

**TRABAJO DE FIN DE MASTER:
MÁSTER EN INVESTIGACIÓN MÉDICA CLÍNICA Y
EXPERIMENTAL**



**INFLUENCIA DEL TABAQUISMO EN EL RITMO
CIRCADIANO DE PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST
(IAMCEST): DATOS DEL REGISTRO ARIAM**

AUTOR:

Michel Butrón Calderón

DIRECTOR:

Dr. Juan Carlos García Rubira

TUTOR:

Dr. Miguel Gili Miner

CENTRO:

Universidad de Sevilla, Facultad de Medicina

AÑO:

2013

INDICE

1. Introducción.....	3
2.- Antecedentes	4
3.- Hipótesis y Objetivos.....	6
4.- Metodología	7
5.- Resultados	10
7.- Discusión.....	22
6.- Conclusiones	24
8.- Bibliografía.....	25

1.- INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en todo el mundo según el último reporte de causas de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con datos del año 2000 al 2011. En ese último año, las enfermedades cardiovasculares fueron responsables de la muerte de casi 17 millones de personas, aproximadamente 3 de cada 10 muertes. **(1)**

Su estudio ha permitido el descubrimiento de nuevas técnicas diagnósticas, la instauración de nuevos tratamientos de eficacia demostrada, así como la identificación de variables que influyen el pronóstico a fin de identificar a pacientes de mayor riesgo frente a otros con un riesgo menor, y de esa forma brindar un tratamiento más individualizado. Asimismo, el estudio de los factores de riesgo ha permitido la aplicación de programas preventivos a través de medidas legislativas, educativas y asistenciales que han producido una notable disminución de la incidencia y de la mortalidad por estas enfermedades en los países desarrollados. Pese a ello, se estima que las enfermedades cardiovasculares continuarán encontrándose a la cabeza de la lista de mortalidad en un futuro próximo debido al aumento de la esperanza de vida y a la aún poca consecución de los objetivos en el control de los factores de riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria en muchos países. **(26)** En otros países, como España, la mortalidad por cáncer ha superado desde hace varios años a la mortalidad por enfermedades cardiovasculares debido al descenso de la mortalidad por accidentes vasculares cerebrales y por cardiopatía isquémica.

La Cardiopatía Isquémica con sus múltiples formas de presentación, dentro del espectro de la enfermedad cardiovascular, es por sí sola la primera causa de muerte a nivel mundial. Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica fue responsable de 7 millones de muertes en el 2011, representando el 12.8% del total **(1)**. Los Síndromes coronarios agudos (SCA), que engloban a la angina inestable y al infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST son probablemente la forma de presentación más catastrófica de la misma debido a la elevada tasa de complicaciones, morbilidad, mortalidad precoz y tardía, e impacto en la calidad de vida del paciente así como debido al impacto psicológico en el paciente y sus familiares. Particularmente el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), el cual se refiere al infarto de miocardio producido por la oclusión aguda completa y persistente de una arteria coronaria epicárdica que conlleva en la gran mayoría de los casos a una necrosis transmural del músculo cardíaco, tiene un elevado riesgo de mortalidad prehospitalaria e intrahospitalaria, con una mortalidad del 12% a los 6 meses, e incluso más elevada en pacientes de mayor riesgo **(2)**.

De forma interesante, se ha descrito que los eventos cardiovasculares presentan un ritmo circadiano, dentro de los cuales los síndromes coronarios agudos –incluyendo el IAMCEST- no son una excepción. Este ritmo circadiano se refiere a un aumento de la incidencia en la presentación durante las horas de la mañana **(3-13)**. Se han planteado múltiples hipótesis para explicar esta variación en la presentación de los eventos cardiovasculares dentro de las cuales se encuentran patrones cíclicos de la frecuencia

cardiaca, la dispersión del intervalo QT, variaciones en la hemostasia, agregación plaquetaria, niveles de lipoproteínas, niveles hormonales y el tono simpático, particularmente al despertar (6, 13).

El tabaquismo continúa siendo uno de los factores de riesgo cardiovascular más difíciles de controlar por la fuerte dependencia que produce siendo una de las causas fundamentales de mortalidad en todo el mundo, por la influencia que tiene no solo sobre las enfermedades cardiovasculares, sino también sobre el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y otras. Se estima que el tabaco es responsable de la muerte de 1 de cada 10 personas a nivel mundial, pues muchas veces el tabaco está detrás de la causa de muerte (1). Si bien se conoce que el tabaco ejerce efectos sobre la agregación plaquetaria y otros parámetros fisiológicos, no se conoce a ciencia cierta si el hábito tabáquico influye en el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST.

El presente trabajo tiene como objetivo describir el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST en nuestro medio y estudiar si el hábito tabáquico influye en el mismo en relación al momento de presentación, definido por la hora de inicio de los síntomas.

La razón por la que se decidió estudiar este tema es porque en primer lugar, no existen estudios similares en nuestro medio; en segundo lugar, por el interés en ampliar el conocimiento científico entre la relación del tabaquismo – uno de los factores de riesgo cardiovasculares más importantes – y los síndromes coronarios agudos, como el IAMCEST, y en tercer lugar, determinar si el momento de presentación constituye un factor pronóstico en la población general y si esto podría ser un dato de utilidad en la evaluación clínica diaria de los pacientes con IAMCEST.

El presente trabajo se organiza en capítulos enumerados siguiendo un orden, describiendo los antecedentes, la metodología, los resultados, la discusión, las conclusiones y la bibliografía.

2.- ANTECEDENTES

El ritmo circadiano se refiere a oscilaciones diarias, de aproximadamente 24 horas en parámetros fisiológicos y en el comportamiento de los seres vivos, como la ingesta de alimento, la presión arterial y el metabolismo. Se cree que estos ritmos ofrecen una ventaja adaptativa al permitir a los organismos anticiparse a cambios en el medio ambiente y regular su fisiología acorde a ello (11). El centro principal del reloj biológico de los mamíferos se encuentra en el núcleo supraquiasmático, el cual constituye el marcapasos principal que organiza los patrones rítmicos; aunque recientemente se ha descrito que la mayoría de las células y tejidos del organismo también contienen relojes circadianos autónomos.

Sustrato fisiopatológico

Está bien reconocido que aspectos de la fisiología cardiovascular y las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular presentan variaciones diurnas. Se ha observado que esta variabilidad circadiana se corresponde con aumentos en la agregabilidad plaquetaria, los niveles de cortisol, catecolaminas, angiotensina II, la demanda de oxígeno del miocardio y la actividad coagulante, mientras que se corresponde con un descenso de la actividad fibrinolítica (6).

En 2004 Tanaka y colaboradores estudiaron 174 casos de pacientes con infarto agudo de miocardio con estudio mediante IVUS (Ecografía endovascular) previo al intervencionismo, clasificando a los pacientes en pacientes con o sin ruptura de placa aterosclerótica. Encontraron que en el subgrupo de pacientes con ruptura de placa (47% del total), existía una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el momento de presentación definido por la hora de inicio de los síntomas siendo más frecuente en el intervalo entre las 06:00 y las 12:00 horas, mientras que los pacientes sin ruptura de placa presentaban un nadir nocturno entre las 24:00 y las 06:00 horas, concluyendo que la variación circadiana del infarto agudo de miocardio era resultado de un incremento matutino en la incidencia de la ruptura de la placa aterosclerótica. (3)

Sin embargo, al parecer no sólo influirían factores endógenos en la determinación de la mayor presentación durante las horas de la mañana. Se ha planteado que desencadenantes externos como el aumento en la actividad física, el estrés emocional, la ingesta de alimento, la exposición al frío o calor, el consumo de café o alcohol jueguen un rol en favorecer la presentación matutina. (9)

Kolettis y colaboradores (10) realizaron un estudio en 2008 en 215 pacientes con infarto agudo de miocardio según el hábito de realizar siestas vespertinas, encontrando que en los pacientes que realizaban siestas la comida principal era el almuerzo y tenían una presentación más precoz del segundo pico circadiano (a las 14:00 horas), mientras que el grupo que no solía realizar siesta, tenía como comida principal la cena y solían tener un segundo pico más tardío (entre las 18:00 y 20:99 horas) concluyendo que la ingesta de la comida principal seguida o no de un periodo de inactividad física, con o sin siesta, era un posible desencadenante del infarto agudo de miocardio.

Es decir, en el ritmo circadiano de los eventos cardiovasculares ocurriría una interacción dinámica entre factores endógenos, factores exógenos y una vulnerabilidad individual.

Ritmo circadiano e infarto agudo de miocardio

LaBounty y colaboradores (5) publicaron en 2006 un estudio de cohortes retrospectivo realizado desde 1989 a 2004, analizando 1946 casos de pacientes ingresados por síndrome coronario agudo encontrando que existían menos ingresos por SCA en las noches (entre las 18:00 horas y 06:00 horas) de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y en los fines de semana ($p < 0,001$), aunque los SCA ingresados durante esos periodos del día o de la semana, tenían una mayor probabilidad de corresponder a infartos agudos de miocardio, particularmente IAMCEST.

En el año 2007, Leiza y colaboradores (7) publicaron un estudio para determinar la existencia de un ritmo circadiano en la presentación del infarto agudo de miocardio incluyendo 41244 pacientes con infarto agudo de miocardio del registro español ARIAM (Análisis del Retraso Agudo de Miocardio), tanto en la población general como por subgrupos, encontrando un ritmo circadiano en su presentación de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) con un pico de presentación a las 10:10 horas.

En el año 2011, Suárez-Barrientos y colaboradores (12) realizaron un estudio unicéntrico retrospectivo en 811 pacientes con IAMCEST ingresados entre 2003 y 2009 para estimar la relación en el el ritmo circadiano y el tamaño del infarto, determinando mediante el pico más elevado de biomarcadores de daño miocárdico. Encontraron una variación circadiana en el tamaño del infarto de acuerdo al momento del día, en base al pico de las concentraciones de Creatinfosfoquinasa (CPK) y Troponina I ($p=0,015$ y $p=0,012$, respectivamente). Las curvas de CPK y Troponina I describieron patrones similares a través del tiempo, con un máximo global entre las 06:00 y las 12:00 horas, con un mínimo local entre las 12:00 y las 18:00 horas. El tamaño del infarto fue mayor en los pacientes con IAMCEST con un inicio de los síntomas durante el periodo de transición oscuridad-luz (06:00 y 12:00 horas) con un incremento en el pico de concentraciones de CPK y Troponina T de 18.3% ($p=0,031$) y 24.6% ($p=0,033$), respectivamente, comparados con el inicio del IAMCEST en el periodo entre las 18:00 y las 24:00 horas.

En 2010, en Estados Unidos, Holmes y col. realizaron un estudio para valorar el ritmo circadiano en relación al momento de inicio de los síntomas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo con Elevación del segmento ST (SCACEST) en 2143 que se presentaron a 1 de 3 sistemas de salud de tercer nivel (Mayo Clinic, Prairie Cardiovascular Consultants y el Central Minnesota Heart Center) encontrando que existía una asociación estadísticamente significativa entre la hora de inicio de los síntomas y el ritmo circadiano con el mayor porcentaje de pacientes (39%) presentando un inicio de los síntomas entre las 08:00 horas y las 15:00 horas. Asimismo la hora de inicio de los síntomas se asoció a retraso prehospitalario y a retraso del tratamiento de reperfusión, siendo este retraso mayor entre los pacientes que se presentaban entre las 24:00 horas y las 06:00 horas. Sin embargo, luego de realizar un análisis multivariado no encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la mortalidad intrahospitalaria en relación a los patrones circadianos según la hora de inicio de los síntomas. (13)

4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

A) HIPÓTESIS:

Es posible que el tabaquismo influya en el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST en relación al momento de presentación, definido por la hora de inicio de los síntomas debido a que el tabaco tiene efectos sobre variables fisiológicas como la agregabilidad plaquetaria, que se ha descrito como probable factor asociado al ritmo circadiano observado en los eventos cardiovasculares.

B) OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

- Determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa en el momento de presentación, definido por la hora de inicio de los síntomas, de los pacientes con IAMCEST del Registro ARIAM en relación al hábito tabáquico.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer el ritmo circadiano de presentación de los pacientes con IAMCEST del Registro ARIAM.
- Determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre el ritmo circadiano y la mortalidad de los pacientes con IAMCEST del registro ARIAM.

5.- METODOLOGÍA

5.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO: REGISTRO ARIAM-ANDALUCÍA

El Registro ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto de Miocardio) consiste en un estudio multicéntrico español, de tipo observacional de cohortes prospectivo que incluye a todos los pacientes con el diagnóstico de síndrome coronario agudo ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos / Unidades de Cuidados Coronarios (UCI/UCC) de 129 hospitales de España.

Se analizó la base de datos ARIAM-Andalucía que incluye a 40 hospitales de Andalucía desde 2001 a 2012. Se seleccionó a todos los pacientes con diagnóstico de IAMCEST ingresados en las UCI/UCC en quienes se conociera la hora de inicio de síntomas y el hábito tabáquico.

5.2.- DEFINICIONES

En el Registro ARIAM el SCACEST fue definido de acuerdo a las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, como dolor torácico agudo con elevación persistente (>20 minutos) del segmento ST medido en el punto J en 2 derivaciones contiguas \geq de 0,25 mV en varones de menos de 40 años de edad, \geq 0,2 mV en varones de más de 40 años o \geq de 0,15 mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 o \geq 0,1 mV en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de rama).

El hábito tabáquico estaba definido de la siguiente forma: a) Exfumador: pacientes con antecedente de fumar cualquiera de las modalidades posibles de tabaco, como pipa o cigarrillos, que llevaran al menos 3 meses sin fumar, b) No fumadores: Aquellos que jamás han fumado tabaco y c) Fumadores: el resto de los pacientes. La cantidad de tabaco fumado no fue cuantificada.

Las variables de resultado estudiadas fueron el inicio de los síntomas, definido por la hora de inicio de los síntomas referida por el paciente que motivó la demanda de asistencia médica, y la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa, definida como la muerte ocurrida durante el ingreso hospitalario desde el ingreso del paciente en la UCI / UCC, ocurriese el éxitus en la UCI / UCC o en Planta Médica.

Como en estudios previos de cronobiología se dividió el día de 24 horas en 4 grupos o intervalos horarios: Grupo 1 (00:00 – 05:59 h.), Grupo 2 (06:00 – 11:59 h.), Grupo 3 (12:00 – 17:59 h.) y Grupo 4 (18:00 – 23:59 h.). La distribución de la hora de inicio de los síntomas y la mortalidad intrahospitalaria se modelaron como una función del ritmo circadiano usando un reloj de 24 horas como una variable continua, que se dividió en 24 intervalos de 1 hora cada uno.

5.3.- ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para las variables cuantitativas como la edad, mediante pruebas de tendencia central y medidas de dispersión, mediante la prueba de la t de Student (y su equivalente no paramétrico) y el test de ANOVA de 1 vía (y su equivalente no paramétrico) para variables independientes para la comparación de medias entre los grupos o intervalos establecidos. Asimismo, se realizó un análisis descriptivo para las variables cualitativas mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas, empleando la prueba de Chi² para la comparación entre dichas frecuencias entre los grupos o intervalos.

Igualmente se realizó un análisis univariante entre la variable tabaquismo y la hora de inicio de los síntomas. Finalmente se realizó un análisis multivariante con todas las variables que presentaban diferencias estadísticamente significativas o eran clínicamente relevantes. En el análisis multivariante se determinaron las odds ratios brutas y las ajustadas a cada variable independiente, y sus intervalos de confianza se midieron con un 95% de margen. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística lineal. En él se evaluó la existencia de variables de confusión y la posible interacción entre las distintas y variables independientes.

Los variables cuantitativas son presentadas como medias (desviación típica). Las variables cualitativas se expresan como números absolutos y porcentajes. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 20.0 versión en español.

Las variables cuantitativas son presentadas como medias (desviación típica). Las variables cualitativas se expresan como números absolutos y porcentajes. Se consideró un valor de $p=0,05$ como estadísticamente significativo.

Para la realización del estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 20.0 versión en español.

6.- RESULTADOS:

De la población total de pacientes con Síndrome Coronario Agudo del registro ARIAM-Andalucía, 25633 pacientes tenían diagnóstico de Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en los cuales se conocía el hábito tabáquico y la hora de inicio de los síntomas, siendo éste el total de la población de estudio.

Con respecto a las características basales de la población de estudio, 19493 (76%) eran varones; tenían una edad media de $63,41 \pm 12,92$ años y una mediana de $65,00 \pm 12,91$ años. De todos los pacientes, 7359 (29,4%) eran diabéticos, 12249 eran hipertensos (49,0%), 9294 (37,2%) tenían dislipemia, 2643 (10,6%) eran obesos, 3392 (13,8%) tenían antecedente haber tenido un infarto de miocardio previo y 1252 (5,1%) tenían antecedente de haber presentado un ictus. De la población total, 9921 (39,7%) pacientes eran fumadores. Dichos hallazgos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1.- Características basales de la población total.

Características basales	n=25633 (%)
Edad, años	$63,41 \pm 12,92$
Sexo (masculino)	19493 (76,0)
Diabetes	7359 (29,4)
Hipertensión arterial	12249 (49,0)
Dislipemia	9294 (37,2)
Obesidad	2643 (10,6)
IAM previo	3392 (13,8)
Ictus previo	1252 (5,1)
Arteriopatía periférica	1014 (4,1)
Tabaquismo activo	9921 (39,7)
Killip>2 en la presentación	5317 (21,1%)

Posteriormente, se procedió a analizar la distribución de los pacientes con IAMCEST en relación al momento de presentación definido por la hora de inicio de los síntomas. Como se describió previamente, la distribución de la hora de inicio de los síntomas se realizó agrupando la variable continua de tiempo –definida mediante la hora de presentación como una variable continua en horas y minutos- en 4 grupos o intervalos de seis horas cada uno (Grupo 1, 2, 3 y 4) en primer lugar, y posteriormente se realizó el

mismo análisis agrupando la variable inicio de los síntomas en intervalos de una hora, determinando un total de 24 intervalos que representaban un reloj de 24 horas.

Al clasificar a los pacientes en los grupos o intervalos horarios previamente descritos se encontró que el Grupo 1 (00:00 – 05:59 h.) tenía un total de 5059 (19,7%) pacientes, el Grupo 2 (06:00 – 11:59 h.) tenía un total de 7951 (31,0%) de pacientes, el Grupo 3 (12:00 – 17:59 h.), un total de 6982 pacientes (27,2%) y el Grupo 4 (18:00 – 23:59 h.), un total de 5651 (22,0%) pacientes. Ver Tabla 2 y Figura 1.

TABLA 2.- Distribución de los pacientes en relación a los grupos o intervalos horarios

Grupos o Intervalos	Nro. (%)
Grupo 1 (00:00 – 05:59 h.)	5049 (19.7%)
Grupo 2 (06:00 – 11:59 h.)	7951 (31,0%)
Grupo 3 (12:00 – 17:59 h.)	6982 (27,2%)
Grupo 4 (18:00 – 23:59 h.)	5651 (22,0%)
Total	25633 (100%)

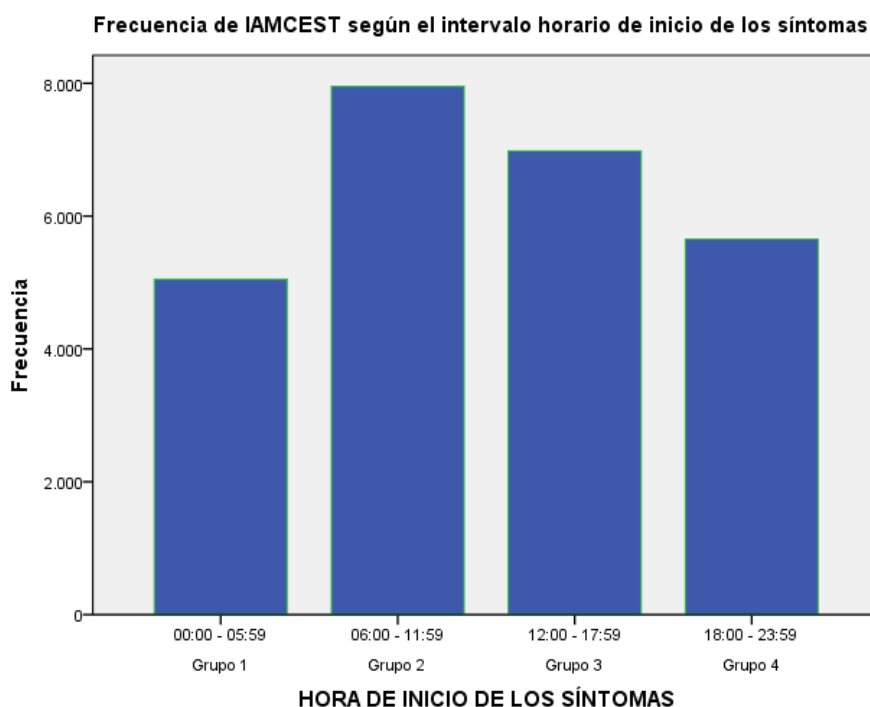


FIGURA 1.- Frecuencia de IAMCEST según Grupos o Intervalos horarios.

Se encontró que existía una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el momento de presentación, hallándose que existía una mayor frecuencia de presentación de los pacientes con IAMCEST en el Grupo 2 (06:00 – 11:59 h.), particularmente entre las 08:00 y 12:00 horas, con 6170 (24,1%) pacientes presentando un inicio de los síntomas dentro de ese subgrupo. La hora más frecuente de presentación era entre las 10:00 y las 10:59 horas con 1743 pacientes (6,8% del total).

En la Figura 2 se muestra la distribución de los pacientes en relación a la hora de inicio de los síntomas con la variable tiempo agrupada en 24 intervalos; en otras palabras se describe el ritmo circadiano de presentación de los pacientes con IAMCEST del Registro ARIAM-Andalucía.

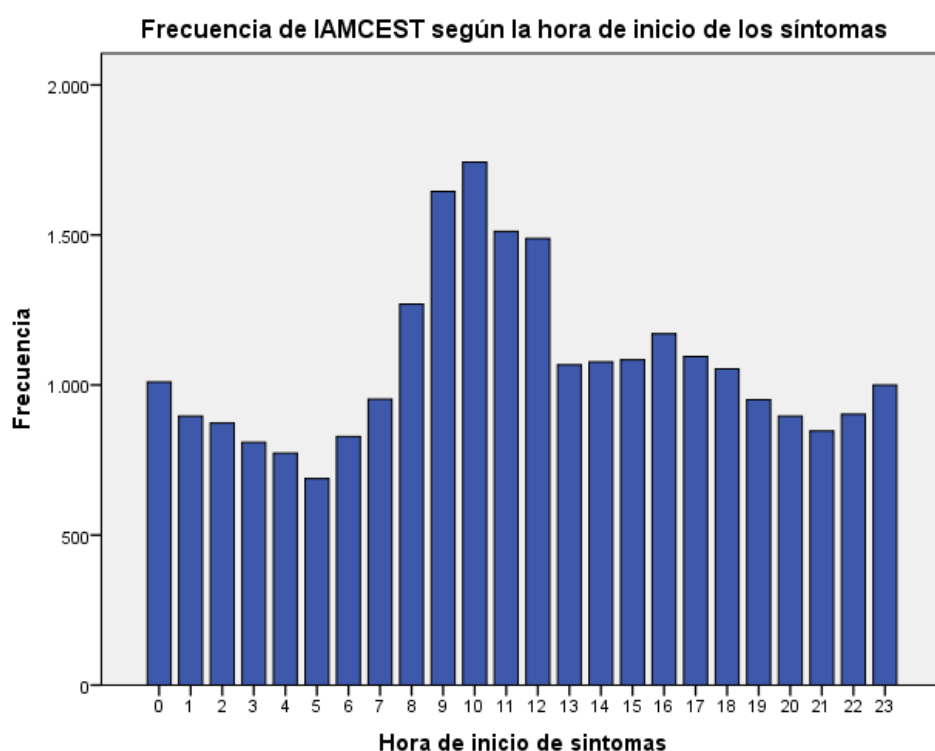


FIGURA 2.- Distribución de los pacientes con IAMCEST en relación al inicio de los síntomas. (Ritmo circadiano de presentación).

Asimismo se describen las características basales de los pacientes en función del Grupo o Intervalo horario de presentación entre los cuatro grupos previamente descritos. Se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos en las variables de edad media, sexo, la prevalencia de diabetes, dislipidemia, obesidad, IAM previo, arteriopatía periférica y tabaquismo activo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a la prevalencia de hipertensión y el antecedente de ictus previo.

En comparación con los otros grupos, en el Grupo 1 existía un mayor porcentaje de pacientes diabéticos (30.4%), obesos (11.3%), con IAM previo (14.8%), con arteriopatía periférica (4.5%) y con hábito tabáquico positivo (40.8%). Los pacientes del grupo 2 tenían una edad mayor (64.13 ± 13.07 años), tener menores porcentajes de dislipemia (34.9%) y obesidad (9.4%) en comparación con los otros grupos, así como menos fumadores (35.3%).

El Grupo 3 presentaba una mayor proporción de pacientes varones (78.1%) así como un considerable porcentaje de pacientes fumadores (39.9%). El Grupo 4 presentaba el mayor porcentaje de pacientes dislipémicos (38.0%) así como un porcentaje similar de pacientes fumadores que el grupo 3 (40.1%).

Tabla 3.- Características basales de los pacientes en función de los Grupos

Variables	Población total (n=25633)	Grupo 1 (n=5049)	Grupo 2 (n=7951)	Grupo 3 (n=6982)	Grupo 4 (n=5651)	P
Edad media (años)	63.41 \pm 12.92	62.97 \pm 13.01	64.13 \pm 13.07	63.13 \pm 12.68	63.14 \pm 12.88	< 0.001
Sexo masculino	19493 (76.0%)	3782 (74.9%)	5994 (75.4%)	5455 (78.1%)	4262 (75.4%)	< 0.001
Diabetes	7359 (29.4%)	1535 (30.4%)	2290 (28.8%)	1853 (26.5%)	1681 (29.7%)	< 0.001
Hipertensión arterial	12249 (49.0%)	2461 (48.7%)	3801 (47.8%)	3273 (46.9%)	2714 (48.0%)	0.316
Dislipemia	9294 (37.2%)	1861 (36.9)	2776 (34.9%)	2509 (35.9%)	2148 (38.0%)	0.003
Obesidad	2643 (10.6%)	573 (11.3%)	750 (9.4%)	691 (9.9%)	629 (11.1%)	0.001
IAM previo	3392 (13.8%)	748 (14.8%)	1009 (12.7%)	855 (12.2%)	780 (13.8%)	<0.001
Ictus previo	1252 (5.1%)	229 (4.5%)	397 (5.0%)	325 (4.7%)	301 (5.3%)	0.190
Arteriopatía periférica	1014 (4.1%)	225 (4.5%)	275 (3.5%)	269 (3.9%)	245 (4.3%)	0.015
Tabaquismo activo	9921 (39.7%)	2060 (40.8%)	2810 (35.3%)	2787 (39.9%)	2264 (40.1%)	<0.001

Debido a que el mayor porcentaje de pacientes con IAMCEST se presentaban entre las 06:00 y las 11:59 horas (Grupo 2), se procedió a analizar si alguna de las características basales de dicho grupo difería en comparación a la del conjunto del resto de Grupos o intervalos. Cuando se realizó el análisis se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo masculino (75.4% vs. 76.3%, $p=0.09$), la prevalencia de diabetes (28.8% vs. 28.7%, $p=0.82$), hipertensión arterial (47.8% vs. 47.8%, $p=0.96$), arteriopatía periférica (3.5% vs. 4.2%, $p=0.06$), IAM previo (12.7 vs. 13.5%, $p=0.08$), ictus previo (5.0 vs. 4.8%, $p=0.58$), killip >2 en la presentación inicial (20.5% vs. 21.4%, $p=0.10$), sin embargo existía un menor porcentaje de dislipemia (34.9% vs. 36.9%, $p=0.003$), eran menos obesos (9.4% vs. 10.7%, $p=0.002$) y eran menos fumadores (35.3% vs. 40.2%, $p<0.001$).

En todos los grupos o intervalos horarios existía un claro predominio del sexo masculino sobre el sexo femenino, lo mismo que ocurría en la población total de estudio. Sin embargo el Grupo 3 (18:00 – 24:00 h.) tenía una mayor proporción de pacientes varones en comparación con los demás grupos con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$). Se decidió representar la distribución de las frecuencias y porcentajes de presentación de los pacientes con IAMCEST en función del sexo. Dicho gráficos se muestra a continuación

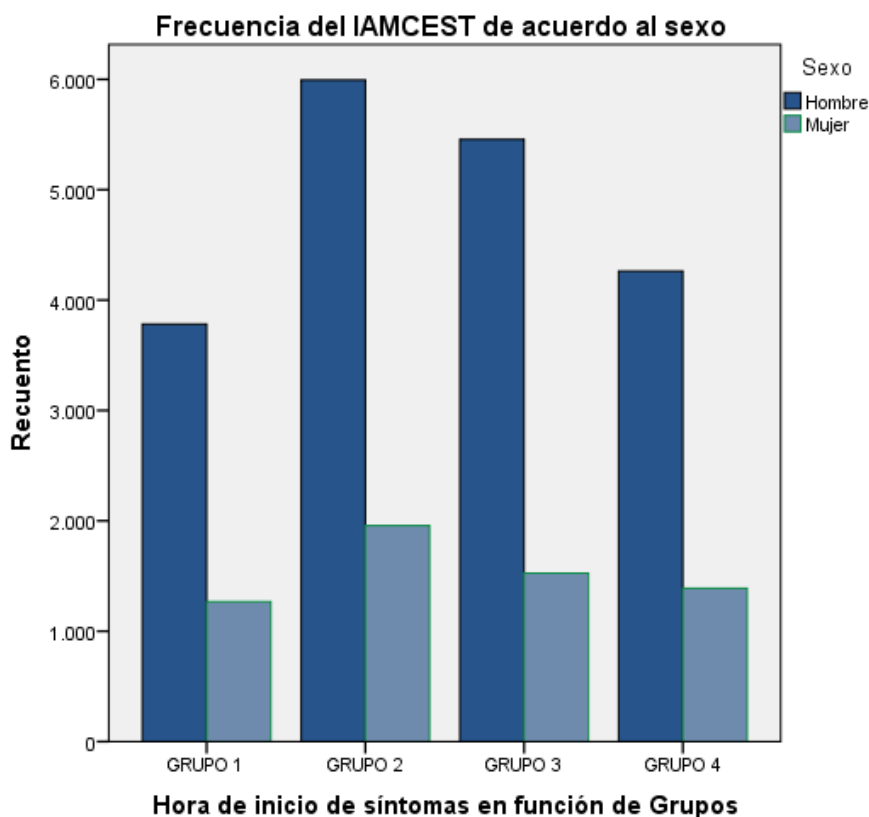


FIGURA 3.- Frecuencia del IAMCEST en relación a la hora de inicio de los síntomas en función del sexo.

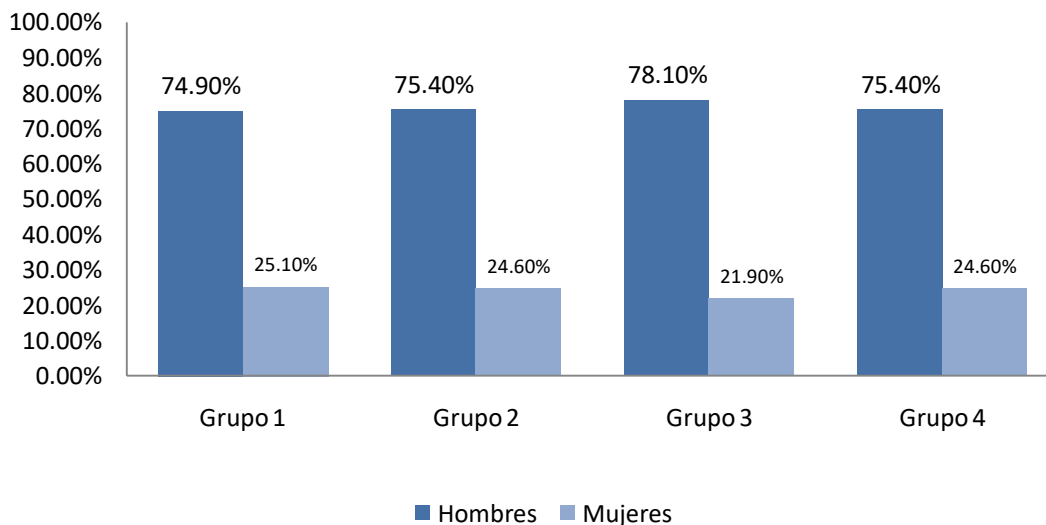


FIGURA 4.- Porcentajes del IAMCEST en relación a la hora de inicio de los síntomas en función del sexo.

Como se describió previamente del total de la población, el 39.7% de los pacientes con IAMCEST del Registro ARIAM-Andalucía eran fumadores. Cuando se estudió la distribución en términos de frecuencias absolutas y relativas se encontró que habían 2060 (41.8%) pacientes en el Grupo 1, 2810 (36.3%) pacientes en el Grupo 2, 2787 (41.0%) pacientes en el Grupo 3 y 2264 (41.0%) pacientes en el Grupo 4. Es decir, existía una menor proporción de pacientes fumadores en el grupo de pacientes que se presentaban entre las 06:00 y las 11:59 horas con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

A continuación se muestran las gráficas de distribución de frecuencias y porcentajes de presentación del IAMCEST en los pacientes fumadores, de acuerdo a los 4 grupos o intervalos horarios, así como de acuerdo a la hora de inicio de los síntomas en 24 intervalos de 1 hora cada uno.

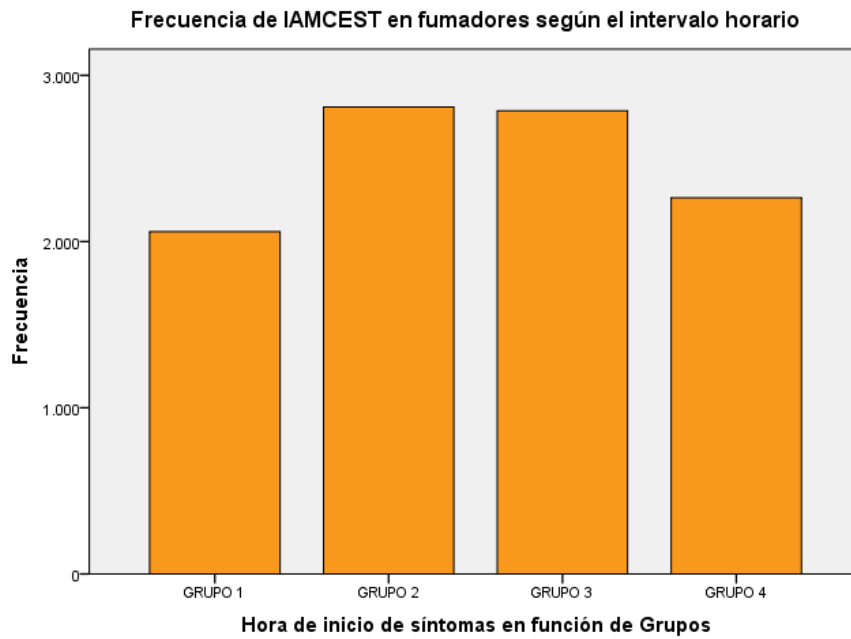


Figura 5.- Frecuencia de pacientes fumadores con IAMCEST según grupos o intervalos horarios.

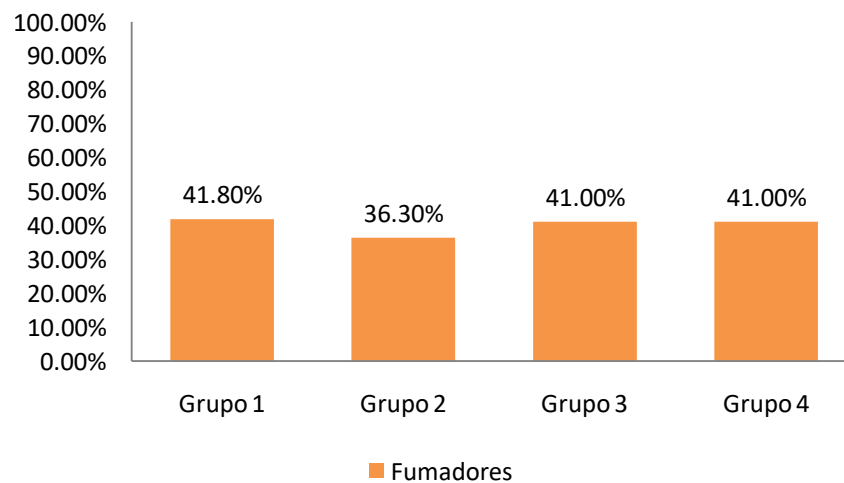


Figura 6.- Proporción de pacientes fumadores con IAMCEST según grupos o intervalos horarios.

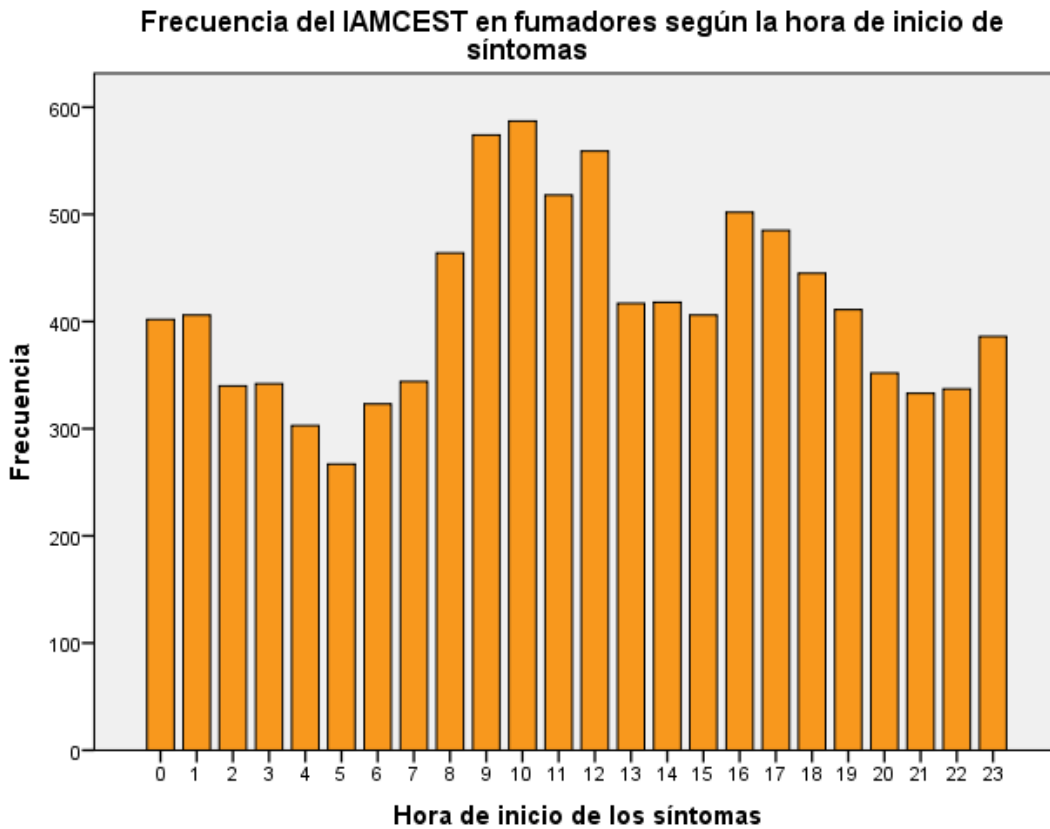


FIGURA 6.- Distribución de los pacientes fumadores con IAMCEST en relación a la hora de inicio de los síntomas.

Al comparar la distribución de los pacientes con IAMCEST en los diferentes grupos o intervalos horarios entre pacientes fumadores y no fumadores, observándose un ritmo circadiano diferente en los fumadores con una atenuación del pico de presentación matutino. Ver gráficos a continuación.

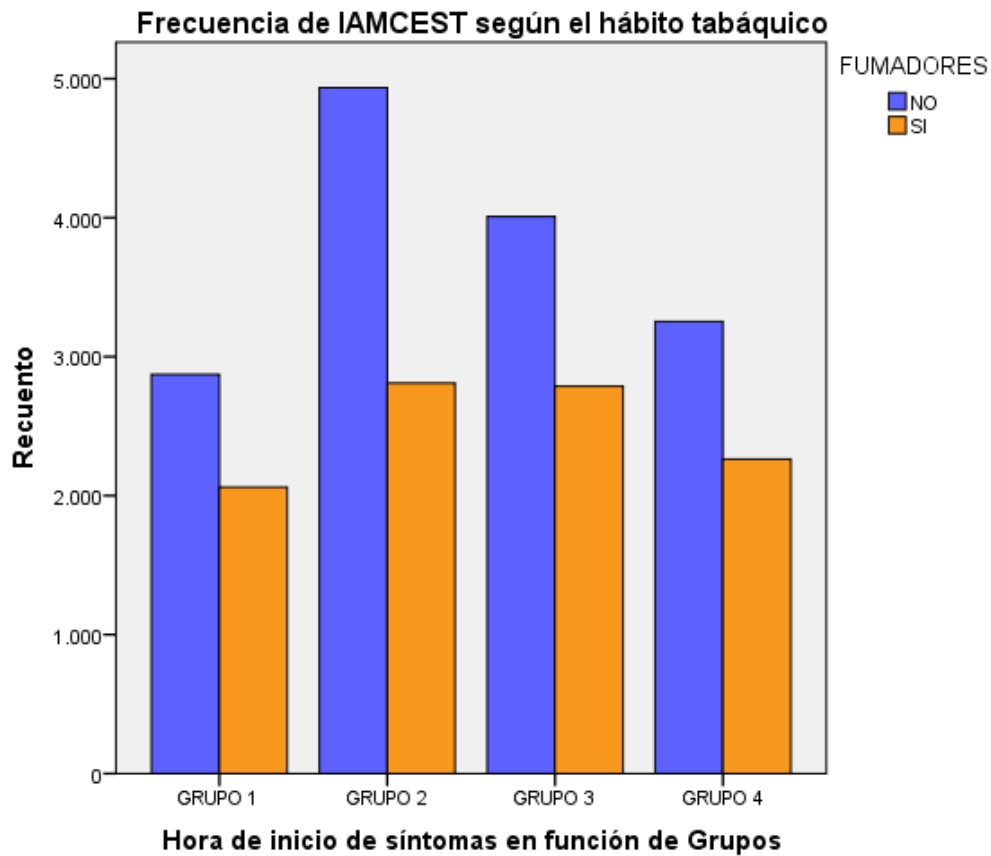


FIGURA 7.- Frecuencia de IAMCEST entre los diferentes grupos o intervalos horarios de acuerdo al hábito tabáquico.

Igualmente se compara la distribución de los pacientes con IAMCEST según su hábito tabáquico en los 24 intervalos horarios correspondientes al ciclo de 24 horas, observándose una diferencia importante en la presentación de los pacientes fumadores de no fumadores sobretodo en el periodo de la mañana.

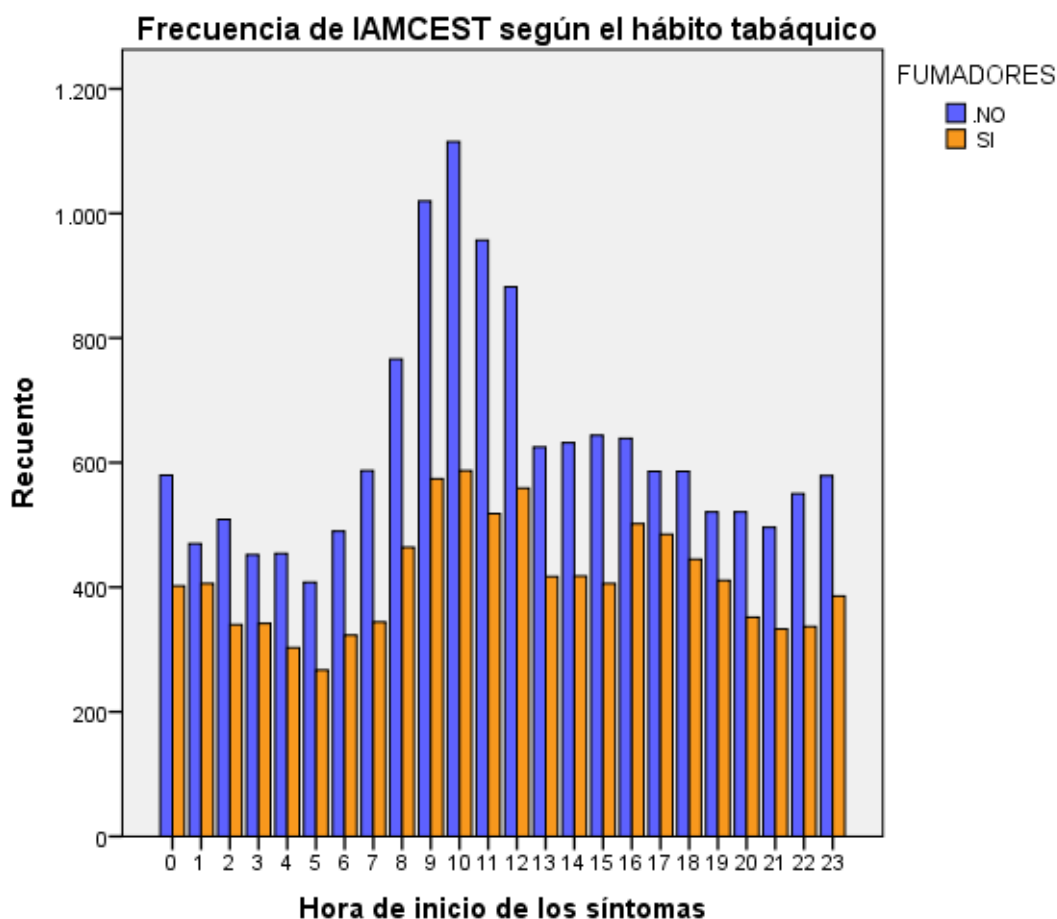


FIGURA 8.- Frecuencia de IAMCEST según el hábito tabáquico en relación a la hora de inicio de los síntomas.

Asimismo se estudió la relación entre el momento de presentación y la mortalidad intrahospitalaria, tanto aquella ocurrida dentro de las Unidades de Cuidados Coronarios / Unidades de Cuidados Intensivos (UCC/UCI) como la mortalidad intrahospitalaria global incluyendo a los pacientes ingresados en UCC/UCI o en Planta de Cardiología. Del total de la población se produjeron 1683 muertes intrahospitalarias globales (6.6% del total), dentro de las cuales ocurrieron 1478 muertes (5.8% del total) en UCC/UCI.

A continuación se muestra la distribución de las muertes en UCC/UCI en los pacientes con IAMCEST de acuerdo a la hora de inicio de los síntomas.

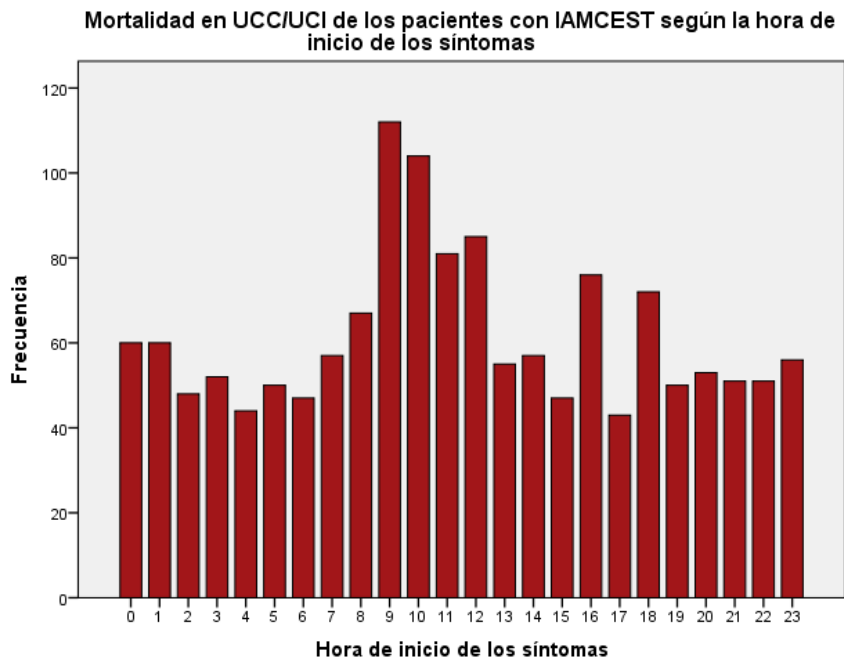


FIGURA 9.- Mortalidad en UCC/UCI de los pacientes con IAMCEST según la hora de inicio de los síntomas.

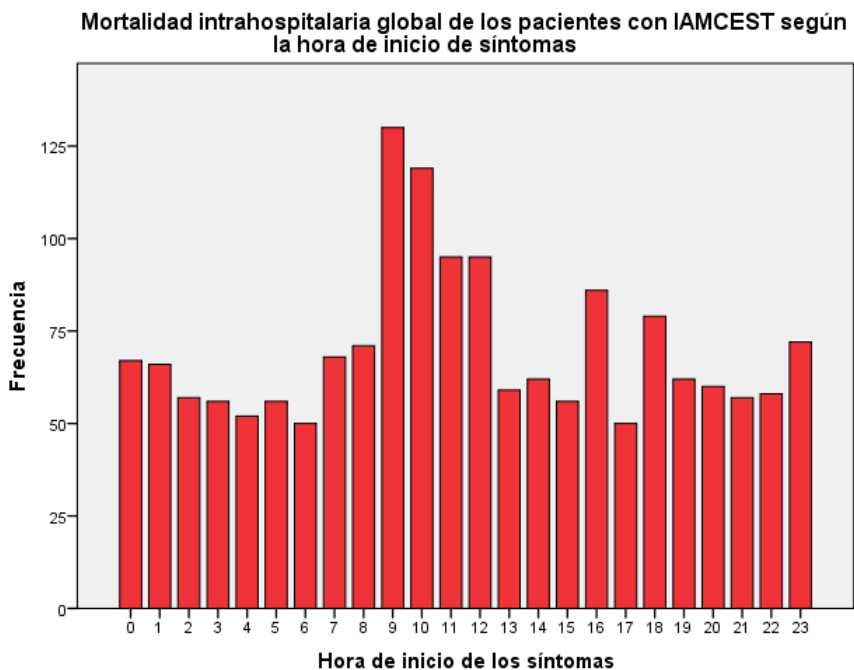


FIGURA 10.- Mortalidad Intrahospitalaria global de los pacientes con IAMCEST según la hora de inicio de los síntomas.

Aunque parecía existir una mayor mortalidad durante las horas de la mañana, al estudiar la relación entre la hora de inicio de los síntomas y la mortalidad dentro de las Unidades de Cuidados Coronarios / Unidades de Cuidados Intensivos (UCC/UCI) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.314$). Y al estudiar la relación entre la hora de inicio de los síntomas y la Mortalidad Intrahospitalaria global no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.179$).

Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística multivariado con las variables que presentaban una diferencia estadísticamente significativa con el momento más frecuente de presentación, es decir, con el subgrupo de pacientes del Grupo 2. Estas variables eran la edad, la dislipemia, la obesidad, la arteriopatía periférica y el tabaquismo. Se encontró una relación estadísticamente significativa para la edad (Odds ratio [OR]= 1.004, IC del 95%, 1.001 – 1.006, $p=0.003$), la dislipemia (Odds ratio [OR]= 0.93, IC del 95%, 0.88 – 0.98, $p=0.013$), la obesidad (Odds ratio [OR]= 0.89, IC del 95%, 0.81-0.97, $p=0.008$), arteriopatía periférica (Odds ratio [OR]= 0.82, IC del 95%, 0.71- 0.95, $p=0.006$), tabaquismo (Odds ratio [OR]= 0.84, IC del 95%, 0.79 – 0.90, $p<0.001$).

Dichos resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4.- Resultado del análisis multivariado

Variable	Odds Ratio [OR]	IC del 95%	<i>p</i>
Edad	1,004	1,001 – 1,006	0.003
Dislipemia	0,93	0,88-0,98	0,013
Obesidad	0,89	0,81-0,97	0,008
Arteriopatía periférica	0,82	0,71-0,95	0,006
Tabaquismo	0,84	0,79-0,90	<0,001

7.- DISCUSIÓN

La existencia de un ritmo circadiano se ha descrito previamente para diferentes eventos cardiovasculares incluyendo el infarto agudo de miocardio, en otros países y en España. Sin embargo hasta el momento no se había explorado si este ritmo circadiano también se encontraban presente en los pacientes con IAMCEST de nuestro medio.

En el presente estudio se encontró que los pacientes con IAMCEST de la base de datos del Registro ARIAM-Andalucía presentaban un ritmo circadiano evidente, con una mayor presentación durante la mañana, entre las 06:00 y las 12:00 horas. El 31% de la población total de estudio presentaban un inicio de los síntomas en este intervalo horario. Este porcentaje es similar al publicado por estudios previos de cronobiología previamente descritos. Holmes y colaboradores, por ejemplo, encontraron que un 39% de los pacientes con IAMCEST tenían un inicio de los síntomas entre las 08:00 y 15:00 horas.

Es interesante señalar que en nuestro análisis, el mayor porcentaje dentro del primer grupo o intervalo horario establecido se hallaba entre las 08:00 y las 12:00 horas no evidenciando un número similar de pacientes entre las 12:00 y 15:00 horas. Además se observó que existía un pico máximo de presentación entre las 10:00 y las 10:59 horas con 1743 pacientes (6.8% del total). Estos hallazgos son similares a los resultados publicados por Holmes y col. quienes encontraron un pico máximo a las 10:30 horas, y el estudio de Leiza y colaboradores quienes encontraron el pico más alto de presentación a las 10:10 horas.

La explicación de la mayor ocurrencia de episodios cardiovasculares incluyendo el IAMCEST durante la mañana se puede explicar por variaciones diurnas en múltiples parámetros fisiológicos ya mencionados anteriormente, así como factores exógenos relacionados con el despertar, es decir con el cambio de la actividad de reposo durante el sueño a la actividad habitual del día a día.

Los pacientes con IAMCEST estudiados tenían una edad media de edad de 63.41 años con un predominio del sexo masculino, representando el 76% de los pacientes. Estos datos son similares a los datos publicados en estudios previos. Al analizar los factores de riesgo cardiovascular el factor de riesgo más frecuente fue la hipertensión con un 49% del total de pacientes siendo hipertensos. Existía casi un 30% de diabéticos, 37% de pacientes dislipémicos, casi un 11% de pacientes obesos y aproximadamente 14% de pacientes tenían antecedente de un infarto previo. Es interesante haber encontrado que el Grupo 2, donde se encontraba la mayoría de los pacientes con IAMCEST no se encontró el mayor porcentaje de factores de riesgo cardiovascular, hallándose de forma paradójica y estadísticamente significativa una menor proporción de pacientes dislipémicos y obesos. Es decir, parecería que algunos factores de riesgo como la obesidad, la dislipemia, la arteriopatía periférica atenuarían el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST.

Con respecto al hábito tabáquico, el 39.7% de los pacientes eran fumadores. Este hallazgo indica una prevalencia muy elevada de este factor de riesgo en nuestra población, pues estudios previos encontraban una prevalencia de tabaquismo activo de menos del 10%. De forma interesante la prevalencia de pacientes fumadores era menor en el Grupo 2, de forma estadísticamente significativa. Al comparar las curvas de presentación de acuerdo a la hora de inicio de los síntomas entre los pacientes fumadores y no fumadores se evidenciaba que

el ritmo circadiano encontrado en la totalidad de los pacientes con IAMCEST, dependía de la curva de pacientes con IAMCEST no fumadores. Es decir, en este estudio se encontró que el hábito tabáquico modificaba el ritmo circadiano de los pacientes produciendo un menor pico de presentación durante la mañana (06:00 y 12:00 horas), incrementando el porcentaje de pacientes que se presentaban en la tarde (12:00 y 18:00 horas).

Al estudiar la relación entre la mortalidad intrahospitalaria tanto en UCC/UCI como la mortalidad intrahospitalaria global no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hora de inicio de los síntomas y la misma. Esto está en concordancia con el estudio de Holmes y colaboradores, donde no encuentran que la hora de inicio de los síntomas sea un factor predictivo de la mortalidad en los pacientes con IAMCEST. Sin embargo, la cantidad menor de pacientes de su estudio podría haber subestimado dicha influencia. En este estudio, que cuenta con un número mucho mayor de pacientes incluidos, no se ha podido demostrar que la hora de inicio de los síntomas ejerza un efecto en la mortalidad intrahospitalaria.

En el análisis multivariado se encontró que la presencia de algunas variables se asociaba a una menor probabilidad de presentar un inicio de los síntomas en el Grupo 2 (06:00 – 11:59 horas) como una mayor edad, la presencia de dislipemia, la obesidad, el antecedente de arteriopatía periférica y sobre todo el tabaquismo.

Se sabe que los pacientes con un inicio de los síntomas entre los horarios de trabajo formal de los hospitales tienen una mayor probabilidad de acudir a un centro hospitalario, así como de tener menores tiempos de retraso prehospitalario y tiempos hasta el tratamiento de reperfusión, por lo que el padecer alguna de estas patologías previamente mencionadas (dislipemia, obesidad, arteriopatía periférica) y ser fumador, disminuye la probabilidad de que estos pacientes tengan un inicio de los síntomas en la mañana, y presenten un IAMCEST en horas más tardías. Sin embargo, en el presente estudio no se ha podido demostrar que la mortalidad varíe en función de la hora de presentación. De todos modos, si bien la cantidad de pacientes incluidos y por ende, la cantidad de eventos mortales han sido mayores que en estudios previos, es posible que sea necesaria una mayor potencia para detectar una influencia en la mortalidad que no haya sido percibida en este estudio.

8.- CONCLUSIONES

1.- Existe un ritmo circadiano en los pacientes con IAMCEST de Andalucía de acuerdo a los datos del Registro ARIAM-Andalucía, con un predominio de presentación durante la mañana, entre las 8:00 am. y las 12:00 m. Del total de la población, el 31% de ellos se encontraban en dicho grupo. Asimismo se evidenció un pico máximo de presentación según la hora de inicio de los síntomas entre las 10:00 y las 11:00 am. Este ritmo circadiano es similar al observado en estudios similares previos.

2.- El tabaco influye en el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST de nuestro medio atenuando el pico de presentación matutino. La disminución del porcentaje de pacientes que tienen un inicio de los síntomas entre las 06:00 y las 12:00 horas (Grupo o Intervalo 1) ocurre a expensas de un incremento del número de pacientes con un inicio de los síntomas entre las 12:00 y las 18:00 horas (Grupo o Intervalo 2)..

3.- No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST del Registro ARIAM-Andalucía, definido por la hora de inicio de los síntomas y la mortalidad en UCC/UCI o la mortalidad intrahospitalaria global.

4.- Son necesarios más estudios para determinar la causa de porqué el tabaquismo influye en el ritmo circadiano de los pacientes con IAMCEST y determinar si definitivamente el ritmo circadiano no modifica la mortalidad de los pacientes con IAMCEST.

9.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Ficha de datos Nro. 310. Lista de las 10 causas principales de mortalidad a nivel mundial. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
- 2.- Grupo de Trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(2):173.e1-e55d.
- 3.- Tanaka A, Kawarabayashi T, Fukuda D, Nishibori Y, Sakamoto T, Nishida Y, Shimada K, Yoshikawa J. Circadian variation of plaque rupture in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;93:1–5.
- 4.- Manfredini R, Boari B, Bressan S, Gallerani M, Salmi R, Portaluppi F, Mehta RH. Influence of circadian rhythm on mortality after myocardial infarction: data from a prospective cohort of emergency calls. *Am J Emerg Med.* 2004;22:555–559.
- 5.- LaBounty T, Eagle KA, Manfredini R, Fang J, Tsai T, Smith D, Rubenfire M. The impact of time and day on the presentation of acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2006;29:542–546.
- 6.- Touitou Y, Bogdan A. Circadian and seasonal variations of physiological and biochemical determinants of acute myocardial infarction. *Biol Rhythm Res.* 2007;38:169 – 179.
- 7.- Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, Lopez CA, Fernandez JA, Group AS. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int.* 2007;24:129 –141.
- 8.- Takeda N, Maemura K. Chronobiology of acute myocardial infarction molecular biology. *Biol Rhythm Res.* 2007;38:233–245.
- 9.- Culic V. Acute risk factors for myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2007;117:260 –269.
- 10.- Kolettis TM, Papathanasiou A, Tziallas D, Milionis HJ, Kastanioti CK, Achenbach K. Afternoon nap, meal ingestion and circadian variation of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2008;123:338 –340.
- 11.- Danielle Feuvray. Circadian rhythms and cardiovascular disease. *Heart Metab.* 2009; 44:3–4.
- 12.- Aida Suárez-Barrientos, Pedro López-Romero, David Vivas, Francisco Castro-Ferrera, Ivan Nuñez-Gil, Eduardo Franco, Borja Ruiz-Mateos, Juan Carlos García-Rubira, Antonio Fernández Ortiz, Carlos Macaya, Borja Ibáñez. Circadian variations in infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 970-976.

- 13.- David R. Holmes, Jr, Frank V. Aguirre, Richard Aplin, Ryan J. Lennon, David M. Nestler. Circadian Rhythms in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3;382-389.
- 14.- Bonow. Braunwald, Tratado de Cardiología - Texto de medicina cardiovascular. Vol. 2. 9ª edición. Barcelona; Elsevier España; 2013.
- 15.- Carlos E. D' Negri, Leonardo Nicola-Siri, Daniel E. Vigo, Luis A. Girotti y Daniel P. Cardinali. Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006, 6:1.
- 16.- Juan B López Messa, José R Garmendia Leiza, María D Aguilar García, Jesús M Andrés de Llano, Carlos Alberola López, Julio Ardura Fernández. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:850-8. - Vol. 57 Núm.09.
- 17.- José Ramón Garmendia-Leiza, Juan Bautista López-Messa, Jesús María Andrés-de-Llano, Carlos Alberola-López , Julio Ardura-Fernández, grupo de trabajo ARIAM, Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med Clin (Barc)* 2004;123(17):641-6.
- 18.- Eduardo Hernandes Fernandes, Daniel Coelho, José Roberto Missel Corrêa y Daniel Kumpinski. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 117-122
- 19.- J.B. López López-Messa, J.R. Garmendia-Leiza, M.D. Aguilar-García, J.M. Andrés de Llano, J. Ardura-Fernández, C. Alberola-López y Grupo ARIAM. La edad como factor modificador del ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva*. 2005;29(9):455-61
- 20.- Enrique González Hernández, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Javier Cebrián Doménech, Vicente López Merino, Rafael Sanjuán Mañez, Ildfonso Echánove Errazti, José Valencia Martín y Vicente Bertomeu Martínez, en representación de los investigadores del estudio PRIMVAC. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(1):12-9
- 21.- José L. Martín-Ventura, Luis M. Blanco-Colio, José Tuñón, Begoña Muñoz-García, Julio Madrigal-Matute, Juan A. Moreno, Melina Vega de Céniga y Jesús Egido . Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):677-88
- 22.- James E. Muller, Peter H. Stone, Zoltan G. Turi, John D. Rutherford, Charles A. Czeisler, Corette Parker, W. Kenneth Poole, Eugene Passamani, Robert Roberts, Thomas Robertson, Burton E. Sobel, James T. Willerson, Eugene Braunwald, and the MILIS Study Group* Circadian Variation in the Frequency of Onset of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1315-1322

- 23.- Eva Andrés, Montserrat León, Alberto Cordero, Rosa Magallón Botaya, Purificación Magán, Emilio Luengo, Eduardo Alegría, José A. Casanovas. Factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida asociados a la aparición prematura de infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:527-9. - Vol. 64 Núm.06
- 24.- Alberto Cordero, Vicente Bertomeu-Martínez, Pilar Mazón, Juan Cosín, Enrique Galve, Iñaki Lekuona, Fernando de la Guía, José Ramón Gonzalez-Juanatey. Actitud y eficacia de los cardiólogos frente al tabaquismo de los pacientes tras un síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:719-25. - Vol. 65 Núm.08
- 25.- Antonia Sambola, Valentín Fuster y Juan José Badimon. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(10):1001-9.
- 26.- Komelia Kotseva, David Wood, Guy De Backer, Dirk De Bacquer, Kalevi Pyörälä, Ulrich Keil, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-940
- 27.- Miguel Gili, José Sala, Julio López, Ana Carrión, Luis Béjar, Julio Moreno, Angela Rosales y Gabriel Sánchez. Impacto de las comorbilidades en la mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio durante el periodo 2003-2009. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(12):1130–1137.