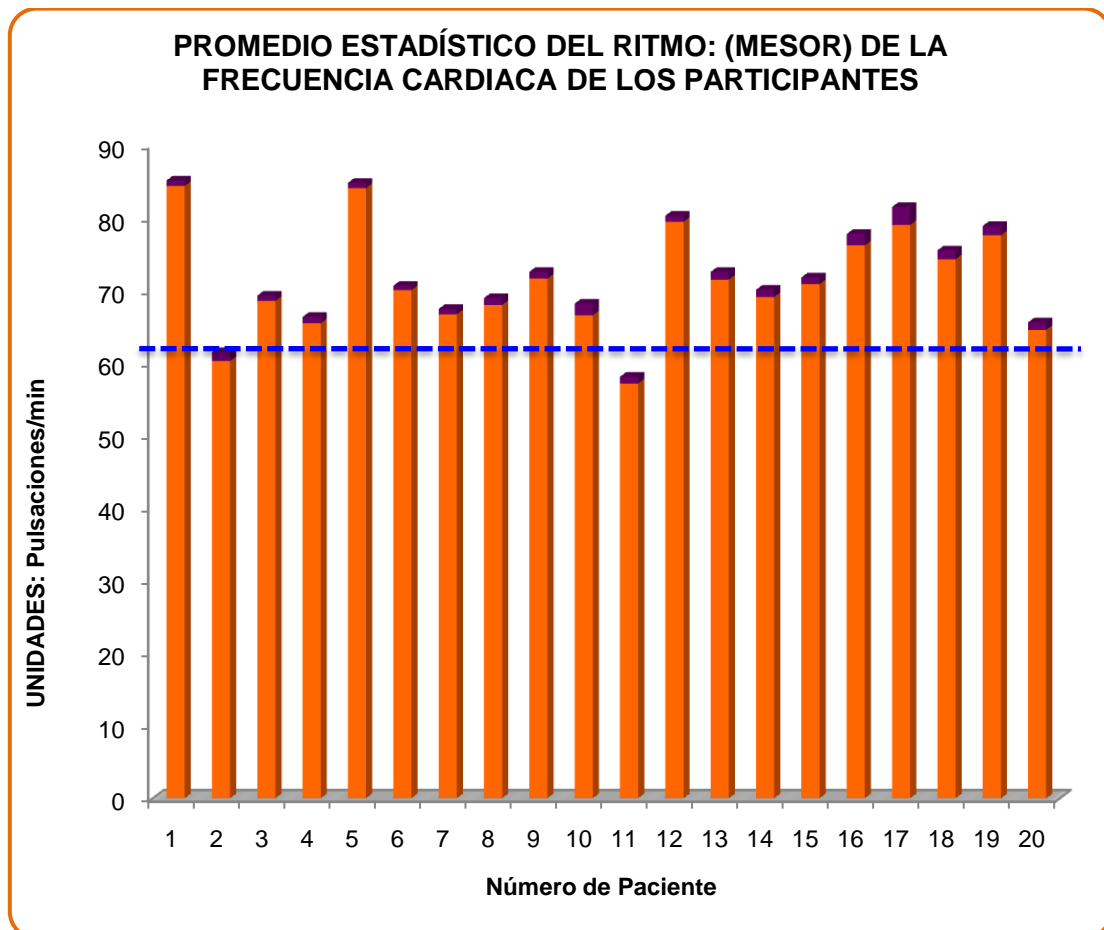
La gráfica 1, corresponde a la representación de las diferentes amplitudes de la FC resumidas en la Tabla 4. Son 20 barras verticales en color azul fuerte que corresponden al monitoreo continuo de la FC y su error estándar representado con una barra clara en la parte superior de cada barra.



Gráfica 1. Amplitud circadiana basal de la FC. La línea punteada corresponde a valor cero. *Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.*

La columna en sí corresponde al valor promedio de la Amplitud (A) basal obtenida por un monitoreo superior a 5 días. La dispersión de los datos corresponde al error estándar (barra clara). La línea punteada corresponde a valor 0 (cero). Existen dos grupos de participantes, aquellos (11 de ellos) cuya A es menor de 10 pulsaciones /min y un segundo grupo con una A superior (9 de ellos) a 10 pulsaciones/min. El participante 2 se caracterizó por la A menor de 3 y además sin ritmicidad circadiana. Un segundo participante (9) con una A menor de 4 pulsaciones p/min. En cambio el participante 19 mostró la A máxima mayor a 12 pulsaciones/min.

La gráfica 2 corresponde a la representación de los diferentes MESOR (M) es, de la FC resumidas en la Tabla 4. Son 20 barras verticales en anaranjado con una barra color guinda en la parte superior de cada barra (e.e.). La línea punteada corresponde a valor cero (0).



Gráfica 2. Representación de 20 MESORes (Ms) basal de la FC. La línea punteada corresponde a valor 0 (cero). *Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.*

La columna en si corresponde al valor promedio estadístico rítmico (M) obtenida por un monitoreo superior a 5 días. La dispersión de los datos corresponde al error estándar (color guinda). Se trazo una línea horizontal punteada en color azul para mostrar que hubo dos grupos de participantes, aquellos (10 de ellos) cuyo M es

mayor de 70 pulsaciones /min y un segundo grupo con una M inferior (10 de ellos) o en el límite de 70 pulsaciones p/min. Cada una de las barras verticales en anaranjado y con cuadro superior de color guinda corresponden al promedio rítmico (M) obtenida por un monitoreo superior a 5 días y dispersión de los datos corresponde al error estándar (color guinda). La línea azul punteada trata de mostrar la evidencia de dos grupos de participantes con un valor mayor o menor a 70 pulsaciones /min.

La gráfica 3 corresponde a la representación de los diferentes horarios de las acrofases (ϕ s) de la FC de cada uno de los participantes, como barras horizontales que tratan de visualizar la distancia de la media noche al momento de mayor ocurrencia de las mediciones de la FC.



Gráfica 3. Horario de las Acrofases. *Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.*

Estos horarios ya han sido reportados en la tabla 4. De manera general se puede apreciar que en cuatro de los participantes (8, 10,12 y 13) sus horarios de δ s ocurrieron antes de las 14:30. En cambio en 6 de ellos sus horarios ocurren más tarde, donde el 1 y el 11 sus horarios de sus δ s ocurrieron después de las 17:00. Debe notarse que el participante 2 no muestra una barra horizontal ya que careció de ritmicidad circadiana de la FC.

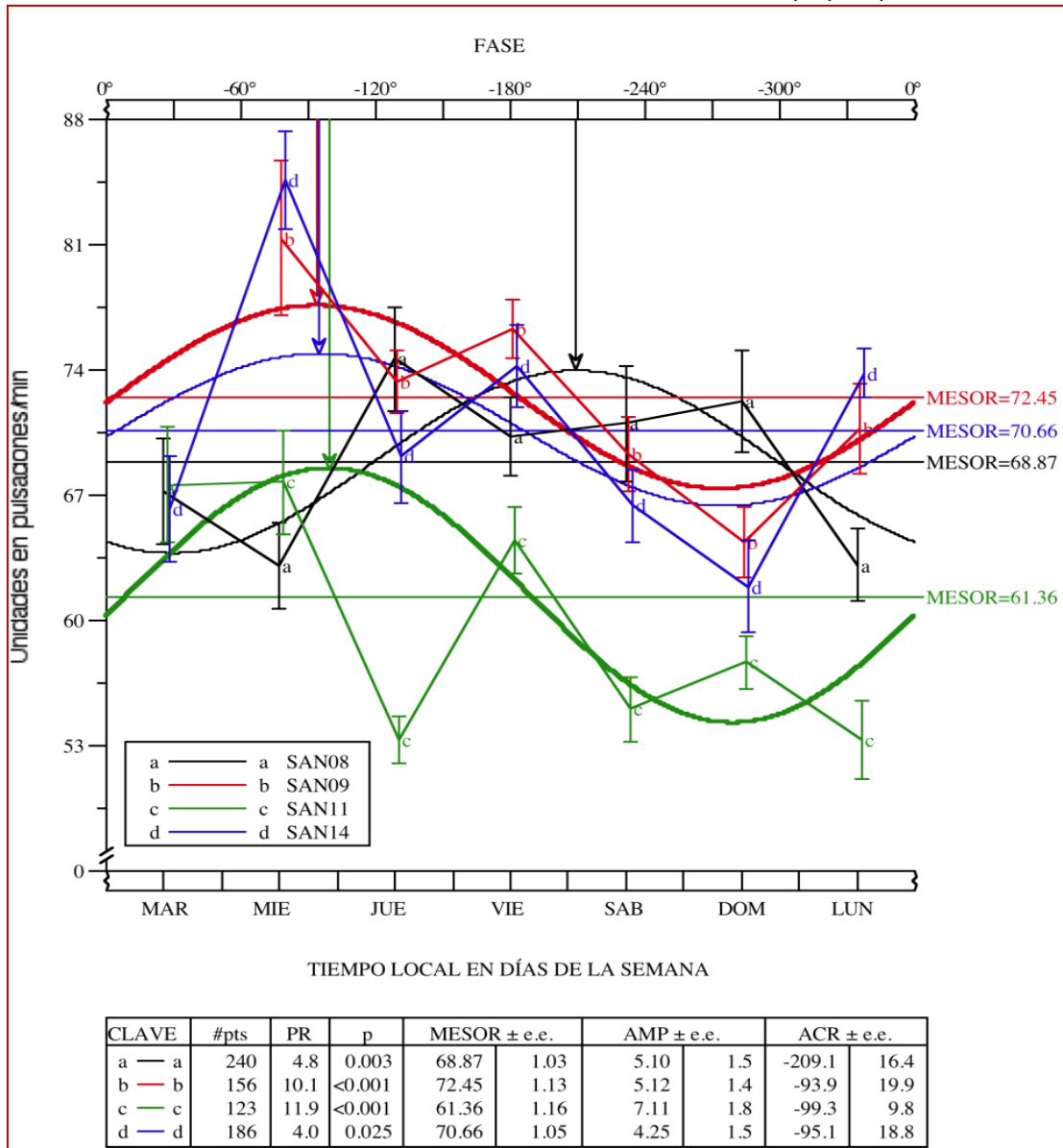
La gráfica 4 muestra, como ejemplo representativo, cuatro series temporales correspondientes a la ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca de pacientes sujetos normales (8, 9,11 y14) cuyos parámetros rítmicos fueron determinados por el método del cosenar individualizado por medio de un ajuste de 168 h para detectar el ritmo circaseptano y definir el día máximo de la acrofase de la FC, al ajustar cuatro curvas sinusoidales en cuatro colores que fueron ajustadas a los datos originales.

Cabe señalar que se obtuvo ritmicidad Circaseptana en 11 sujetos de los 20 voluntarios estudiados (55%). En los que no se obtuvo dicha ritmicidad fue principalmente por manejo inadecuado del equipo.

En cada uno de los días de la semana (7 tiempos diferentes: martes, miércoles, jueves, etc.) se definen los promedios con sus respectivas barras de error estándar en cada una de las series temporales. De ésta manera la serie verde ocupa los valores inferiores en el MESOR de la FC.

En ésta figura se detectó que el día óptimo de mayor FC ocurrió los miércoles en los sujetos 9,11 y 14 y en el caso del sujeto 8 el sábado. En la parte inferior se muestra una tabla que resume los parámetros determinados de cada uno de los cuatro perfiles semanales y se define el número de observaciones grabadas por medio del monitor automatizado TM2421.

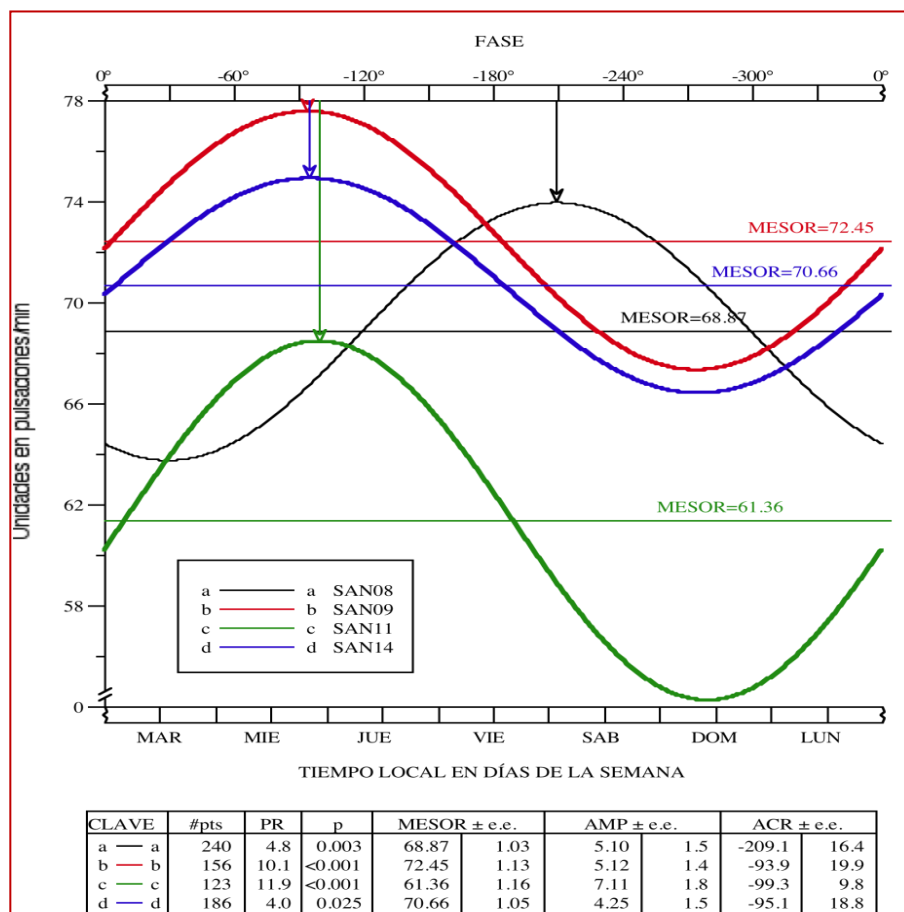
RITMICIDAD CIRCASEPTANA DE LA FC DE 8, 9, 11, 14.



Gráfica 4. Ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca. De 4 pacientes sujetos normales 8, 9,11 y 14 cuyos parámetros rítmicos fueron determinados por el método del cosenor individualizado por medio de un ajuste de 168 h. Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

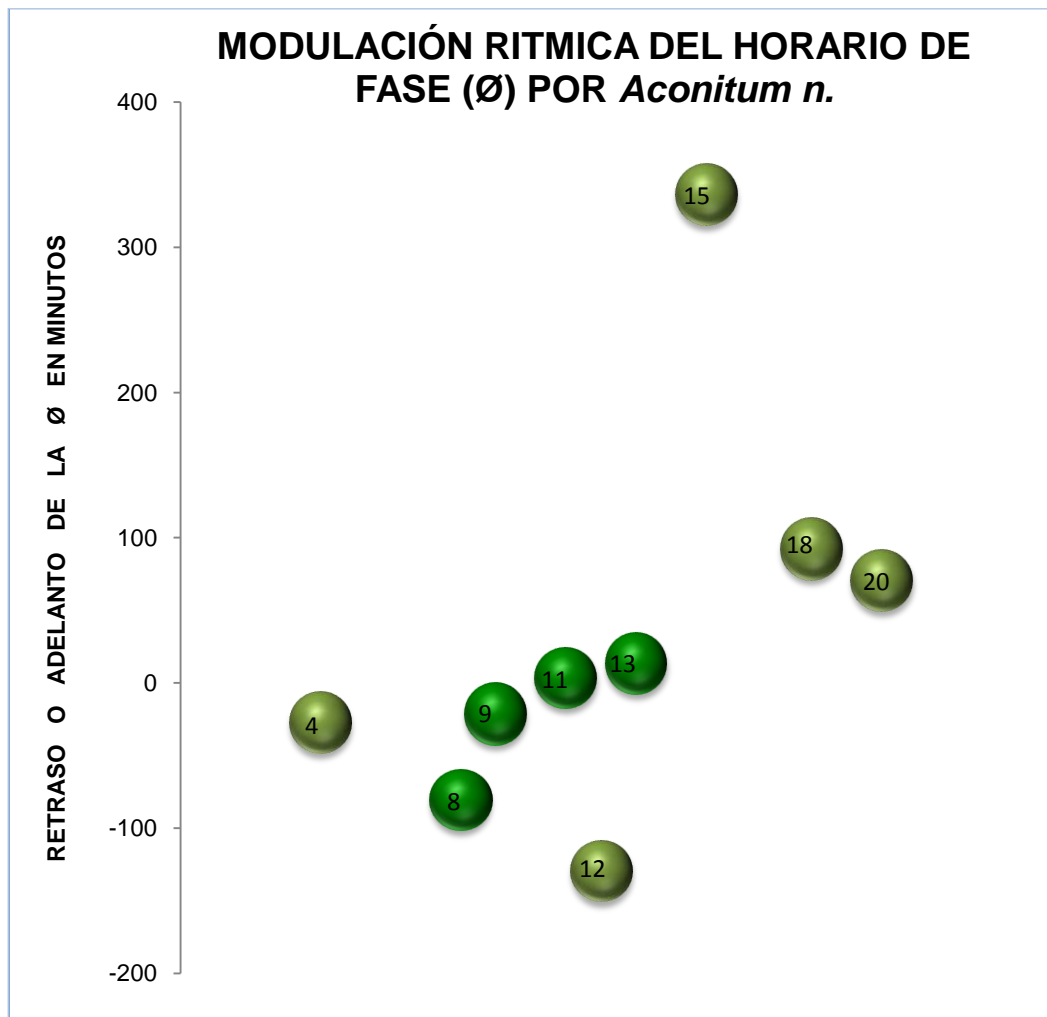
La gráfica 5 muestra las mismas cuatro series temporales correspondientes a la ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca de pacientes sujetos normales 8, 9,11 y 14 de la gráfica 4, se han eliminado los valores originales y ahora solo se muestra el ajuste sinusoidal para detectar el ritmo circaseptano y definir el día máximo de la acrofase de la FC. Se observan los parámetros rítmicos determinados por el método del cosenor individualizado por medio de un ajuste de 168 h. en cada uno de los días de la semana (7 tiempos diferentes: martes, miércoles, jueves, etc.). De ésta manera la serie verde ocupa los valores inferiores en el MESOR de la FC. En ésta figura se detectó que el día óptimo de mayor FC ocurrió los miércoles en los sujetos 9,11 y 14 y en el caso del sujeto 8 el sábado.

RITMICIDAD CIRCASEPTANA DE LA FC DE 8, 9, 11, 14



Gráfica 5. Ritmicidad Circaseptana de la frecuencia cardiaca. *Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.*

En la gráfica 6 se muestra por medio de esferas de colores la representación de la acrofase por *Aconitum napellus* 30cH

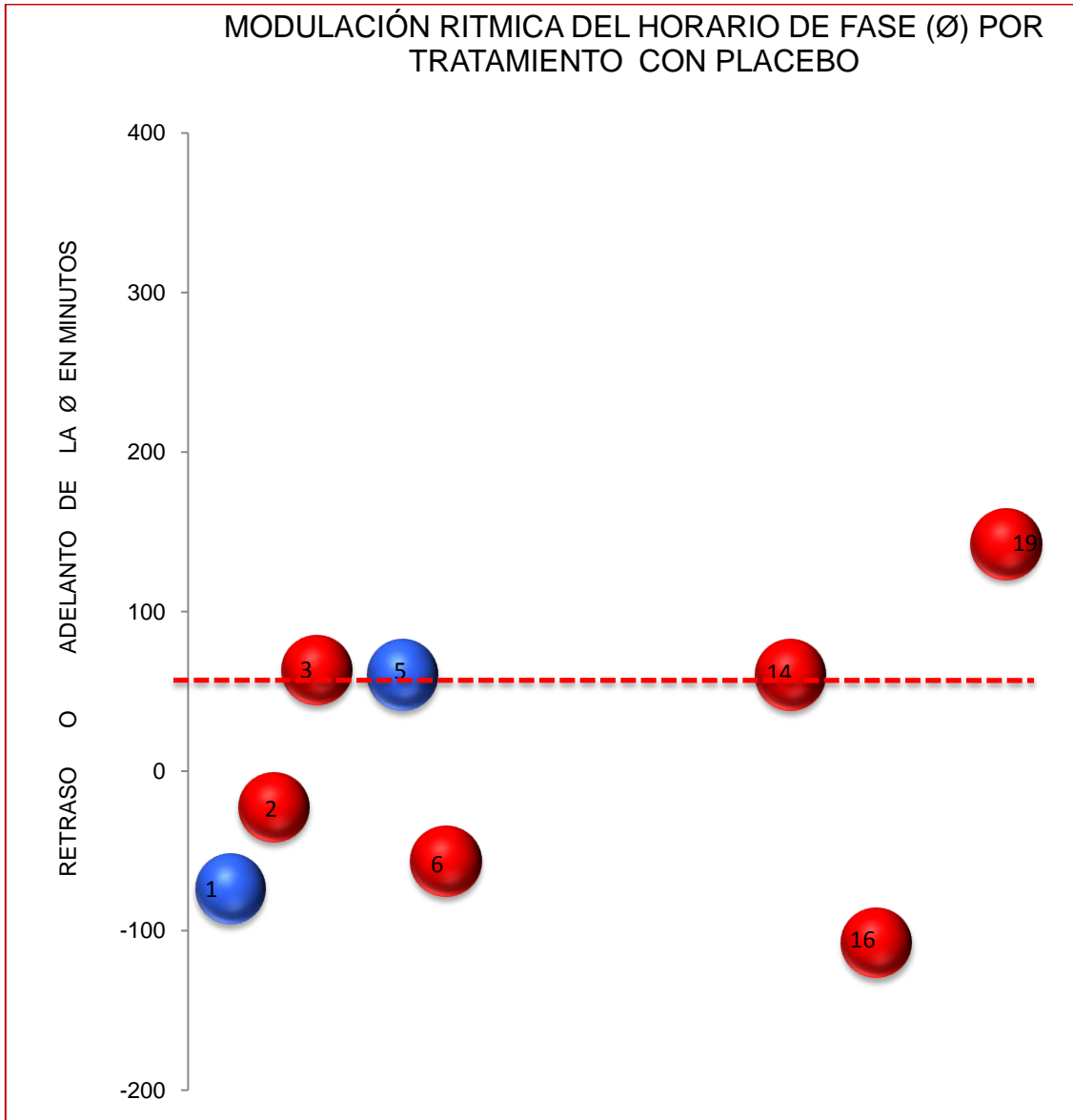


Gráfica 6. Modulación rítmica del horario de fase (Acrofase) por *Aconitum napellus* 30 cH. Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

Nota: Se excluye el paciente 17 por no haber mostrado un ritmo de 24 horas, aunque después del tratamiento se identificó un horario de su acrofase a las 13:43h. Por lo tanto no se encuentra un avance o retraso de un acrofase inicial porque no se detectó ritmicidad circadiana.

Las gráficas 6 y 7 muestran los horarios de los cambios de fases de 17 participantes ocurrientes después de haber sido sometidos a dos tratamientos: *Aconitum napellus* 30c y Placebo. Las cuatro esferas de color verde olivo [mujeres] y 5 brillante

[hombres]. Tal avance o retraso de las acrofases (ϕ s) se muestra en el eje vertical en minutos.



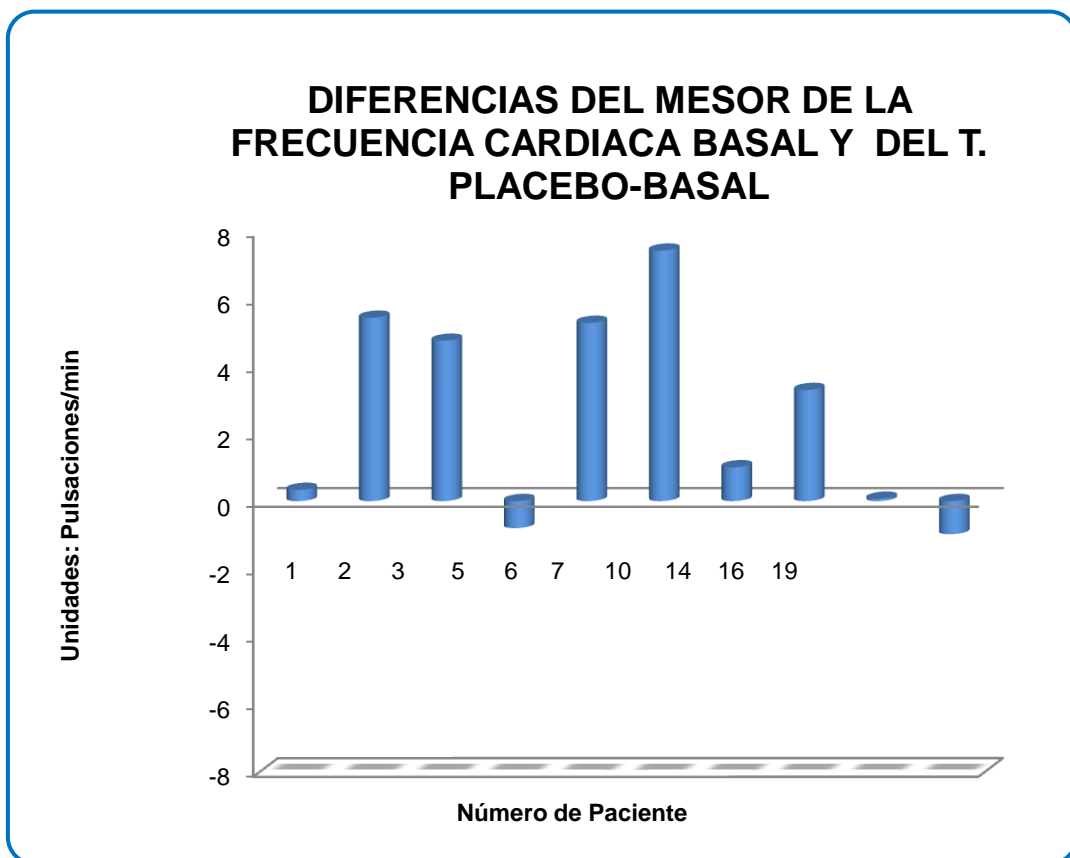
Gráfica 7. Cambios de fase del horario en minutos inducidos con el tratamiento del Placebo, (esferas de color rojo [mujeres] y azul [hombres]).

Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

El eje vertical muestra en minutos el adelanto o retraso en la aparición de los horarios de las acrofases con respecto a los horarios basales o usuales de cada uno de los participantes, el cual se muestra con el eje punteado en color rojo. Dicho cambio en la fase de horario se realizó al final del estudio.

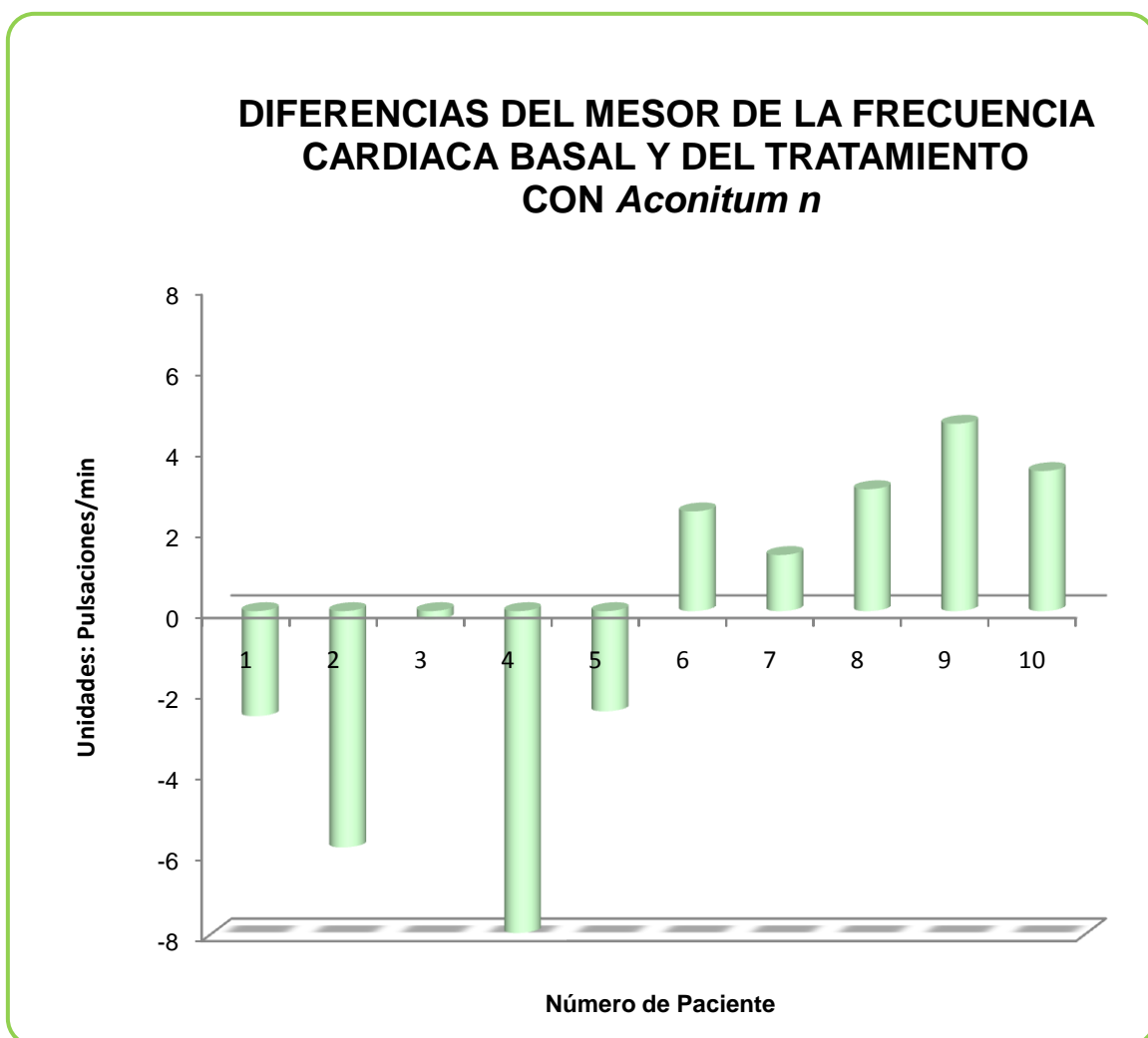
Nota: Se excluye dos participantes el 7 y 10 por no haber mostrado ritmicidad circadiana.

La gráfica 8 muestra los efectos inducidos por la administración del Placebo en el MESOR (M) de la FC donde las diferencias individuales se ilustran como barras verticales azules, donde el eje horizontal que parte de 0 equivale al M basal de la FC de cada uno de los sujetos previos al tratamiento con Placebo. Donde las barras hacia arriba demuestran incremento del M de la FC de cada uno de los participantes y las barras hacia abajo el decremento del M individual de dos de ellos: 2 y 19.



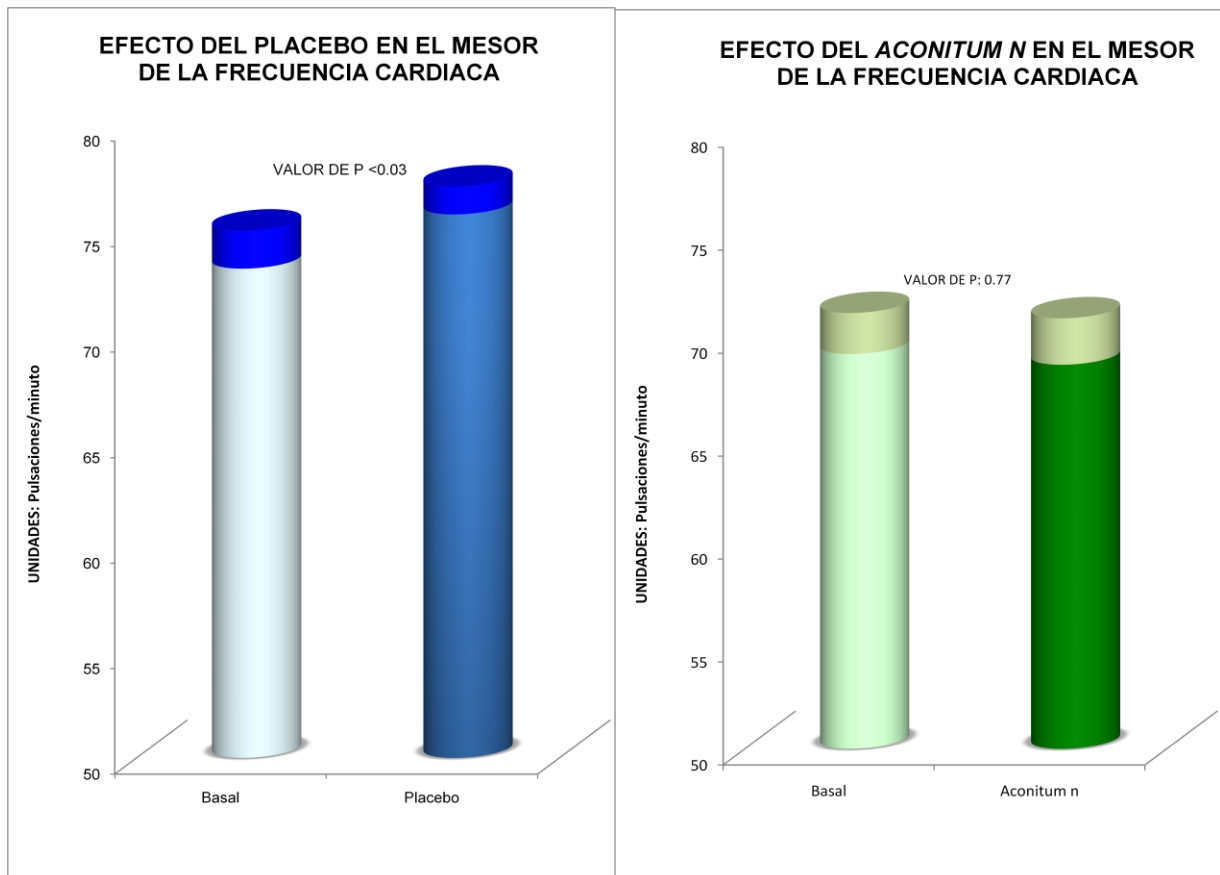
Gráfica 8. Diferencias individuales del MESOR de la FC basal y Placebo-basal. .
Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

La gráfica 9 muestra los efectos inducidos por la administración del *Aconitum n* en el MESOR (M) de la FC, donde las diferencias individuales se ilustran como barras verticales color pistache, donde el eje horizontal que parte de 0 equivale al M basal de la FC de cada uno de los sujetos previos al tratamiento con *Aconitum n*. Donde las barras hacia abajo demuestran decremento del M de la FC de cuatro de los participantes: 9, 4, 8,15 y 17 (orden de la 1ª al 5ª barra) y las otras barras hacia arriba corresponde al incremento del M de los participantes: 11, 12, 13,18 y 20 (en orden correspondiente de la 6ª al 10ª)



Gráfica 9. Diferencias individuales del MESOR de la FC con *Aconitum Napellus*.
Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

La gráfica 10 integra el efecto promedio en los MESORes de la FC antes (en barras color azul y verde claro) y después de la administración ya sea del Placebo (color azul fuerte) y/o del *Aconitum n.*, (barras verticales color verde oscuro).

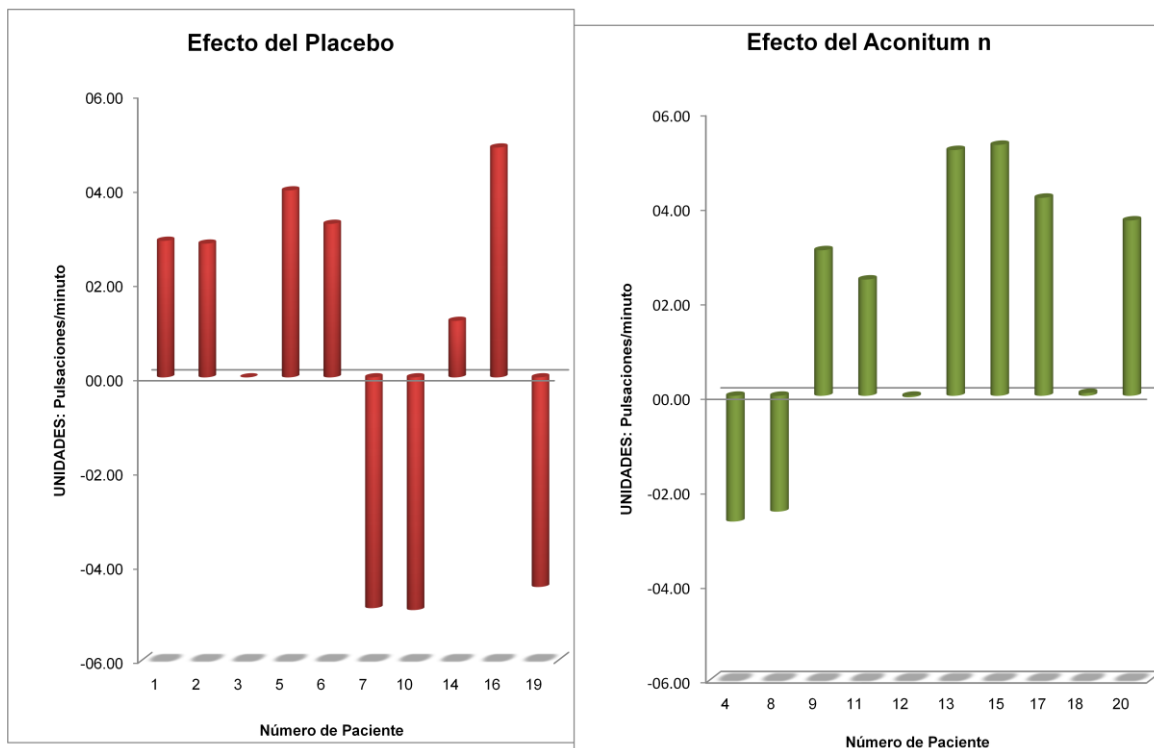


Gráfica 10. Aumento significativo del MESOR de la FC en los pacientes tratados con Placebo. En comparación con pacientes tratados con *Aconitum napellus* 30cH, en quienes se detecta aumento del M de la FC no significativo en relación al monitoreo basal. Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH-IPN.

En la parte superior de cada una de las barras se ilustran pequeños cilindros equivalentes al error estándar de cada uno de los cuatro promedios, para evidenciar la aplicación de la prueba apareada de la *T de Student*, por medio de la cual se valida la significancia estadística ($p < 0.03$) de la acción del Placebo en el promedio de los Ms de la FC, en cambio el *Aconitum napellus* careció de dicho efecto.

La gráfica 11 muestra los efectos inducidos por la administración del Placebo que incrementó la A de la FC en los sujetos 1, 2, 5, 6, 14 y 16. En el caso de la administración del Acon., incrementó la A de los sujetos, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 18 y 20.

DIFERENCIAS DE LAS AMPLITUDES DE LA FRECUENCIA CARDIACA AL FINAL DEL ESTUDIO

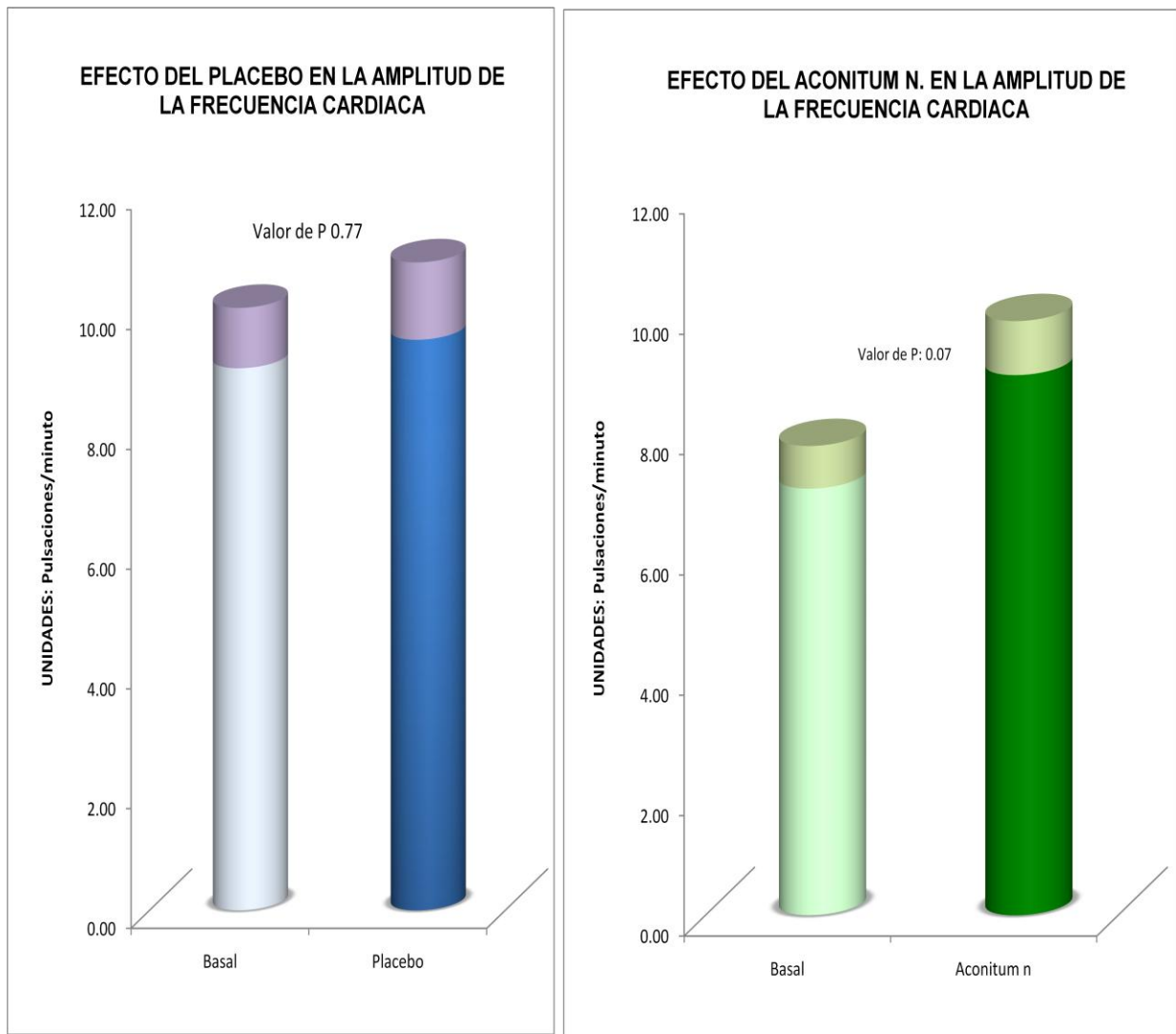


Gráfica 11. Diferencias individuales de las Amplitudes. Diferencias entre los tratamientos de Placebo y *Aconitum napellus*.

Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

Aconitum napellus (*Acon.*) en la Amplitud (A) de la Frecuencia Cardíaca (FC), por medio de diferencias individuales de barras verticales rojas (Pla.) y verde (*Acon.*) por medio del eje horizontal que parte de 0 equivale a la A basal de la FC, de cada uno de los sujetos previos al tratamiento con Pla. o de *Acon.* Donde las barras hacia arriba demuestran incremento del A de la FC de cada uno de los participantes y las barras hacia abajo el decremento del A individual.

La gráfica 12 integra el efecto promedio en las Amplitudes de la FC antes o basal (en barras color azul y verde claro) y después de la administración del Placebo (color azul fuerte) y del *Acon.*, (barras verticales color verde oscuro).

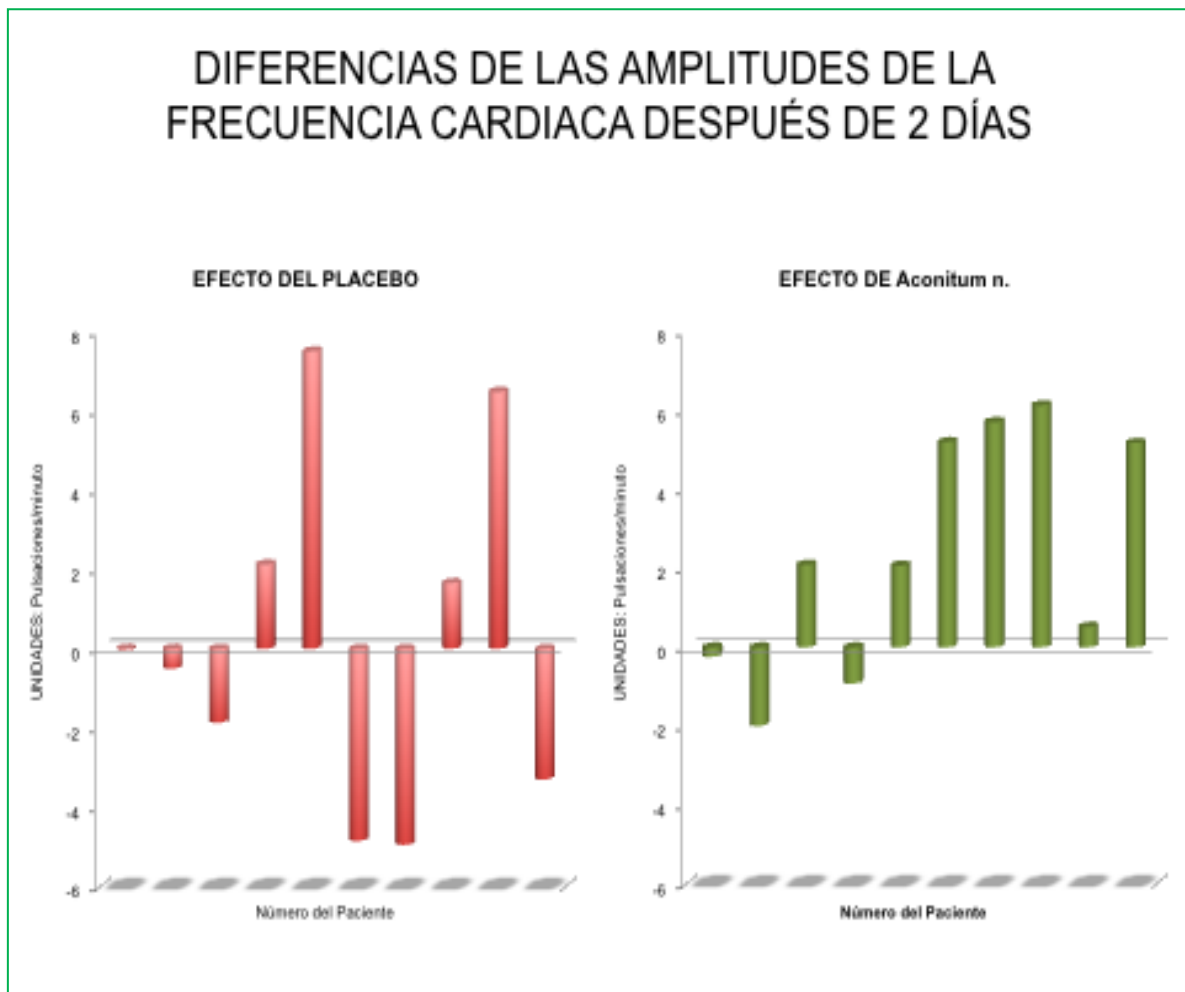


Gráfica 12. Incremento de las Amplitudes con *Aconitum napellus*. Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

En la parte superior de cada una se ilustran pequeños cilindros equivalentes al error estándar de cada uno de los cuatro promedios de la Amplitudes, para evidenciar la aplicación de la prueba apareada de la *T de Studens*, por medio de la cual se

($p = 0.07$) demuestra la acción moduladora en la A de la FC con la administración de *Acon.*, pero no es evidente dicho efecto con el Placebo ($p = 0.77$).

Aunque no es significativo se muestra una tendencia al incremento de la Amplitud ($p = 0.07$). Debido al tamaño de muestra y el valor de P puede considerarse que el *Acon.* puede modular la Amplitud de la FC y no ser tóxico.



Gráfica 13. Efecto de incremento de las Amplitudes en el caso del tratamiento con *Aconitum napellus* evaluados dos días después de haber iniciado el tratamiento. Fuente: Archivos del banco de datos del Laboratorio de Cronobiología de la Sección de posgrado e investigación de la ENMyH del IPN.

Así como en la gráfica 11 (al final del estudio), se observa a los 2 días un incremento en las Amplitudes en un número mayor de participantes tratados con *Acon.*, que con Placebo.

11. DISCUSIÓN.

El *Aconitum napellus* (Acon.) en preparación homeopática es utilizado, entre otros fines terapéuticos, para el tratamiento de síndromes cardiovasculares en particular en trastornos del ritmo de la frecuencia cardíaca (Vijnovsky, 1978). En preparación no homeopática posee acciones cardiotóxicas y neurotóxicas (Chan, 1994). Sin embargo Hahnemann utilizó éste compuesto preparado de manera homeopática para el tratamiento de síndromes febriles, como anestésico, dolor precordial y trastornos del ritmo cardíaco entre otros usos (Vijnovsky, 1978). En fechas recientes ha sido reportado que combinado con otros compuestos ha demostrado incrementar la actividad linfocitaria antitumoral *in vitro* en melanoma maligno (Guimarães y col 2009). También de forma reciente se observó que disminuye el nivel de estrés por frío y la inmunosupresión en ratones (Maquino, 2009). En el estudio en ratones se utilizaron las raíces de *Aconitum napellus* procesado.

En epidemiología se tiene bien documentado que las cardiopatías son la primera causa de morbilidad y mortalidad en los países industrializados, incluido México, son responsables del 40% de todos los fallecimientos (Robbins, 2003). En México durante 2007 fallecieron más de 87,000 personas a causa de alguna enfermedad del corazón (INEGI, 2010). En el mundo las enfermedades cardiovasculares cobran 17.5 millones de vidas al año (OMS, 2009). Uno de los parámetros más significativos de los signos vitales relacionado directamente con el estado de salud o enfermedad cardiovascular es la frecuencia cardíaca (FC) y más aún es su estructura temporal o cronoma de la frecuencia cardíaca (Gupta, 2008). Dentro de la evaluación cronométrica de la FC primero debemos determinar la existencia o no de ritmicidad circadiana.

La ritmicidad circadiana es una expresión cronobiológica de mejor pronóstico de salud cardiovascular (Sánchez, 2005). El monitoreo a largo plazo (5-7 días) del ritmo cardíaco, y el análisis de la estructura temporal de la FC puede ayudar a detectar variabilidad de la FC y ser un parámetro predictivo de riesgo de

enfermedad cardiovascular. El ideal de la medicina es la prevención, detectar con oportunidad el riesgo para reducir la mayoría de las enfermedades en particular a nivel cardiovascular, por ello es deseable tener un enfoque cronodiagnóstico cardiovascular preventivo. Al mismo tiempo se justifica realizar estudios enfocados a investigar los posibles mecanismos de acción de los remedios homeopáticos ya que en sus patogenesias, obtenidas por la experimentación pura que son investigaciones realizadas en sujetos aparentemente sanos, una de las particularidades son las modalidades horarias y estacionales, esto lo relaciona con la cronobiología. Este estudio puede contribuir al desarrollo de la cronohomeopatía, en éste marco el presente ensayo realizado en sujetos aparentemente sanos pretende contribuir en los objetivos crono –diagnóstico-preventivos y crono-terapéuticos con homeopatía.

Al parecer es la primera vez que se realiza un investigación del *Aconitum napellus* (*Acon.*) en la estructura temporal (Cronoma) de la FC en seres humanos, al menos en nuestro país. El *Aconitum napellus*, que está constituido por varios alcaloides principalmente la Aconitina (alcaloide esteroideal), que altera la permeabilidad de las membranas celulares (abre los canales de Na⁺) por su efecto a nivel de las células del hipotálamo y su acción cardiotóxica puede producir fibrilación ventricular y ser letal a dosis de 1 a 3 mg de aconitina pura (Waizel, 2006).

En el presente estudio se utilizó *Aconitum napellus* en dilución homeopática 30cH la cual se reporta como segura, con mínimos riesgos de toxicidad al ser administrada en sujetos sanos (Piltan, 2009). Se obtuvo el consentimiento bioético informado de cada uno de los participantes, se monitorizó por razones de seguridad de los sujetos y del propio estudio, de manera continua y supervisada cualquier efecto cardiotóxico por medio del monitoreo automatizado la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardiaca (FC).

Para tal efecto el Centro de Investigación Cronómica (CIC) del Laboratorio de Cronobiología Médica (CM) de la Sección de Posgrado e Investigación de la

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía (ENMyH) del IPN nos permitió utilizar los instrumentos ambulatorios de TA y FC automatizados para realizar el monitoreo continuo en una población inicial de 20 sujetos aparentemente sanos antes y después de la administración de *Aconitum napellus* 30 cH y Placebo.

Se reportan, en las diferentes figuras de manera descriptiva los promedios de los MESORes, Amplitudes y horarios de las acrofases de cada uno de los participantes. De los 40 perfiles obtenidos del monitoreo de la FC se logró identificar la ritmicidad circadiana en 37 de los perfiles (92.5%), en los tres perfiles donde se demostró la ausencia de ritmicidad circadiana se relaciona con la baja muestra de datos, en cambio en aquellos donde se identifica la ritmicidad circadiana se monitorearon densamente, esto fue factor importante en los resultados así obtenidos. Lo anterior cubre el primer objetivo específico. En las gráficas 10, 11,12 y 13 se integran los principales efectos de la administración de los tratamientos con Placebo y *Acon.* en los MESORES (Ms) como en las Amplitudes (As) de la FC, de forma respectiva.

En el primer caso (placebo) fue más consistente el incremento del MESOR de la FC al menos en el 80% de los participantes que participaron y en dos casos se demostró una disminución. En cambio con la ingesta del *Acon.* 30 cH el efecto fue dual, se incrementó o disminuyó la FC en el 50% de los participantes, como sí se tratara de dos poblaciones reactivas de manera diferente al *Acon.*. A continuación se discuten los posibles factores responsables de dicha dualidad.

Se hace notar que el principal efecto tanto inmediato evaluado a las 48 horas (ver Gráfico 13) como al final del estudio (Gráfico 12) de la administración de *Acon.*30cH se demostró una tendencia a incrementar la A de la FC, lo cual cubre el objetivo general planteado en la tesis de determinar si el *Aconitum napellus* 30cH tiene efecto sobre los parámetros rítmicos, en éste caso en la A de la FC y por ende moduló el cronoma en los participantes clínicamente sanos. Cabe señalar que tanto el remedio homeopático *Aconitum napellus* 30cH, como el placebo con alcohol homeopático fueron preparados una semana antes de su administración.

En el caso del tratamiento con Placebo el incremento del M de la FC es algo sorprendente, debemos recordar que se trató de un estudio doble ciego, aquí surge el cuestionamiento de que el placebo, por sus componentes de lactosa y alcohol homeopático al 87%, no es inerte, que proporciona una fuerza o estímulo energético que se traduce en el incremento del M del cronoma de la FC.

El Placebo produjo un efecto en la función cardíaca de los participantes quienes tomaron dicho preparado, pero el mismo efecto se demostró en cinco de los participantes con la ingesta de *Acon. 30cH* aunque debe tomarse en cuenta que sus monitoreos de FC al menos en tres de ellos (*Acon.11, 13 y 20*) fue menos denso y la participante *Acon.18* se ingresó hasta el final del estudio. En cambio los sujetos *Acon.4, 8, 9,15 y 17* fueron monitoreados por lapsos mayores, pertenecientes al grupo de estudiantes de la especialidad de Acupuntura. Se puede mencionar que la dedicación y atención de éste grupo al estudio fue mejor, pero tal circunstancia se observó en los tratados con placebo, donde fue más notorio el efecto en el incremento del MESOR de la FC, además de ser más constante y superior.

Otro factor fue que los sujetos donde se inhibe el MESOR de la FC mostraron ritmicidad circaseptana previa al tratamiento con *Acon. 30cH* y fue en el día donde se presentó la acrofase semanal cuando se detectó disminución en el MESOR de la FC; en cambio en los sujetos que mostraron la acción opuesta por la ingesta de *Acon. 30cH* no se demostró acrofase semanal ya que no se logró identificar dicha ritmicidad. Esto último nos habla desde un aspecto cronómico que dichos pacientes no estaban sincronizados con su entorno y sus actividades.

Una evaluación interesante de los resultados de los efectos tanto del Placebo como del *Acon. 30cH* sería con un enfoque homeopático miasmático de cada uno de los sujetos para interpretar la variabilidad individual y grupal de la respuesta cronobiológica. Otro enfoque de evaluación sería de tipo neurofisiológico al determinar el predominio neurovegetativo de tipo simpaticotónico o

parasimpaticotónico de cada uno de los sujetos participantes antes y después de la fase experimental, ya que la FC es un reflejo de actividad autonómica.

En el Centro de Investigación Cronobiológica del Laboratorio de Cronobiología de la ENMH del IPN se han realizado observaciones de otros compuestos homeopáticos como la Baryta carbónica (Castillo, J. R, 2005) y Veratum viride (González, M, 2007), ambas tesis, se han obtenidos similares efectos duales en la función cardíaca en sujetos sanos.

En el presente estudio realizado en sujetos sanos no se presentaron síntomas característicos patogenésicos de *Acon.*, lo cual confirma la inocuidad toxicológica de la dilución 30cH, lo cual cumple el segundo objetivo específico planteado. Con enfoque cronobiológico realizado para identificar que efectos indujo en la estructura temporal de la FC se tuvieron que monitorear por lapsos mayores de 2 días para corroborar que no se manifestaba toxicidad, porque a pesar de que la dilución 30cH es mayor al No. de Avogadro surge el cuestionamiento de cómo el *Acon.* 30cH tiende a incrementar la A (obtenida en más de 80 mediciones en 48 h) pero no en el promedio del ritmo (M). Además de que *Acon* 30cH incrementó de 2 a 8 pulsaciones de A o cambio rítmico por minuto en comparación a su amplitud basal y que en el caso del Pla inhibió dicha A en el 40% de la población estudiada (4 sujetos).

Como se hizo notar en los gráficos 10 y 12 se integró la acción moduladora del *Acon.*, de manera específica en la A de la FC, además en el Anexo A se demuestra de una forma más detallada tal modulación rítmica, en dos Figuras la 13 y 14, tanto la acción individualizada del *Acon.* y del Placebo en cada uno de los parámetros rítmicos: Acrofase(\emptyset), Amplitud (A) y MESOR (M) de la FC al compararse con los ocurridos en condiciones basales. En la Figura 13 corresponde a los efectos inducidos por el *Acon.*, en diez cronogramas con 20 perfiles circadianos de la FC. Se pueden notar dos series temporales una en color negro (condiciones basales) y otra en color rojo (*Acon.*) donde sus ejes horizontales son separados por medio de una

pantalla rosa o verde, correspondiente a un efecto de inhibición o estimulación del M de la FC y cuando no existe tal pantalla no se demostró ninguna acción.

Las figuras 13A - 13E corresponden a los cambios inducidos por *Acon.*, administrado en el horario vespertino y cuando se administró en el turno matutino se puede observar mayor incremento del M de la FC en los sujetos 18,13 y 20 (Ver Figuras 13H-13J). De forma similar en la Figura 14 del Anexo A, se demostró el incremento del M de la FC inducido, tanto en el turno vespertino como matutino, por la ingesta del placebo (Ver Figuras 14 A, B, E, F, G, I) con el decremento del M de la FC en los sujetos 1 y 16 (Ver Figuras 14D y J).

No se conoce hasta la fecha estudio clínico con enfoque cronobiológico (de más de 48 h) donde algún compuesto homeopático se haya estudiado. Ante tal dilema y considerando que nuestro estudio debe ser realizado en un área clínica donde los sujetos estudiados mantengan condiciones controladas, los hallazgos encontrados a pesar de no contar con un control de calidad clínica de excelencia de los participantes antes y después de los tratamientos, su sincronización con respecto al medio ambiente externo se validó con la ritmicidad circadiana en 17/20 de los participantes, en los tratados con *Acon.* 30cH solamente uno perdió su sincronía, aparentemente relacionada con un monitoreo deficiente, en cambio tres sujetos tratados con placebo carecieron de la ritmicidad circadiana al finalizar el estudio.

No podemos decir que las condiciones del presente estudio fueron bien controladas debido a que los participantes el 50% fueron jóvenes de 19 – 20 años de edad (estudiantes de primer semestre de la licenciatura) y el resto fueron estudiantes de la especialidad de acupuntura humana.

Otro factor en la dualidad de resultados a tomar en cuenta es el factor estacional ya que la mitad de los sujetos fueron estudiados en los meses de junio y julio pasados, luego tuvimos el período vacacional y la segunda parte del estudio se realiza a finales de septiembre y principios de octubre de éste mismo año.

Como sabemos el Acon., tiene una acción inmediata y mediata por lo que se procedió a evaluar la información para enfocarnos en el efecto de los tratamientos en las primeras 48 h, se confirmó que el *Acon* incrementa la amplitud de la FC en el 70% de los sujetos que la recibieron, tal efecto influyó en el análisis final al comparar basal vs los tratados con *Acon*. ($P= 0.77$) y aunque no es significativa, es similar al observado durante las primeras 48 horas, de ésta forma el *Aconitum napellus* demostró un efecto cronobiológico mediato.

Considero es un tema de investigación de suma importancia y trascendencia en el proceso de comprender una fase de los mecanismos de acción de los remedios homeopáticos en general y del *Aconitum napellus* 30cH en particular en sujetos sanos para luego pasar a la fase de investigación en sujetos enfermos, con los característicos patogénicos, considerar entre otros la modalidad horaria o temporal de agravación.

12. CONCLUSIONES.

1. Se observó que el principal efecto cronobiológico de *Aconitum napellus* 30cH es producir una tendencia a incrementar la Amplitud (A) de la frecuencia cardiaca (FC) en hasta 8 pulsaciones por minuto en el lapso de evaluación de 48h, tiempo relacionado con la duración de acción patogénica principal de *Aconitum napellus*.
2. La tendencia al incremento de la Amplitud de la frecuencia cardiaca potencialmente se traduce clínicamente en el fortalecimiento del cambio rítmico, es decir, el pulso tiene más fuerza y es más amplio el cambio rítmico de la FC. Lo anterior puede ser un factor de cronomodulación protector cardiovascular.
3. Se confirma la hipótesis de trabajo del presente estudio al determinar que *Aconitum napellus* 30cH tiene efecto cronomodulante en la estructura temporal

(cronoma) en sujetos aparentemente sanos determinado por la ritmicidad circadiana y septasenal.

4. En el análisis correspondiente a 6,533 mediciones de FC en los 40 perfiles circadianos de 20 sujetos, se logró identificar la ritmicidad circadiana en 37 de los perfiles (92.5%) y en 11 sujetos (55%) se presentó la ritmicidad circaseptana, lo cual cubre el segundo objetivo específico.
5. La ritmicidad circadiana y la ritmicidad circaseptana son parámetros de estabilidad cronofuncional y de respuesta a estímulos biológicamente significativos, como *Acon. 30cH* y el Placebo no inerte utilizados.
6. *Aconitum napellus 30cH* no afecta de manera significativa la sincronización de la FC, aunque en un caso (*Acon.15*) adelantó la acrofase de la FC hasta 300 min.
7. *Aconitum napellus 30cH* no afectó el MESOR (M) o promedio estadístico del ritmo, como si lo afectó el placebo ($P: < 0.03$).
8. El Placebo incrementó de manera significativa ($P: < 0.03$) el MESOR (M) de la frecuencia cardíaca, lo cual se traduce clínicamente en aumento en el número de pulsaciones por minuto de la FC.
9. Por lo anterior el Placebo elaborado con glóbulos de lactosa impregnados con alcohol homeopático al 87% produce efectos cronobiológicos cardiovasculares, no es un placebo inerte.
10. Primer estudio, aparentemente único, realizado con *Aconitum napellus 30cH* con una evaluación del cronoma de la FC en nuestro medio.
11. La dilución homeopática utilizada de *Acon. 30cH* no mostró efectos tóxicos específicamente cardiovasculares ni el cuadro patogénico de *Aconitum*

napellus, por lo cual se considera segura en la investigación clínica y cronobiomédica, lo cual cubre el segundo objetivo específico.

12. Se reportó clínicamente tendencia a estar desde más relajado a presentar somnolencia leve transitoria posterior a la ingesta de *Acon.* 30cH, así como a un sueño más profundo y reparador, lo cual se confirmó por el monitoreo automatizado continuo.

13. RECOMENDACIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS.

1. Diseño de Placebo inerte “homeopático” para usar en estudios comparativos contra medicamentos homeopáticos.
2. No se detectó ritmicidad: circadiana (24h) en 3 participantes, ni circaseptana (7días) en 9 individuos, la causa más probable por mal manejo del equipo automatizado y falta de compromiso, por ello la recomendación de tener estudios en condiciones más controladas. (selección, capacitación, seguimiento, ambientes, etc.).
3. Realizar el estudio con evaluaciones inmediatas (minutos), mediatas (24h- circadianas y a las 48 h), así como tardías circaseptana (7 días- 168h), mensuales, en diferentes estaciones del año y con un número mayor de sujetos previamente sincronizados como fue el caso del presente estudio con *Acon.*, así como estudiar otros medicamentos homeopáticos.
4. Evaluar de manera paralela y complementaria cambios en la Tensión Arterial Sistólica (TAS) y la Tensión Arterial Diastólica (TAD) en los mismos sujetos del estudio y establecer sus correspondencias con el cronoma de la FC.
5. Evaluar si *Aconitum napellus* puede afectar la hipervariabilidad de la TAS (CHAT), ya que al incrementar la A de la FC puede especularse un potencial efecto de modular el cronoma de la TA.

6. Se ha establecido una estrecha relación cardio-metabólica, por ello realizar evaluación complementaria antes y después de la fase experimental, ya que se detectaron casos con glicemias basales mayores de 100 mgs/dl y de pruebas de tolerancia a la glucosa alteradas.
7. Realizar investigación cronobiológica previa clasificación miasmática de cada uno de los sujetos participantes para poder evaluar e interpretar esa modalidad de variabilidad individual y grupal.
8. Otro enfoque de evaluación sería de tipo neurofisiológico al determinar el predominio neurovegetativo, de tipo simpaticotónico o parasimpaticotónico, de cada uno de los sujetos participantes antes y después de la fase experimental, ya que la FC así como los signos vitales, son un reflejo de salud o enfermedad del Sistema nervioso autónomo y de su interacción con otros sistemas orgánicos.
9. Para avanzar en el conocimiento de algunos de los mecanismos de acción de los medicamentos homeopáticos se recomienda realizar estudios cronobiológicos (de sus modalidades rítmicas: diarias, semanales, mensuales- plenilunio-novilunio, estacionales, etc.), así como de Biología Molecular (sobre la base de sus principios activos), por ejemplo: *Aconitum napellus* (aconitina), *Bufo Rana* (batrachotoxina), de la Familia de las colchicáceas (veratridina), el *Veratrinum* (Sabadilla), *Veratrum albus* y *Veratrum viride*. Sus toxinas tienen el común denominador de abrir los canales de sodio.
10. Reporte de relax a somnolencia leve transitoria posterior a cada toma de Acon 30cH y de sueño más profundo, esto aunado al efecto de tendencia al incremento en la A de la FC permite cuestionar si habrá un efecto cronomodulante, como el de la melatonina para el fenómeno del Jet Lag. ¿Pudiera ser el *Aconitum napellus*, un sustituto de bajo costo de dicha indolámina, entre otros, en el manejo del Jet Lag?

14. LISTA DE REFERENCIAS.

- Aguirre, B. L. (2007). Hipertensión Arterial Infradiana en Residentes de Ciudad Netzahualcóyotl. ENMyH del IPN.
- America. (1998). The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. Prog Neurobiol. Oct; 56(2):211-35.
- American Institute of Homoeopathy (1979). The Pharmacopoeia of the United States. Falls Church, Virginia. USA. American Institute of Homoeopathy.
- Aréchiga H. (1999). Los ritmos circadianos en Medicina. Editorial Searle de México. Tomo I. pp. 9 -27.
- Aréchiga, H. (2002). Gaceta medica de México. Vol. 138, No. 1. Síndromes clínicos frecuentes sin bases anatómicas. Nuevas perspectivas sobre la fibromialgia y el intestino irritable. División de estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado, UNAM, México, DF.42-48.
- Arellano, C. B., Nava, L. M. (2007). Cronoma de la Tensión Arterial y Frecuencia cardiaca en Estudiantes de Medicina de la ENMyH del IPN.
- Arellano, C.B., Nava, L. M. (2007). Cronoma de la Tensión Arterial en Estudiantes de Medicina de la ENMyH del IPN.
- Barragán, Q., Morales, S. A., Ugalde, C.A., Zurita, L. M. (2007). Variabilidad Circadiana de la Tensión Arterial en Pacientes en Diálisis Peritoneal.
- Bisset, N.G. Arrow poisons in China. Part II. *Aconitum* botany, chemistry, and pharmacology. J. Ethnopharmacol 1981; 3:247-236.
- Bravo. F.J. (2004). Efectos Crono-Auriculoacupunturales en el Cromo de la Función Cardiovascular de 3 casos.
- Castañeda, L.Z. (1989). Nueva Farmacopea Homeopática.
- Castillo, J. R., Palmero, A. B., Ramírez, S. N. (2005). Comportamiento Cronobiológico de la Tensión Arterial y Frecuencia Cardiaca ante la Administración de Baryta Carbónica. ENMyH del IPN.
- Cornélissen, G., Halberg, F., Schwartzkopff, O., Delmore, P., Katinas, G., Hunter, D., Tarquini, B., Tarquini, R., Perfetto. F., Watanabe, Y., Otsuka, K. (1999).

- Chronomes, time structures, for chronobioengineering for "a full life". *Biomed Instrum Technol.* Mar-Apr; 33(2):152-87.
- Chan, T.Y., Tomlinson, B. Tse, L.K., Chan, J.C., Chan, W.W., Critchley, J.A. (1994) Aconitine poisoning due to Chinese herbal medicines: a review. *Vet Hum Toxicol.* Oct; 36(5):452-5
- Chan TY, Tomlinson B, Tse LK, Chan JC, Chan WW, Critchley JA. Aconitine poisoning due to Chinese herbal medicines: a review. *Vet Hum Toxicol.* 1994 Oct; 36(5):452-5.
- Chan, T.Y. (2009). Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* Apr; 47(4):279-85.
- Chu NS. (2004). Legendary Hwa Tuo's surgery under general anesthesia in the second century China. *Acta Neurol Taiwan;* 13(4):211-6.).
- Clarke, H.J. (2010) A Dictionary of Practical Materia Medica. Extraído el 20 de octubre de 2010 de: <http://www.farmaciasantantonio.it/Homeoint/clarke/a/acn.htm>.2008.
- Clarke, J. (2008). *Aconitum napellus*. Diccionario de Materia Medica Práctica.
- Dampney, R.A. Coleman, M.J., Fontes, M.A., Hirooka, Y., Horiuchi, J., Li, Y.W., Polson, J.W., Potts, P.D., Tagawa, T. (2002). Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. 1: *Clin Exp Pharmacol Physiol.* Apr; 29(4):261-8.
- Duke, A.J. (2008). Phytochemical and Ethnobotanical Databases. Extraído el 29 de Noviembre de 2010 de <http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/duke/farmacy2.pl>.
- Elliott, S.P. (2002). A case of fatal poisoning with the aconite plant: quantitative analysis in biological fluid. *Sci Justice.* Apr-Jun; 42(2):111-5.
- Evans Shultes y Hofmann Alberto. *Plantas de los Dioses. Orígenes del uso de los alucinógenos.* México Ed.FCE 1982; p. 56.
- Feldkamp A, Köster B, Weber HP, (1991). Fatal poisoning caused by aconite monk's hood (*Aconitum napellus*), *Monatsschr Kinderheilkd.* Jun; 139(6):366-7.
- Fox, S.M., Naughton, J.P., Haskell, W.L. (1971). Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Annals of Clinical Research* 3: 404 –432.
- Gaibazzi N, Gelmini GP, Montesor G, Canel D, Comini T, Fracalossi C, Martinetti C, Poeta, M.L., Ziacchi, V. Long, Q.R. (2002). Tachycardia secondary to *Aconitum napellus* alkaloid ingestion1: *Ital Heart J Suppl.* Aug; 3(8):874-7.

- García, T. E. (1984). Compendio de Materia Medica Homeopática (Cuarta Edición), Propulsora de Homeopatía S. A: 25-26, 129. México, D.F.
- González, M. (2007). Efectos Rítmicos de Veratrum Vire en la Tensión Arterial en Personas Sanas".
- Gotfredsen, E. The incomplete reference-guide to Herbal medicine. Liber Herbarum II: extraído el 20 de noviembre de 2010 de: <http://www.liberherbarum.com/kilde026.htm>. 2008.
- Guimarães, F. S., Abud, A., Oliveira, S., Oliveira, C., César, B. (2009) Stimulation of lymphocyte anti-melanoma activity by co-cultured macrophages activated by complex homeopathic medication. BMC Cancer, 9:293 doi: 10.1186/1471-2407-9-293.
- Gupta, A.K., Greenway, F.L., Cornélissen, G., Pan, W., and Halberg F. (2008). Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. J of H Hypert; 22:1-7.1.
- Guyton, Hall. (2003). Manual de fisiología médica. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. Décima Edición. PP. 87-91.
- Guyton. (1997). Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Neurociencia básica. Edit. Panamericana. pp 321-334.
- Guyton. (1997). Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso. Neurociencia básica. Edit. Panamericana. pp. 375-385
- Haidvogel M, Riley DS, Heder M, Brien S, Jong M, Fischer M, et al. (2007) Homeopathic and conventional treatment for acute respiratory and ear complaints: a comparative study on outcome in the primary care setting. BMC Complement Alter Med, 7:7.
- Halberg, F., Bobb J.R.R., Visscher M.B.(1950). Absolute numbers of circulating eosinophil blood cells in dogs starved for three days Fed. Proc. 9: 54.
- Halberg, F., Cornélissen G, Katinas G, Appenzeller O, Otsuka K, Sothorn RB, Tarquini R, Perfetto F, Maggioni C, Wilson D, Schröder W, Schwartzkopff O, Kessler T, Wang Z, Burioka N, Watanabe Y, Bakken E. System times and time horizons for biospheric near-matches of primarily non-photoc environmental cycles. Biomed & Pharmacother 2002; 56 (Suppl. 2): 266s-272s.
- Halberg, F., Cornélissen, G., Katinas, G., Otsuka, K., Bakken, E.E., Czaplicki. (2006) Chronobiology's progress: Part II, chronomics for an immediately applicable biomedicine. J Applied Biomedicine; 4:73-86.

- Halberg, F., Cornélissen, G, Katinas, G.S, Watanabe. Y., Otsuka, K., Maggioni, C., Perfetto, F., Tarquini, R., Schwartzkopff, O., Bakken, E.E. Feedsidewards.(2000) intermodulation (strictly) among time structures, chronomes, in and around us, and cosmo-vasculo-neuroimmunity. *Ann NY Acad Sci*; 917: 348-376.
- Halberg, F., Bakken E., Cornélissen G., Halberg, J., Halberg E., Jinyi W Sánchez-de la Peña S., Delmore P., and Tarquini B.(1990). Chronobiologic Blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron, *Blood Pressure Measurements*, p.p. 297-326,
- Halberg, F., Bakken E., Cornélissen G., Halberg, J., Halberg E., Jinyi W Sánchez-de la Peña S., Delmore P., and Tarquini B. (1990). Chronobiologic Blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron, *Blood Pressure Measurements*, pag 297-326,.
- Harrison (2003). *Manual de Medicina. Enfermedades cardiovasculares. Arritmias*. Ed. McGraw-Hill-Interamericana.15ª Edición; pp. 556- 557.
- INEGI. (2010). Datos nacionales de enfermedades cardiovasculares. Extraído el 7 de noviembre de 2010 de www.inegi.org.mx
- Ishida, N., Kaneko, M., & Allada, R. (2005) Biological clocks. Ishida Group of Clock Gene, National Institute of Bioscience and Human Technology, Agency of Industrial Science and Technology, Ministry of International Trade and Industry, 1-1 Higashi, Tsukuba Science City, Ibaraki 305 Japan; Department of Biology, Brandeis University, Waltham, MA 02454; and Howard Hughes Medical Institute, National Science Foundation Center for Biological Timing.
- Liu, Y., Zhang, S, Liang, M., Liu, Q., Liu, L. (2008). Effects of aconitine on [Ca²⁺] oscillation in cultured myocytes of neonatal rats.1: *J Huazhong Univ Sci Technology Med Sci*. Oct; 28(5):499-503. Epub 2008 Oct 10.
- Luna, Á. (1987). *Mil Plantas Medicinales*. Enciclopedia Médica Naturista Editores mexicanos unidos. Tomo I, pp. 19-22.
- Imazio, M. (2000). Malignant Ventricular Arrhythmias due to *Aconitum napellus* Seeds. (*Circulation*. 2000; 102:2907.). © American Heart Association, Inc.
- Magallanes, F. (2007). *Cronoma de la Frecuencia Cardiaca en Pacientes Pre y Geriátricos*.
- Mejean, L., Bicakova, R. A., Kolopp, M., Villaume, C., Levi, F., Debry, G., Reinberg, A., Drouin, P. (1988). Circadian and ultradian rhythms in blood glucose and plasma insulin of healthy adults. *Chronobiol Int.*; 5(3):227-36.

- Moritz, F., Compagnon, P., Kaliszczak, I.G., Kaliszczak, Y., Caliskan, V., Girault, C. (2005). Severe acute poisoning with homemade *Aconitum napellus* capsules: toxicokinetic and clinical data. *Clin Toxicol (Phila)*; 43(7):873-6.
- OMS (2009) Enfermedades cardiovasculares. Recuperado el 5 de agosto de 2009 de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
- Organización Mundial de la Salud (2009). El día mundial del corazón. Documento revisado el 5 de agosto de 2009 de http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_heart_day/es/index.html
- Otsuka K, Cornelissen G, Shinagawa M, Halberg, F. Weekly variation of time domain measures of heart rate variability and geomagnetics in Asian Chronome Ecological study of Heart Rate Variability (ACEHRV). *Therapeutic Research* 20: 1999; 388-395.
- Pelcastre, V. I. (2007). Estudio del captopril original vs similar en el cronoma de la tensión arterial” Tesis ENMH-IPN.
- Phatak, S.R. *Materia medica de medicina homeopática.*
- Refinetti, R (2003). *Journal of circadian Rhythms: 21-century publishing for 21st-century science.* Circadian Rhythms Laboratory, University of South Carolina, Walterboro, USA, *Journal of Circadian Rhythms*, 1:1.
- Robbins, S. (2003). *Manual de patología estructural y funcional.* Editorial McGraw-Hill-Interamericana.. Sexta edición. Pp 305-335. Roberts. *Aconitum napellus.* *Materia médica homeopática.* pp 11-12.
- Sánchez, C, Perez, C., Santillan, F. (2005). Efectos rítmicos del *Aconitum napellus* en la temperatura rectal de ratones Balb/c, ENMyH del IPN
- Sánchez de la Peña, S. (2011). Rhythmic Modulation of Female Mice Rectal Temperature Induced by *Aconitum napellus*. *Pharmacognosis Magazine.*
- Sánchez de la Peña, S. (1993). The feedsideward of neuroendocrine immune networks *Chronobiologia- Vol XX, (1&2) 1-52.*
- Sánchez de la Peña, S., Palazuelos, L.C., Revilla, M., Méndez, D.J., Islas, A.S. (1996) *Conceptos básicos de Cronomedicina.* *Rev. Medica del IMSS.* 1996, 34:257-261
- Sánchez V, Martínez, A., & López, I.M. (2003). La prueba de esfuerzo en el paciente con cardiopatía isquémica. *Enfermería Clínica* 13 (3): 180-187.

- Sánchez de la Peña, S, Cornelissen, G, Gonzalez, V.R., Halberg, F.(2005). Action prompted by premetabolic syndrome in latin Americans in north America. III Intl Conference "Civilization Diseases in the Spirit of V.I. Vernadsky" Oct 10-12, 2005. pp 421-422.
- Sánchez de la Peña, S, Gonzalez, R.C, (2004). Cornelissen G, Halberg, F. Blood Pressure (BP), Heart Rate (HR) and Non-Insulin- Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) Chronobiology. Int J Cardiol; 97(Suppl 2): S14.
- Scheiber, O.M., Rosenthal, C. Itzchaki, M. (2003). Homeopathic treatment in emergency medicine: a case series. Homeopathy; 92(1):44-7.
- Schroyens F. Synthesis extracciones. Programa RADAR de Homeopatía.
- Skaltsa, H., Philianos, S., Papaphilippou, G. (1997). The Aconitine described by Nicander and today. Rev Hist Pharm (Paris); 45(316): 405-10.
- Steinsbekk A, Lewith G, Bentzen N. (2007). An exploratory study of the contextual effect of homeopathic care. A randomised controlled trial of homeopathic care vs. self-prescribed homeopathic medicine in the prevention of upper respiratory tract infections in children. Prev Med; 45(4):274-9; discussion 280-1.
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society 1996.
- Timothy Field Allen. A Primer of Materia Medical for practitioners of Homeopathy by Presented by Medi-T. Medi-T 2002.
- Turabekova MA, Rasulev BF, Levkovich MG, Aconitum and Delphinium sp. Alkaloids as antagonist modulators of voltage-gated Na⁺ channels. AM1/DFT electronic structure investigations and QSAR studies. Comput Biol Chem. 2008 Apr; 32(2):88-101. Epub 2007 Oct 24.
- Ungar, F., Halberg, F. Circadian rhythm in vitro response of mouse adrenal to adrenocorticotropic hormone - Science 1962, 137: 1058-1060
- Werner, U. 2005. Sodium Channel inactivation. Physiol Rev. 85:1271-1301.
- Vijnovsky, B. *Aconitum napellus*. Materia médica homeopática. 1978.
- Waizel, B. (2006) Las plantas medicinales y las ciencias. Una visión multidisciplinaria. p.421. ENMyH del IPN.
- Waizel, B. (2006). Las plantas medicinales y las ciencias. Una visión multidisciplinaria. p.276.ENMyH del IPN.

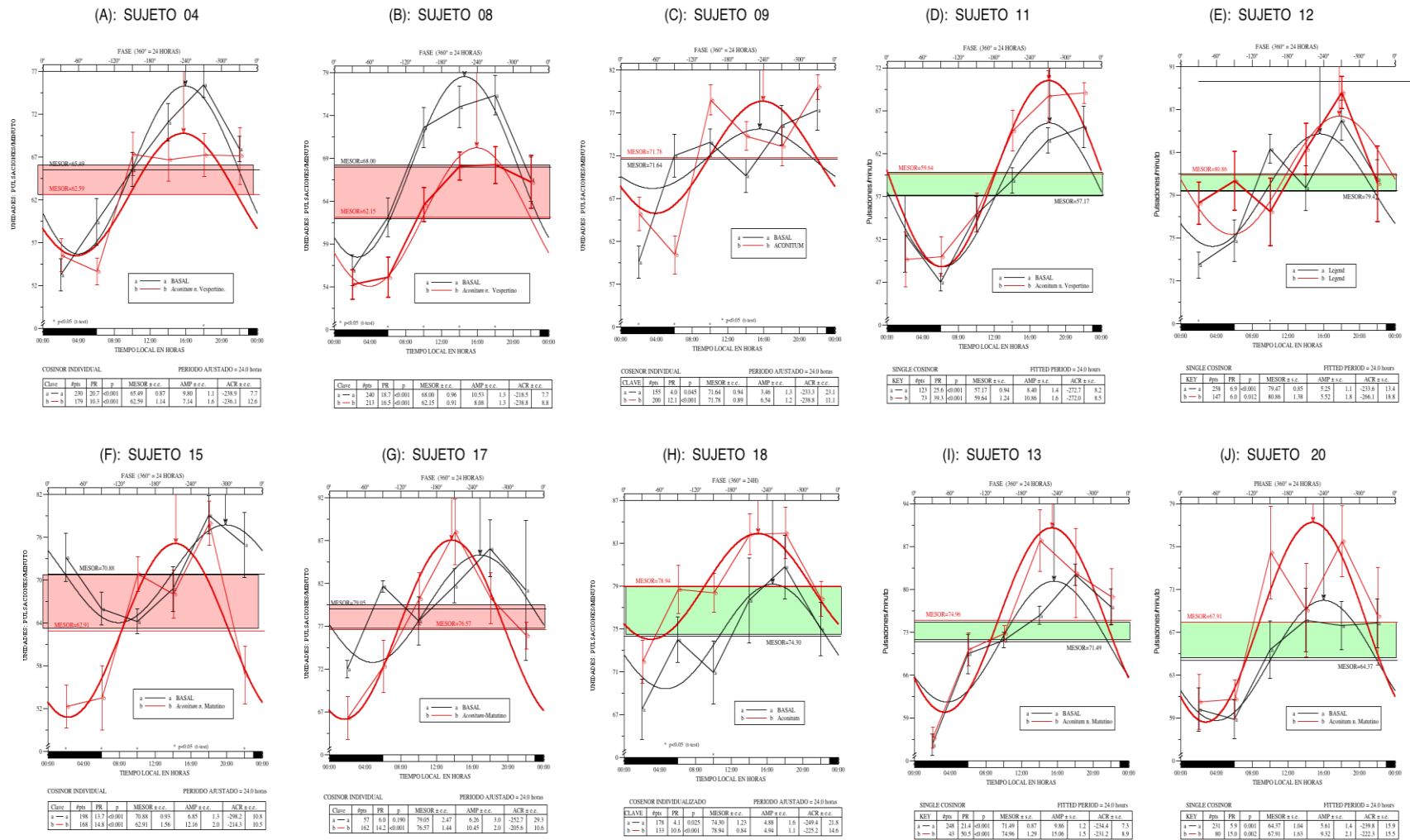
Wu, M., Qiao, Y., Wang, Z. (2206). Toxicological mechanisms of Aconitum alkaloids. Pharmazie. Sep; 61(9):735-41.

Wikipedia (2011). Aconitum napellus. Extraído el 21 de enero de 2011 de: http://es.wikipedia.org/wiki/Aconitum_napellus

Xiao, K., Wang, L., Liu, Y., Peng, C., Yan, G., Zhang, J., Zhuo, Y. & Li H. (2007). Study of aconitine toxicity in rat embryos in vitro. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. Jun; 80(3):208-12.

ANEXOS

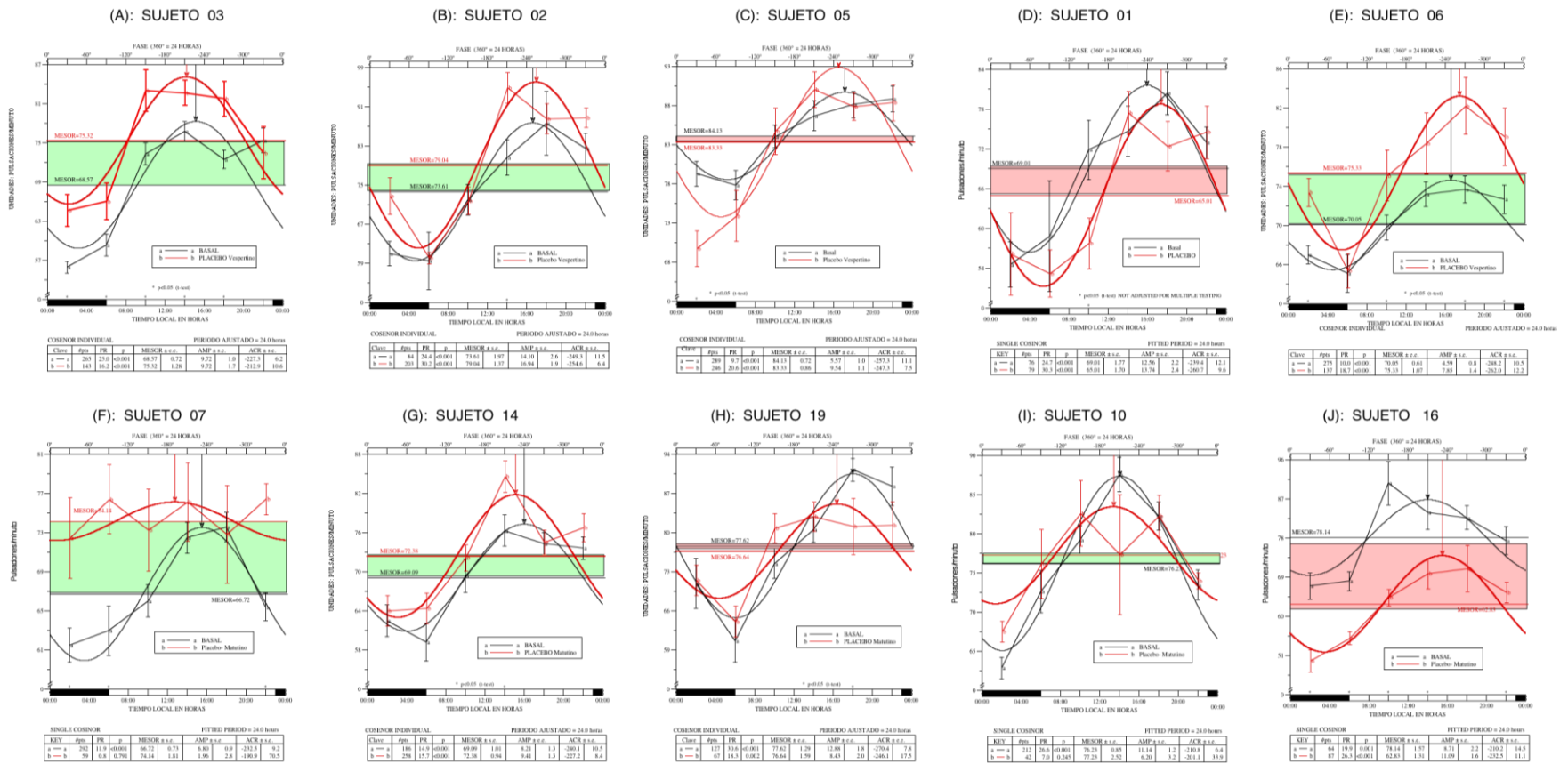
Se observan en las figuras 13 y 14, las acciones individualizadas del *Acon.* y del Placebo en cada uno de los parámetros rítmicos: MESOR (M), Amplitud (A) y Acrofase(ϕ) de la FC al compararse con los observados en condiciones basales, en sí con líneas negras. La figura 13 muestra los efectos inducidos por el *Acon.*, en diez participantes en cada uno de los cronogramas, en donde se observan 20 perfiles circadianos de la FC. Se pueden notar dos series temporales una en color negro (condiciones basales) y otra en color rojo (*Acon.*) donde sus ejes horizontales, correspondientes a los Ms son delimitados por medio de una pantalla rosa o verde, a un efecto de inhibición o estimulación del M de la FC, de forma correspondiente y cuando no existe tal pantalla no se demostró acción del tratamiento utilizado. Así de figuras 13A - 13E corresponde a los cambios inducidos por *Acon.*, administrado en el horario vespertino. Y cuando se administró en el turno matutino se puede observar mayor incremento del M de la FC en los los sujetos 18,13 y 20 (Ver figuras 13H-13J).



EN LA FIGURA 23 MUESTRA EFECTOS DE LA ACCION DE LA ADMINISTRACION DE ACONITUM N.30CH EN EL CRONOMA DE LA FRECUENCIA CARDIACA DE 10 SUJETOS SANOS QUIENES SE MONITOREARON SU FRECUENCIA CARDIACA POR LAPSO MAYORES A 48 HORAS. ESTOS EFECTOS SE VALIDAN POR MEDIO DE LOS MINIMOS CUADRADOS DEL METODO DEL COSINOR INDIVIDUALIZADO CON JUN AJUSTE DE 24 HORAS (H). LOS TRATAMIENTOS SE REALIZARON EN UN TURNO VESPERTINO (TV) Y TURNO MATUTINO (M). LOS SUJETOS 4.8.9.11 Y 12 RECIBIERON EL ACÓN EN EL TV Y LOS SUJETOS 15,17,18,13 Y 20 EN EL M. LAS PANTALLAS ROSAS REPRESENTAN EL EFECTO INHIBITORIO DEL ACÓN Y LAS VERDES EL INCREMENTO DEL MESOR DE LA FC.

Figura. 13 Diferencias crónicas de la frecuencia cardíaca (pulsos/minutos de sujetos normales tratados con *aconitum* 30cH en dos turnos: vespertino (23A-23E) y matutino (23F-23J).

La Figura 14 muestra el incremento del M de la FC inducido, tanto en el turno vespertino como matutino, por la ingesta del placebo (Ver figuras 14 A, B, E, F, G, I) con el decremento del M de la FC en los sujetos 1 y 16 (Ver figuras 14D y J). Esto se resalta con las pantallas en color verde por incremento y rosa con el decremento del M de la FC.



EN LA FIGURA 24 MUESTRA EFECTOS DE LA ACCION DE LA ADMINISTRACION DE PLACEBO EN EL CRONOMA DE LA FRECUENCIA CARDIACA DE 10 SUJETOS SANOS QUIENES SE MONITOREARON SU FRECUENCIA CARDIACA POR LAPSO MAYORES A 48 HORAS. ESTOS EFECTOS SE VALIDAN POR MEDIO DE LOS MINIMOS CUADRADOS DEL METODO DEL COSENOR INDIVIDUALIZADO CON JUN AJUSTE DE 24 HORAS (H). LOS TRATAMIENTOS SE REALIZARON EN UN TURNO VESPERTINO (TV) Y TURNO MATUTINO (M); LOS SUJETOS 07, 14, 19 Y 16 RECIBIERON EL ACON EN EL TV Y LOS SUJETOS 03, 05, 01 Y 06 EN EL TM. LAS PANTALLAS EN COLOR VERDE Y ROSA REPRESENTAN EL EFECTO INHIBITORIO DEL ACON Y LAS VERDES EL INCREMENTO DEL MESOR DE LA FC.

Figura. 14 Diferencias cronómicas de la frecuencia cardíaca (pulsos/minutos de sujetos normales tratados con placebo en dos turnos: vespertino (24A-24E) y matutino (24F-24J).