

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y
PODOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Cronopatología del infarto de miocardio y moduladores
cronobiológicos en la efectividad de la estrategia terapéutica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Barneto Valero

Directores

Juan Vicente Beneit Montesinos
José Ramón Garmendia Leiza
Borja Ibáñez Cabeza

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA



CRONOPATOLOGÍA DEL INFARTO DE MIOCARDIO Y

MODULADORES CRONBIOLÓGICOS EN LA EFECTIVIDAD DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

María Cristina Barneto Valero

Bajo la dirección de los doctores

D. Juan Vicente Beneit Montesinos

D. José Ramón Garmendia Leiza

D. Borja Ibáñez Cabeza

MADRID, 2017

© María Cristina Barneto Valero, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Escuela de Enfermería, Fisioterapia y Podología



Tesis Doctoral

**“CRONOPATOLOGÍA DEL INFARTO DE MIOCARDIO Y
MODULADORES CRONBIOLÓGICOS EN LA EFECTIVIDAD DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA”**

Doctorando: María Cristina Barneto Valero

Madrid 2017

**Tesis doctoral presentada en la Universidad Complutense de Madrid
para acceder al grado de Doctor en Enfermería por compendio de publicaciones**



ESCUELA UNIVERSITARIA DE ENFERMERÍA, FISIOTERAPIA Y PODOLOGÍA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

El Doctor D. JUAN VICENTE BENEIT MONTESINOS

CERTIFICA,

Que el presente trabajo titulado: "CRONOPATOLOGÍA DEL INFARTO DE MIOCARDIO Y MODULADORES CRONBIOLÓGICOS EN LA EFECTIVIDAD DE LA ESTRATEGIA TERAPEÚTICA", que presenta MARÍA CRISTINA BARNETO VALERO para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, y reúne los requisitos necesarios en cuanto a forma y contenido para ser expuesta y posteriormente defendida como Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones.

Y para que así conste firman el presente certificado en Madrid,

Madrid a 3 febrero de 2017

Fdo. Juan Vicente Beneit Montesinos

Esta Tesis está dedicada:

A mis padres, a los que debo mi existencia.

A mi pareja, que ilumina mi existencia

A mis amigos, que fortalecen mi existencia

Todo mi Universo, que da sentido a mi razón de Ser.

TABLA DE CONTENIDO

I. AGRADECIMIENTOS	15
II. RESUMEN	19
INTRODUCCIÓN	19
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA RESUMEN.....	29
III.ABSTRACT	35
INTRODUCTION	35
OBJECTIVES.....	37
MATERIAL AND METHODS	38
RESULTS.....	42
CONCLUSIONS	43
ABSTRACT REFERENCES.....	45
IV.ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	51
1. INTRODUCCIÓN	61
2. ANTECEDENTES Y ACTUALIZACIÓN DEL TEMA.....	71
2.1.CRONOBIOLOGÍA	71
2.1.1.El tiempo (biológico) a través de la historia. Orígenes de la cronobiología.....	71

2.1.2. Definición de cronobiología y clasificación de los ritmos biológicos.	76
2.1.3. Fisiología de los ritmos biológicos	80
2.1.4. Ritmos circadianos: Reloj endógeno en el mamífero	82
2.1.4.1. Determinantes genéticos que controlan los ritmos circadianos.....	90
2.1.4.2. La luz: principal sincronizador externo del ritmo circadiano	93
2.1.4.3. La melatonina: el mensajero del NSQ	94
2.1.5. Representación gráfica y análisis de los ritmos circadianos. Método de cosinor y análisis de Fourier.....	96
2.1.5.1. Métodos de análisis.....	98
2.1.5.1.1. Método de Cosinor	98
2.1.5.1.2. Análisis de Fourier	100
2.1.5.1.3. Métodos de análisis de series temporales	101
2.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	102
2.2.1. Epidemiología de la enfermedad coronaria.	102
2.2.2. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA).	106
2.2.2.1. Fases de la aterotrombosis. Fisiopatología de la placa vulnerable... ..	108
2.2.2.2. Características de las placas ateroscleróticas vulnerables o de alto riesgo. Teoría general de la trombosis arterial.....	111
2.2.3. Definición del infarto agudo de miocardio (IAM).....	115
2.2.3.1. Características clínicas de la isquemia e IAM.....	120
2.2.3.2. Detección electrocardiográfica (ECG) del infarto de miocardio	120
2.2.3.3. Detección por biomarcadores de la lesión miocárdica con necrosis	122
2.2.4. Terapia de reperfusión coronaria.....	123
2.2.4.1. Intervención coronaria percutánea (ICP)	126
2.2.4.1.1. Tipos de ICP.....	127
2.2.4.2. Tratamiento fibrinolítico	131

2.3.CRONOBIOLOGÍA DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES.....	135
2.3.1.Variaciones temporales de fenómenos fisiológicos relacionados con el infarto agudo de miocardio	137
2.3.1.1. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal	137
2.3.1.2. Sistema nervioso simpático (SNS) y catecolaminas	139
2.3.1.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	142
2.3.1.4. Presión arterial y frecuencia cardiaca	144
2.3.1.5. Agregabilidad plaquetaria, coagulación y fibrinólisis	146
2.3.1.6. Viscosidad sanguínea	149
2.3.1.7. Leucocitos	149
2.3.1.8. Tono vascular	150
2.3.1.9. Factores exógenos desencadenantes de cardiopatía isquémica.....	150
2.3.2.Variabilidad temporal del infarto agudo de miocardio.....	152
2.3.3.Cronofarmacología.....	159
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	171
4. PUBLICACIONES.....	175
5. DISCUSIÓN.....	205
6. CONCLUSIONES	221
7. BIBLIOGRAFÍA.....	227

AGRADECIMIENTOS

I. AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han dispuesto parte de su tiempo y dedicación a la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar, mi más amplio agradecimiento al Doctor José Ramón Garmendia Leiza, co-director de esta tesis, al que considero mi mentor, no sólo por su amplia experiencia investigadora, transmitiéndome siempre serenidad y coherencia y que me enseñó a amar aún más, si cabe, la ciencia de la Cronobiología, sino al que considero fundamentalmente como mi amigo, por su gran valor humano, ofreciéndome todo su apoyo incondicional, desde mis inicios, como investigadora, en un mundo donde ser enfermera y además investigadora, puede suponer un camino intransitable si no es de la mano de un amigo.

También quiero nombrar de forma preferente, al Doctor Borja Ibáñez, también co-director de la presente tesis, porque nunca he dejado de sentir su confianza, amistad y apoyo para guiar el desarrollo de esta investigación. Sus orientaciones y conocimientos han sido fundamentales para su finalización. Para mí, siempre ha sido un modelo a seguir por su capacidad de trabajo, por su proyección profesional y sus valores personales.

De forma muy entrañable, quiero agradecer al Doctor y Profesor Juan Vicente Benét Montesinos, su paciencia así como la importancia del valor del trabajo y del esfuerzo que siempre me ha transmitido y motivado para ser una enfermera de valores humanos y principios éticos, orgullosa de su profesión y que busca la Excelencia profesional desde la realización de esta tesis, por compilación de artículos, mostrando nuevos caminos de desarrollo profesional y académico del profesional de enfermería.

También, especialmente, quiero mostrar mi más profunda gratitud a mis padres, pareja y amigos a los que también dedico esta tesis. Ellos son los pilares de mi vida, los que me han transmitido siempre la fuerza necesaria para continuar, los que nunca me han fallado, los que me han acompañado en los buenos y malos momentos. En cada trabajo, en cada línea y en cada palabra podría indicar la influencia de su apoyo y de su compañía. Sólo espero ser capaz de devolverles algún día lo mucho que me han aportado.

A la Doctora Cristina Fernández Pérez por su ayuda inestimable en el análisis estadístico que permitió la publicación del tercer artículo de esta memoria, así como su estímulo continuo, su deseo de enseñar.

Al Dr. Daniel Bautista Encarnación, Fellow y compañero infatigable, por su inestimable y desinteresada colaboración técnica en uno de los trabajos de esta tesis en la Unidad de Hemodinámica del Hospital Clínico San Carlos.

A todos, mi mayor reconocimiento y gratitud. Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado o han colaborado en la elaboración de esta memoria.

RESUMEN

II. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los ritmos biológicos constituyen una característica endógena de la mayoría de las especies estando determinados por “relojes internos”¹.

El “reloj biológico” central, situado en el núcleo supraquiasmático (SCN), tiene expresión en varios tipos de células, lo que sugiere que cada órgano pueda poseer un reloj interno altamente específico, llamado “reloj periférico”, como se muestra en muchos de los componentes del tejido cardiovascular y hemostático (cardiomiocitos, musculatura lisa vascular, endotelio vascular)^{1,2}, cuya base de regulación es idéntica al del reloj central, capaces de establecer patrones rítmicos sincronizados a condicionantes externos (sociales, laborales, medioambientales -día-noche, luz-oscuridad-) e internos (relojes biológicos) igualmente cíclicos, permitiendo así un proceso adaptativo del ser humano a su entorno en la regulación de la fisiología saludable^{1,2}.

En las últimas décadas, la cronopatología cardiovascular ha experimentado un interés creciente, en cuanto a la bases fisiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad isquémica coronaria, evidenciando la existencia de vulnerabilidad circadiana en la ruptura de la placa aterosclerótica que provoca el infarto de miocardio³, en base a la disfunción endotelial que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria^{1,4-6}, como determinantes de un aumento de la actividad protombótica y vasoconstrictora⁷, en un contexto de sinergia con otros mecanismos endógenos circadianos de secreción neurohormonal, mediadores metabólicos e inflamatorios (aumento matutino de niveles de cortisol, catecolaminas, presión arterial, resistencias vasculares..) ^{1,2,4,5,8-10} y exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación, inicio de la actividad..) ^{1,2,4-6,10}, que contribuyen, de forma determinante, a una máxima incidencia de infarto de miocardio en las primeras horas de la mañana (6-12 horas) ^{5,6,9,11-15}.

Además, se ha demostrado la influencia de estos fenómenos cronopatológicos no sólo sobre el desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos, sino también la variabilidad circadiana en la efectividad de estrategias terapéuticas como la trombolisis coronaria, mostrando una mayor efectividad de la trombólisis en las horas de la tarde-noche y una tromborresistencia al tratamiento trombolítico en las primeras horas de la mañana (6-12

horas)¹⁶⁻¹⁹, coincidiendo con fluctuaciones circadianas de los niveles plasmáticos de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en su pico más alto²⁰, además del aumento de la agregación y adhesión plaquetaria, viscosidad de la sangre, altas concentraciones de marcadores de generación de trombina y factores de coagulación, respecto al resto de horas del día^{7,18,20-22}, obteniéndose por tanto, mejores tasas de reperfusión cuando se administra la terapia trombolítica entre el mediodía y la medianoche respecto a aquellos que la recibieron entre medianoche y el mediodía^{16-21,23,24}.

Así, por todo lo expuesto anteriormente, en esta memoria nos planteamos investigar, no solamente del impacto de la cronobiología en cuanto a incidencia en el infarto agudo de miocardio, como recogen la mayoría de estudios^{2,4-6,8-12,14,15,17-19,25}, sino que va más allá y ahonda en la posible hipótesis de que esa variabilidad circadiana pueda influir en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización coronaria como son la trombolisis farmacológica, ya evidenciada en diversos estudios^{16-21,23,24} y angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPp), como tratamiento gold estándar de revascularización coronaria tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)^{26,27}, siendo escasos los estudios en la literatura científica que investiga esta relación desde el punto de vista de la cronopatología cardiovascular¹⁴.

OBJETIVOS

El *objetivo general* de este trabajo de investigación, basado en la secuencia de tres estudios como publicaciones científicas consecutivas, fue analizar la presencia de variabilidad circadiana en la hora de inicio de infarto de miocardio y efectividad de las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria (trombolisis y –ACTPp-), así como extensión y complicaciones post-infarto.

Los *objetivos de la primera publicación científica* fueron analizar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto agudo de miocardio (IAM) atendido por un servicio de emergencias médico (SEM) prehospitalario y determinar la influencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular como modificadores de ese patrón circadiano.

El *objetivo de la segunda publicación científica* fue investigar si la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica en el paciente con infarto de miocardio, en un SEM prehospitalario, puede influir en su efectividad, entendida por su capacidad de reperfusión coronaria tras la obstrucción trombótica.

Los *objetivos de la tercera publicación científica* fueron investigar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento con ACTPp del IAMCEST, así como en su relación con la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Secuencia de tres estudios observacionales de cohortes retrospectivos, como publicaciones científicas consecutivas, de pacientes diagnosticados de IAMCEST realizándose trombolisis farmacológica o ACTPp como estrategia terapéutica de revascularización coronaria.

Primer estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el Servicio de Emergencia Prehospitalario (SAMUR-PC) de la ciudad de Madrid entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009. La población de estudio estuvo constituida por aquellos pacientes atendidos por Unidades de Soporte Vital Avanzado (USVA), en la vía pública de Madrid, con diagnóstico de IAMCEST.

El diagnóstico de IAMCEST se realizó, in situ por 2 facultativos presentes en el lugar de la atención (médico de la USVA y el Jefe de Guardia), coincidiendo ambos en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de infarto.

El día se dividió en franjas horarias de cronorriesgo de 6 horas (0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 h) basado en la bibliografía^{8,9,13}. En un análisis adicional se dividió el día en dos periodos de 12 horas (0-12 y 12-24 h).

La recogida de datos se realizó por un miembro del equipo investigador, mediante la revisión de historias clínicas y seguimiento del preaviso hospitalario, recogiendo variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y variables clínicas.

La demostración de la existencia de ritmo circadiano se realizó a través del método cosinor (de coseno-vector). Con dicho método se obtiene una curva coseno adaptada en la que se identifican parámetros como el MESOR, la amplitud, la acrofase y la batifase²⁸.

El método de cosinor simple permite, mediante el test de amplitud nula, confirmar la existencia de ritmo, y mediante el test de amplitud-acrofase, comparar distintos ritmos entre sí²⁸. Tanto para la valoración de la existencia de ritmo como para la comparación entre grupos se aceptó un nivel de significación alfa del 5%.

Segundo estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el Servicio de Emergencias SAMUR-PC de la ciudad de Madrid, entre el 1 de mayo de 2005 y el 31 de diciembre de 2011.

La población de estudio estuvo constituida por aquellos pacientes atendidos por USVA, en la vía pública de Madrid, con diagnóstico de IAMCEST y cumplían criterios de adecuación individualizados al procedimiento de reperfusión trombolítica precoz en SAMUR-PC (IAMCEST \leq 2 horas de evolución desde el inicio de los síntomas y que se enmarquen en el seno de los criterios de inclusión y exclusión), excluyéndose de la muestra aquellos pacientes sobre los que no se pudo obtener datos sobre la efectividad de la trombolisis y/o realización de la angioplastia de rescate en los tiempos reglados, así como los casos en los que se descartó un IAMCEST en el centro hospitalario, tras la realización de pruebas complementarias.

El diagnóstico de IAMCEST se realizó, in situ por 2 facultativos presentes en el lugar de la atención (médico de la USVA y el Jefe de Guardia), coincidiendo ambos en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de infarto.

La terapia trombolítica prehospitalaria del paciente con IAMCEST consiste en la administración precoz de una dosis inicial de 30 mg de enoxaparina intravenosa seguida a los 15 minutos de una dosis subcutánea de 1 mg/kg y una dosis única de Tenecteplase (fármaco trombolítico) ajustada al peso del paciente y administrada en 10 segundos, además de la farmacoterapia común a todos los pacientes con infarto de miocardio.

La variable clasificadora del estudio fue la hora de día de administración de la terapia trombolítica dividida en franjas horarias de cronorriesgo de 6 horas (0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 h) basado en la bibliografía^{8,9,11,13}. En un análisis adicional se dividió el día en dos periodos de 12 horas (0-12 y 12-24 h)¹³. Se consideró como variable resultado la efectividad de la trombolisis (definiéndola como efectiva cuando no se realizó angioplastia de rescate tras 90 minutos post-terapia trombolítica prehospitalaria, valorada por el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria de transferencia).

La recogida de datos se realizó por un miembro del equipo investigador, mediante la revisión de historias clínicas y seguimiento del preaviso hospitalario a las 24h, recogándose variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y variables clínico-terapéuticas.

Tercer estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, hospital terciario universitario, entre marzo de 2003 y agosto 2009.

La población de estudio estuvo constituida por aquellos pacientes diagnosticados de IAMCEST, que fueron tratados mediante ACTPp, tras visualizar en la coronariografía una oclusión de la arteria epicárdica implicada con lesión total o subtotal. Se excluyeron todos aquellos casos en los que se descartó IAMCEST tras la realización de pruebas complementarias, los tratados con estrategias terapéuticas diferentes a la ACTPp, así como aquellos que tenían datos clínicos incompletos o no se disponía de acceso al archivo de imagen de la coronariografía.

Se consideró ACTPp al tratamiento inicial de reperfusión coronaria, mediante balón y stents convencionales, realizado en las primeras 24 horas de los síntomas de pacientes con IAMCEST^{26,27}, bajo tratamiento farmacológico previo estandarizado [ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg, más clopidogrel 600 mg y más heparina no fraccionada 100 mg/kg peso].

La recogida de datos se realizó por 2 investigadores independientes, un residente de cardiología/ hemodinamista y un urgenciólogo, a partir de la historia clínica hospitalaria y de la reproducción de la coronariografía, recogiéndose variables demográficas, factores de riesgo cardiovascular y variables clínico-terapéuticas.

La variable clasificadora del estudio fue la hora del día de inicio de los síntomas de IAMCEST y hora de realización de la ACTPp, registrada en la historia clínica hospitalaria, dividida en periodos de riesgo cronobiológico de 6 horas (0-6 h, 6-12 h, 12-18 h, 18-24 h)^{8,9,11,13}. En un análisis adicional se dividió el día en dos periodos de 12 horas (0-12 y 12-24 h).

La variable de resultado principal fue la efectividad de la ACTPp, definida según flujo de reperfusión coronaria Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3, e índice de flujo coronario TIMI Frame Count Corregido (TFCc) < 18 frame/ segundo, según bibliografía²⁹. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto estimada con los niveles pico de biomarcadores enzimáticos séricos [creatina quinasa (CK), creatina quinasa isoenzima MB (CK MB) y Troponina I (TNI)] medidos cada 4 horas

desde la admisión del paciente hasta su caída y las complicaciones tras el infarto ocurridas durante la hospitalización.

En todos los estudios, para la descripción de las variables cualitativas se utilizó frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (RIQ) en función de si cumplían los principios de normalidad. Todas las comparaciones se realizaron mediante la prueba de ji al cuadrado para las variables categóricas y el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas paramétricas o prueba de suma de rangos de Wilcoxon para no paramétricas. También se calculó la Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% cruda y ajustada para las variables relacionadas con la efectividad de la ACTPp, la extensión del infarto y la presencia de complicaciones. Se consideraron que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05 o cuando el IC del 95% de la OR no incluía el valor 1. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS 19.0 y STATA 11.0.

RESULTADOS

1º. La hora de inicio de IAM muestra ritmo circadiano ($p < 0,001$) con un pico máximo –acrofase- a las 10.39 y un valle –batifase- a las 4.28, mostrando un curva sinusoidal de aspecto bimodal, con un doble pico de incidencia, uno matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud.

Los subgrupos de casos estratificados por FRCV modificables –edad y sexo- y no modificables –CI previa, HTA, diabetes mellitud, dislipemia y tabaquismo- presentan ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IAM. El tabaquismo y la diabetes mellitus modifican el patrón circadiano bimodal habitual de infarto: los casos de diabetes mellitus muestran un pico matutino más tardío y de menor amplitud y los casos de tabaquismo invierten el pico máximo de incidencia, siendo el pico vespertino de mayor amplitud que el matinal

2º. La hora del día a la que se administra la terapia trombolítica en un paciente con IAMCEST se relaciona con la efectividad de la trombolisis prehospitalaria ($p= 0,005$), siendo la franja horaria de 6-12h, [$p = 0,005$, OR = 2,46; IC 1,30-4,64] y presentar cardiopatía isquémica previa [$p = 0,003$, OR = 5,30; IC 1,74-16,15] las variables que se relaciona de forma independiente con trombolisis no efectiva.

3º. La hora del día de inicio de IAMCEST tratado con ACTPp se relaciona con la efectividad de la misma ($p= 0,019$), siendo la franja horaria de riesgo cronobiológico entre 6-12h la que se mostró como factor predictivo independiente de ACTPp no efectiva (TIMI 2/3 y TFCc ≥ 18) [$p = 0,024$, OR = 1,76; IC 1,06-2,92], además de otras variables como la obstrucción de la arteria coronaria circunfleja (Cx), y descendente anterior (DA), tiempo de evolución del infarto > 120 minutos y los antecedentes personales de diabetes mellitus, respecto al resto de franjas horarias.

En cuanto al pronóstico de IAM, la franja de 6-12 h se mostró como factor independiente asociado con una mayor extensión de IAM, aunque no con la presencia de complicaciones intrahospitalarias, respecto al resto de franjas horarias.

La hora del día a la que se realiza la ACPTp no muestra diferencias estadísticamente significativas con la efectividad de la misma, ni en periodos de riesgo cronopatológico cardiovascular de 6 horas (6-12 horas) o 12 horas, ni periodos laborales de rutina/ no rutina (8-18, 18-8 h) en la sala de hemodinámica.

CONCLUSIONES

1. La hora de inicio de los síntomas de IAM, atendido por un SEM prehospitalario, presenta ritmo circadiano, siendo la franja horaria de 6-12h, la que presenta una mayor incidencia de IAM (franja horaria de cronorriesgo cardiovascular)
2. El tabaquismo y la diabetes mellitus son los únicos FRCV estudiados que modifican el patrón circadiano habitual de infarto: los casos de diabetes mellitus muestran un pico vespertino más tardío y de menor amplitud y los casos de tabaquismo invierten el pico máximo de incidencia, siendo el pico vespertino de mayor amplitud que el matinal.
3. La efectividad de la terapia trombolítica prehospitalaria, administrada a pacientes con IAMCEST, muestra variabilidad circadiana a lo largo del día.

La administración de la terapia trombolítica, en la franja horaria de cronorriesgo de 6-12h, muestra una tromborresistencia matinal al tratamiento y un riesgo incrementado de trombolisis no efectiva, consiguiéndose una mayor efectividad de la reperfusión coronaria cuando se administra en el resto de franjas horarias diurnas, especialmente en la de tarde (12-18 h).

4. La efectividad de la ACTPp realizada a pacientes con IAMCEST, muestra variabilidad circadiana a lo largo del día.

La hora del día de inicio de infarto, en la franja horaria de cronorriesgo de 6-12h, se relaciona con una ACTPp no efectiva, además de una mayor extensión del infarto, respecto al resto de franjas horarias.

5. La variabilidad circadiana observada, tanto en la incidencia de infarto de miocardio como en la efectividad de las estrategias de revascularización coronaria, con resultados más desfavorables en la franja horaria de 6-12 h, refuerzan el impacto de la cronobiología en el devenir de la cardiopatía isquémica aguda.
6. El conocimiento, tanto de la variabilidad circadiana del IAM como las franjas horarias de mayor riesgo cronobiológico cardiovascular, tiene implicaciones importantes en cuanto a la planificación asistencial, por parte de los SEM, que requieren establecer estrategias de intervención dirigidas a reforzar el acceso e identificación telefónica precoz de pacientes con CI, así como la disponibilidad asistencial que permita el envío al lugar del suceso de una unidad de atención sanitaria especializada (USVA), llevando a cabo un tratamiento óptimo individualizado del paciente, evaluando las posibles estrategias terapéuticas de revascularización coronaria disponibles, según las franjas

horarias de riesgo cronobiológico.

7. La identificación de las franjas horarias de mayor cronorriesgo cardiovascular permite al personal sanitario de emergencias desarrollar campañas de Educación para la Salud, –“El infarto tiene horario”-, que permitan instruir al ciudadano de posibles signos de alerta de estar padeciendo un IAM, así como la red sanitaria disponible a la que debe dirigirse, optimizando así los tiempos para un diagnóstico correcto y precoz, así como la elección de la estrategia terapéutica de revascularización coronaria más adecuadas a sus características individuales.
8. La hora del día de inicio de los síntomas de IAM es una variable determinante en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización miocárdica (trombolisis vs ACTPp) y pronóstico del infarto -tamaño del infarto y función ventricular-, con implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes, por lo que se hace necesaria una correcta planificación asistencial con toda la red hospitalaria de la Ciudad de Madrid, en el intento de optimizar las vías de comunicación, acceso y disponibilidad terapéutica, entre los SEM prehospitalarios y hospitalarios, que permita optimizar los tiempos de diagnóstico y tratamiento del IAM, en base a las recomendaciones que marcan las guías clínicas internacionales.
9. El estudio de las variaciones circadianas en la actividad de unidades celulares, marcadores y mediadores de inflamación implicados en los SCA abren futuras líneas de investigación que permiten una mayor comprensión del impacto de los fenómenos circadianos en todos los niveles de la organización biológica, cuya proyección clínica está aún por descubrir.

BIBLIOGRAFÍA RESUMEN

1. Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol.* 2014;174:417-9.
2. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ. Res.* 2010;106:546-50.
3. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000;87:840-4.
4. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
5. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am. J. Cardiol.* 1990;66:22-7.
6. Willich SN, Jimenez AH, Tofler GH, DeSilva RA, Muller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin. Investig.* 1992;70 Suppl 1:S73-S78.
7. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed. Pharmacother.* 2000;54:107-11.
8. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur. J. Appl. Physiol* 2010;108:15-29.
9. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1315-22.

10. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest* 2007;132:1337-47.
11. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura FJ, Casaseca de la Higuera JP, Andres de Llano JM, Corral TE. Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service. *Med. Clin. (Barc.)* 2012;139:515-21.
12. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:71.
13. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, Lopez CA, Fernandez JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol. Int.* 2007;24:129-41.
14. Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh TH et al. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. *PLoS. One.* 2015;10:e0128526.
15. Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:77.
16. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Andres de Llano JM, Corral TE, Garcia de Buen JM, Blas de Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias* 2013;25:255-62.
17. Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. [Circadian fluctuations in the success and efficacy of streptokinase thrombolytic therapy in acute myocardial infarction]. *Harefuah* 1999;136:434-7, 515.
18. Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;27:774-8.

19. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995;91:1341-6.
20. Kluff C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb. Haemost.* 1988;59:329-32.
21. Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan. Med. Bull.* 1993;40:383-408.
22. Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P, Tarnok A. Diurnal variation of soluble E- and P-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2004;102:194-9.
23. Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol. Int.* 1991;8:336-51.
24. FEARNLEY GR, BALMFORTH G, FEARNLEY E. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin. Sci.* 1957;16:645-50.
25. Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin. Med. Res.* 2013;11:66-72.
26. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014;35:2541-619.
27. Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, Xiaojin G, Ying X, Yuan W et al. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in

Patients \geq 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. PLoS. One. 2016;11:e0165672.

28. Nelson W, Tong YL, Lee JK, HALBERG F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.

29. Perez de PA, Fernandez-Vazquez F, Cuellas-Ramon JC, Gibson CM. Angiografía conoraria: más allá de la anatomía conoraria. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006;59:596-608.

ABSTRACT

III. ABSTRACT

INTRODUCTION

Biological rhythms constitute an endogenous characteristic of most species being determined by "internal clocks" ¹.

The central "biological clock", located in the suprachiasmatic nucleus (SCN), has expression in several cell types, suggesting that each organ may possess a highly specific internal clock, called "peripheral clock", as shown in many (Cardiomyocytes, vascular smooth muscle, vascular endothelium)^{1,2} whose regulation base is identical to that of the central clock, capable of establishing rhythmic patterns synchronized with external factors (social, labor, environmental- day- Night, light-dark) and internal (biological clocks) are equally cyclical, thus allowing an adaptive process of the human being to his environment in the regulation of healthy physiology^{1,2}

In recent decades, cardiovascular chronopathology has been of increasing interest in the physiological and pathophysiological bases of coronary ischemic disease, evidencing the existence of circadian vulnerability in the rupture of the atherosclerotic plaque that causes myocardial infarction³, on the basis of To the endothelial dysfunction that appears mainly in the early hours of the morning and in the early stages of coronary disease^{1,4-6}, as determinants of an increase of the prothrombotic and vasoconstricting activity⁷, in a context of synergy with other endogenous mechanisms (Morning increase in levels of cortisol, catecholamines, blood pressure, vascular resistance .)^{1,2,4,5,8-10} and exogenous (sleep-wake cycle, bipedestation, The activity .)^{1,2,4-6,10}, which contribute, in a decisive way, to a maximum incidence of myocardial infarction in the first hours of the morning (6-12 hours)^{5,6,9,11-15}.

In addition, the influence of these chronopathological phenomena has been demonstrated not only on the onset of acute coronary syndromes, but also on the circadian variability in the effectiveness of therapeutic strategies such as coronary thrombolysis, showing a greater effectiveness of thrombolysis in the hours of Late-night and thrombolytic resistance to thrombolytic therapy in the early morning hours (6-12 hours)¹⁶⁻¹⁹, coinciding with circadian fluctuations in plasma levels of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) at its peak Higher²⁰, in addition to increased platelet aggregation and adhesion, blood viscosity, high concentrations of thrombin generation markers and coagulation factors, with respect to the

remaining hours of the day^{7,18,20-22}, thus obtaining better results Reperfusion rates when thrombolytic therapy is administered between noon and midnight compared to those who received it between midnight and noon^{16-21,23,24}.

Thus, for all of the foregoing, we intend to investigate, not only the impact of chronobiology in terms of incidence of acute myocardial infarction, as most studies report^{2,4-6,8-12,14, 15,17-19,25}, but goes further and delves into the possible hypothesis that such circadian variability may influence the effectiveness of different coronary revascularization strategies such as pharmacological thrombolysis, already evidenced in several studies^{16-21,23,24} and primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), as standard gold standard for coronary revascularization after acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI)^{26,27}, with few studies in the scientific literature investigating this relationship since The point of view of cardiovascular chronopathology¹⁴.

OBJECTIVES

The general objective of this research, based on the sequence of three consecutive scientific publications, was to analyze the presence of circadian variability in the time of onset of myocardial infarction and the effectiveness of the therapeutic strategies of coronary revascularization (thrombolysis and - ACTPp-), as well as extension and post-infarction complications.

The objectives of the first scientific publication were to analyze the presence of circadian rhythm at the time of onset of acute myocardial infarction (AMI) attended by a prehospital medical emergency service (SEM) and to determine the influence of the different cardiovascular risk factors as Modifiers of that circadian pattern.

The objective of the second scientific publication was to investigate whether the time of day to which thrombolytic therapy is administered in the patient with myocardial infarction, in a prehospital EMS, can influence its effectiveness, understood by its capacity for coronary reperfusion after Thrombotic obstruction.

The objectives of the third scientific publication were to investigate the presence of a pattern of circadian variability in the effectiveness of ACTPp treatment of STEMI, as well as its relationship with the extent of infarction and the presence of intrahospital complications.

MATERIAL AND METHODS

Sequence of three retrospective cohort observational studies, as consecutive scientific publications, of patients diagnosed with STEMI undergoing pharmacological thrombolysis or PTCA as a therapeutic strategy for coronary revascularization.

First retrospective cohort study performed at the Prehospital Emergency Service (SAMUR-PC) in the city of Madrid between January 1, 2001 and December 31, 2009. The study population consisted of patients treated by Units Of Advanced Life Support (USVA), in the public thoroughfare of Madrid, with diagnosis of STEMI.

The diagnosis of acute myocardial infarction was performed, in situ, by two physicians present at the place of care (USVA physician and Head of Guard), both agreeing on the clinical and electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction.

The day was divided into 6-hour chronorriesgo slots (0-6, 6-12, 12-18 and 18-24 h) based on the literature^{8,9,13}. In an additional analysis the day was divided into two periods of 12 hours (0-12 and 12-24 h).

Data collection was done by a member of the research team, through the review of medical records and follow-up of hospital warnings, including demographic variables, cardiovascular risk factors and clinical variables.

The demonstration of the existence of circadian rhythm was made through the cosinor (cosine-vector) method. With this method, an adapted cosine curve is obtained in which parameters such as MESOR, amplitude, acrophase and batifase are identified²⁸.

The simple cosinor method allows, through the null amplitude test, to confirm the existence of rhythm, and through the amplitude-acrophase test, to compare different rhythms between them²⁸. For both the assessment of the existence of rhythm and for the comparison between groups, an alpha significance level of 5% was accepted.

Second retrospective cohort study performed at the SAMUR-PC Emergency Service in the city of Madrid, between May 1, 2005 and December 31, 2011.

The study population consisted of patients treated by USVA in the public thoroughfare of Madrid with a diagnosis of STEMI and met criteria of individualized adaptation to the procedure of early thrombolytic reperfusion in SAMUR-PC (STEMI \leq 2 hours since onset Of the symptoms and that fall within the inclusion and exclusion criteria), excluding those from the sample who were not able to obtain data on the effectiveness of thrombolysis and / or the performance of rescue angioplasty in the Regulated times, as well as the cases in which a STEMI was discarded in the hospital, after completing complementary tests.

The diagnosis of acute myocardial infarction was performed, in situ, by two physicians present at the place of care (USVA physician and Head of Guard), both agreeing on the clinical and electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction

The prehospital thrombolytic therapy of the STEMI patient consists of the early administration of an initial dose of 30 mg of intravenous enoxoparin followed at 15 minutes of a subcutaneous dose of 1 mg / kg and a single dose of weight-adjusted Tenecteplase (thrombolytic drug) Of the patient and administered in 10 seconds, in addition to the pharmacotherapy common to all patients with myocardial infarction.

The study classification variable was the time of day of administration of thrombolytic therapy divided into 6-hour chronorriesgo slots (0-6, 6-12, 12-18 and 18-24 h) based on the literature^{8,9, 11.13}. In an additional analysis the day was divided into two periods of 12 hours (0-12 and 12-24 h) ¹³. The effectiveness of thrombolysis (defined as effective when no rescue angioplasty was performed after 90 minutes post-thrombolytic therapy prehospital valued by the cardiologist on guard of the coronary unit of transfer) was considered a variable outcome.

The data collection was done by a member of the research team, by reviewing medical records and following the 24-hour hospital notice, including demographic variables, cardiovascular risk factors and clinical-therapeutic variables.

Third retrospective cohort study performed at the San Carlos Clinical Hospital in Madrid, a university tertiary hospital between March 2003 and August 2009.

The study population consisted of patients diagnosed with acute myocardial infarction who were treated with ACTPp after visualizing an occlusion of the epicardial artery involved with total or subtotal lesion on coronary angiography. We excluded all cases in which STEMI was discarded following complementary tests, those treated with therapeutic strategies other than PTCA, as well as those with incomplete clinical data or no access to the coronary angiographic imaging file.

ACTPp was considered as the initial treatment of coronary reperfusion, by balloon and conventional stents, performed within the first 24 hours of the symptoms of patients with STEMI, 26,27 under standardized prior pharmacological treatment [ASA 300 mg plus clopidogrel 600 mg And more unfractionated heparin 100 mg / kg body weight].

Data collection was performed by 2 independent investigators, a cardiology / hemodynamist and an emergency specialist, based on the hospital history and the reproduction of coronary angiography, demographic variables, cardiovascular risk factors and clinical-therapeutic variables were collected.

The classification variable of the study was the time of day onset of the symptoms of STEMI and time of accomplishment of the PTCA, recorded in the hospital history, divided into periods of chronobiological risk of 6 hours (0-6 h, 6-12 H, 12-18 h, 18-24 h) 8,9,11,13. In an additional analysis the day was divided into two periods of 12 hours (0-12 and 12-24 h).

The main outcome variable was the effectiveness of ACTPp, defined according to coronary reperfusion flow, The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 and a TIMI Frame Count Corrected (TFCc) coronary flow index <18 frames / second, according to the literature²⁹. Secondary outcome variables were estimated infarct extension with peak levels of serum enzyme biomarkers (creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme MB (CK MB) and troponin I (TNI)) measured every 4 hours from patient admission until its fall and the complications after the infarction occurred during the hospitalization.

In all studies, the description of the qualitative variables used absolute and relative frequencies, and quantitative, mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (RIQ), according to whether they fulfilled the principles of normality. All comparisons were performed using the chi-square test for categorical variables and analysis of variance (ANOVA) for parametric continuous variables or summation test of Wilcoxon ranks for non-

parametric variables. The odds ratio (OR) and its 95% crude and adjusted confidence interval (CI) were also calculated for the variables related to the effectiveness of PTCA, the extent of the infarction and the presence of complications. The differences were considered to be statistically significant when the p value was less than 0.05 or when the 95% CI of the OR did not include the value 1. The statistical package used was SPSS 19.0 and STATA 11.0.

RESULTS

1. The start time of AMI shows a circadian rhythm ($p < 0.001$) with a maximum peak - acrophase- at 10.39 and a valley -batifase- at 4.28, showing a sinusoidal curve of bimodal aspect, with a double peak of incidence, A predominant morning and a smaller evening evening.

The subgroups of cases stratified by modifiable CVD-age and sex-and unmodifiable-Pre-IH, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and smoking-present circadian rhythm at the time of onset of AMI symptoms. Smoking and diabetes mellitus modify the habitual bimodal circadian pattern of infarction: the cases of diabetes mellitus show a later and shorter morning peak and the cases of smoking invest the maximum peak of incidence, being the evening peak of greater amplitude than The morning

2. The time of day to which thrombolytic therapy is administered in a patient with STEMI is related to the effectiveness of prehospital thrombolysis ($p = 0.005$), with the time slot being 6-12h, [$p = 0.005$ (OR) 2, 46; CI 1.30-4.64] and presented previous ischemic heart disease [$p = 0.003$, OR = 5.30; CI 1.74-16.15] variables that are independently related to non-effective thrombolysis.
3. The time of day of initiation of IAMCEST treated with ACTPp is related to the effectiveness of the same ($p = 0.019$), being the time zone of chronobiological risk between 6-12h which was shown as an independent predictive factor of non-effective PTCA TIMI 2/3 and TFCc ≥ 18) [$p = 0.024$, OR = 1.76; CI 1.06-2.92), in addition to other variables such as circumflex coronary artery (Cx) obstruction and anterior descending artery (DA), duration of myocardial infarction > 180 minutes, and personal history of diabetes mellitus To other slots.

As for the prognosis of AMI, the range of 6-12 h was shown to be an independent factor associated with a greater extent of AMI, although not with the presence of intrahospital complications, compared to the rest of the time bands.

4. The time of day to which the ACPTp is performed does not show statistically significant differences with the effectiveness of the same, nor in periods of cardiovascular chronopathological risk of 6 hours (6-12 hours) or 12 hours, nor periods of routine work / no Routine (8-18, 18-8 h) in the hemodynamics room.

CONCLUSIONS

1. The time of onset of AMI symptoms, attended by a prehospital EMS, presents a circadian rhythm, being the hourly range of 6-12h, which presents a higher incidence of AMI (time zone of cardiovascular chronorriesgo).
2. Smoking and diabetes mellitus are the only FRCV studied that modify the usual circadian pattern of infarction: cases of diabetes mellitus show a later evening peak and of smaller amplitude and the cases of smoking invest the maximum peak of incidence, being The evening peak of greater breadth than the morning.
3. The effectiveness of prehospital thrombolytic therapy, administered to patients with STEMI, shows circadian variability throughout the day.

The administration of thrombolytic therapy, in the time interval of chronorriesgo of 6-12h, shows a tromborresistencia morning to the treatment and an increased risk of non-effective thrombolysis, obtaining a greater effectiveness of the reperfusion coronary when it is administered in the other slots Diurnal, especially in the afternoon (12-18 h).

4. The effectiveness of PTCA performed on patients with STEMI showed circadian variability throughout the day.

The time of day of onset of infarction, in the time zone of cronorriesgo of 6-12h, is related to a non-effective PTCA, in addition to a greater extension of the infarction, with respect to the rest of the time bands.

5. The observed circadian variability, both in the incidence of myocardial infarction and in the effectiveness of coronary revascularization strategies, with more unfavorable results in the 6-12 hr range, reinforce the impact of chronobiology on the development of Acute ischemic heart disease.
6. Knowledge of both the circadian variability of AMI and the time zones with the greatest chronobiological cardiovascular risk has important implications for health care planning by the SEMs, which need to establish intervention strategies aimed at reinforcing access and Early telephone identification of patients with IC, as well as the availability of care that allows the delivery of a specialized healthcare unit (USVA) to the place of the event, carrying out an individualized optimal treatment of the patient, evaluating the possible therapeutic strategies of coronary revascularization Available, according to chronobiological risk slots.

7. The identification of the time zones with the greatest cardiovascular risk allows emergency health personnel to develop Health Education campaigns, - "The infarction has a schedule" -, which will enable the citizen to be alerted to possible signs of being affected by an AMI , As well as the available health network to be addressed, optimizing the time for a correct and early diagnosis, as well as the choice of the therapeutic strategy of coronary revascularization more appropriate to their individual characteristics.
8. The time of day onset of AMI symptoms is a determinant variable in the effectiveness of different myocardial revascularization strategies (thrombolysis vs PTCA) and prognosis of infarction - infarct size and ventricular function - with prognostic and therapeutic implications In order to optimize the means of communication, access and therapeutic availability, between the pre-hospital and hospital-based SEMs, so as to optimize the times Diagnosis and treatment of AMI, based on the recommendations of the international clinical guidelines.
9. The study of circadian variations in the activity of cellular units, markers and mediators of inflammation involved in ACS open future lines of research that allow a better understanding of the impact of circadian phenomena at all levels of the biological organization, whose Clinical projection is yet to be discovered.

ABSTRACT REFERENCES

1. Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol.* 2014;174:417-9.
2. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ. Res.* 2010;106:546-50.
3. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000;87:840-4.
4. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
5. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am. J. Cardiol.* 1990;66:22-7.
6. Willich SN, Jimenez AH, Tofler GH, DeSilva RA, Muller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin. Investig.* 1992;70 Suppl 1:S73-S78.
7. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed. Pharmacother.* 2000;54:107-11.
8. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur. J. Appl. Physiol* 2010;108:15-29.
9. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1315-22.

10. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest* 2007;132:1337-47.
11. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura FJ, Casaseca de la Higuera JP, Andres de Llano JM, Corral TE. Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service. *Med. Clin. (Barc.)* 2012;139:515-21.
12. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:71.
13. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, Lopez CA, Fernandez JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol. Int.* 2007;24:129-41.
14. Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh TH et al. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. *PLoS. One.* 2015;10:e0128526.
15. Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015;6:77.
16. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Andres de Llano JM, Corral TE, Garcia de Buen JM, Blas de Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias* 2013;25:255-62.
17. Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. [Circadian fluctuations in the success and efficacy of streptokinase thrombolytic therapy in acute myocardial infarction]. *Harefuah* 1999;136:434-7, 515.
18. Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;27:774-8.

19. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995;91:1341-6.
20. Kluff C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb. Haemost.* 1988;59:329-32.
21. Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan. Med. Bull.* 1993;40:383-408.
22. Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P, Tarnok A. Diurnal variation of soluble E- and P-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2004;102:194-9.
23. Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol. Int.* 1991;8:336-51.
24. FEARNLEY GR, BALMFORTH G, FEARNLEY E. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin. Sci.* 1957;16:645-50.
25. Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin. Med. Res.* 2013;11:66-72.
26. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014;35:2541-619.
27. Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, Xiaojin G, Ying X, Yuan W et al. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in

Patients \geq 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. PLoS. One. 2016;11:e0165672.

28. Nelson W, Tong YL, Lee JK, HALBERG F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.

29. Perez de PA, Fernandez-Vazquez F, Cuellas-Ramon JC, Gibson CM. Coronary Angiography: Beyond Coronary Anatomy. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006;59:596-608.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

IV. ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

a.C.: Antes de Cristo

a.m: Antes del Meridiano

AAS: Ácido acetilsalicílico

ABC: Área Bajo la Curva de tiempo-concentración

ACCF: American College of Cardiology Foundation

ACTH: Hormona Adenocorticotropa

ACTPp: Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea primaria

ACV: Accidente Cerebro-vascular

ADP: Adenosin Difosfato

AE: Angina Estable

AI: Angina Inestable

AHA: American Heart Association

A-I: Angiotensina I

A-II: Angiotensina II

ANOVA: Análisis de la Varianza

ARP: Actividad de Renina Plasmática

bHLH-PAS: basic helix-loop-helix-Period-Arnt-Single-minded)

BMAL1: receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo

CI: Cardiopatía Isquémica

CK MB: Creatina Quinasa isoenzima MB

CK: Creatina Quinasa

Cl⁻: Cloro

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

Cmax: Concentración Máxima

CRH: Hormona Liberadora de Adenocorticotropa

cTn I: Troponinas I

cTn T: Troponinas T

cTn: Troponinas Cardiacas

CV: Coeficiente de Variación

DE: Desviación Estándar

EC: Enfermedad Coronaria

ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina

ECG: Electrocardiograma

ECV: Enfermedad Cardiovascular

ESC: European Society of Cardiology

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FC: Frecuencia Cardíaca

F-R: Fármaco-Receptor

F-R: Fenómeno

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FT: Factor Tisular

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IAMCEST: Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

IC: Intervalo de Confianza

ICP: Intervención Coronaria Percutánea

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

II: Interleucina

L:O: Ciclo Luz-Oscuridad

LDL: Low Density Lipoproteins

LRS: Límite Superior de Referencia

MAPA: Monitorización Ambulatoria no invasiva de la Presión Arterial

MESOR: Midline Estimating Statistic of Rhythm

MILLIS: Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size

ng/l: nanogramos por litro

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

OMS: Organización Mundial de la Salud

ON: Óxido Nítrico

OR: Odds Ratio

P.C.R: Proteína C Reactiva

P.m: Post Meridiano

PA: Presión Arterial

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1

PCEH: Parada Cardíaca Extrahospitalaria

PCR: Parada Cardiorrespiratoria

PCM: Primer Contacto Médico

pg/l: picogramos por mililitro

REM: Rapid Eye Movement

RIQ: Rango Intercuartílico (RIQ)

r-PA: Reteplasa

SAMUR-PC: Servicio de Asistencia Municipal de Urgencias y Rescate-Protección Civil

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del segmento ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST

SCN: Suprachiasmatic Nucleus

SEM: Servicio de Emergencias Médicas

SLF: Stents Liberadores de Fármacos

SNC: Sistema Nervioso Simpático

SNV: Sistema Nervioso Vegetativo

SPSS: Statistical Package for the Social Science

STATA: Data Analysis and Statistical Software

Study ISIS-2: Second International Study of Infarct Survival

Study TIMI II: Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II Study

Study TIMI III: Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry and Trial

TFCC: TIMI Frame Count Corregido

TGHT: Tracto Genículo-Hipotalámico

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tmax: Tiempo deconcentración máxima

TNI: Troponina I

TNK-Tpa: Tenecteplasa

t-PA: Activador Tisular del Plasminógeno

TRHT: Tracto Retino-Hipotalámico

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

USVA: Unidades de Soporte Vital Avanzado

WHF: World Heart Federation

“Pues quien conoce los cambios de las estaciones y la salida y el ocaso de los astros, a la vista de cómo ocurre cada uno de esos hechos, podrá prever cómo va a ser el año. Al reflexionar y prever de este modo, conocerá perfectamente la ocasión oportuna de cada caso, conseguirá curar en la mayor parte de las ocasiones y obtendrá un éxito grandísimo en la ciencia médica.

Si alguien pensara que esos datos son propios de la meteorología, en caso de cambiar de criterio, sabrá que la astronomía contribuye a la medicina, no en poquísima, sino en grandísima medida. En efecto, los órganos internos les cambian a los hombres juntamente con las estaciones.”

SOBRE LOS AIRES, AGUAS Y LUGARES

Corpus Hippocraticum.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la cronobiología ha despertado un interés creciente en cuanto a la investigación de las bases fisiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad cardiovascular, evidenciándose la existencia de variabilidad circadiana en la aparición de eventos cardiovasculares modulada por la influencia de sucesos externos (sociales, laborales, medioambientales, etc.) e internos (relojes biológicos) sobre aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular¹⁻⁵.

Los ritmos biológicos constituyen una característica endógena de la mayoría de las especies, estando determinados por “relojes internos” situado en el núcleo supraquiasmático (SCN), capaces de establecer patrones rítmicos sincronizados a condicionantes externos (día-noche, luz-oscuridad), igualmente cíclicos, permitiendo así un proceso adaptativo del ser humano a su entorno^{1,4,5}.

En la década de los 90, la clonación de genes reveló que el reloj biológico tiene expresión en varios tipos de células, lo que sugiere que cada órgano pueda poseer un reloj interno altamente específico, llamado reloj periférico, cuya base de regulación es idéntica al del reloj central, como se muestra en muchos de los componentes del tejido cardiovascular y hemostático (cardiomiocitos, musculatura lisa vascular, endotelio vascular)^{1,2}, siendo capaces de mantener una persistencia circadiana, independientemente de las aportaciones del SCN⁶⁻¹⁰ y desempeñando un papel crucial para la regulación circadiana de la fisiología corporal.

Se han demostrado variaciones circadianas en la función del endotelio vascular intacto, cuya disfunción supone uno de los mecanismos homeostáticos más importantes que intervienen en los accidentes cardiovasculares y que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria^{1,11}, con una disfunción vasomotora matutina que conlleva un aumento de la actividad protombótica y vasoconstrictora^{11,12}, todo ello en un contexto de sinergia con otros mecanismos “disparadores”, tanto endógenos (aumento matutino de los niveles plasmáticos de catecolaminas, cortisol, presión arterial, frecuencia cardíaca y resistencias vasculares), como exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación o inicio de la actividad)^{1-5,13-22}. Estos factores contribuyen de forma determinante al patrón circadiano de vulnerabilidad cardíaca^{2,15,18,19,23-25}, que incrementa el riesgo de padecer eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana, entre las 6-12 horas^{17,21,22,24-43}.

La enfermedad coronaria (EC) lleva siendo la principal causa individual de muerte en la población española durante más de 30 años (I.N.E. 2014) y el síndrome coronario agudo (SCA) la manifestación clínica más frecuente y principal causa de mortalidad, morbilidad y coste sanitario en Europa^{44,45}. El SCA da lugar a dos diagnósticos principales: angina inestable (AI) e infarto agudo de miocardio (IAM).

A pesar de la reducción constante que desde 1975 se ha observado en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España, la EC sigue siendo la causa individual de muerte más frecuente para los varones y la segunda para las mujeres⁴⁶. Ésto se debe fundamentalmente, al progresivo envejecimiento que ha experimentado la población española en las últimas décadas.

Durante los últimos 10 años, la población española de 25-74 años ha aumentado en un 15%, mientras que la población de edad ≥ 75 años ha aumentado en un 34%⁴⁷. Además, se prevé que, de 2013 a 2049, los individuos de 25-74 años disminuirán en un 9%, estabilizándose en este grupo de edad el número de casos de síndrome coronario agudo, mientras que la población de edad ≥ 75 años aumentará en un 110%^{47,48} aumentando significativamente el número de casos de EC en el grupo de edad más avanzada.

Por ello, el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades aumentará a lo largo de las próximas décadas^{44,48}. Se estima que en España habrá un importante aumento del número de casos de SCA los próximos 35-40 años (2013-2049), en la que los casos de SCA aumentarán un 69-116% en el grupo de edad avanzada (≥ 75 años) pasando de 28.296 a 47.920 en los varones y de 27.651 a 59.990 en las mujeres, cuando la población de edad ≥ 75 años alcance un 24% del total de la población española en 2049⁴⁴. Por otro lado, los casos de SCA en pacientes de 25-74 años aumentarán en un 6% en los varones y un 26% en las mujeres, según presunciones respecto a las tendencias y las proyecciones poblacionales^{44,47,48}.

Basándose en los resultados del estudio MASCARA⁴⁹, en la última década, la proporción de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) ha disminuido, mientras que la proporción de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) ha aumentado. Los pacientes con SCASEST tienden a ser de mayor edad y a tener una EC más extensa^{49,50}, con lo que teniendo en cuenta el envejecimiento esperado de la población, se prevé un aumento del porcentaje de pacientes con SCASEST en las próximas décadas.

El proceso histopatológico fundamental subyacente en la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis⁵¹⁻⁵³. Desde el inicio en la formación de la placa ateromatosa todos los mecanismos fisiopatológicos están basados en la interacción y retroalimentación del eje inflamación-trombosis⁵³. Su génesis se inicia con la disfunción endotelial⁵⁴⁻⁵⁶, que precede a la primera manifestación anatómica de alteración arterial que es la estría grasa y la potencial aparición de pequeñas placas ateromatosas, llamadas «vulnerables» o de «alto riesgo»⁵⁷, como causa principal, junto con su posterior rotura, de los eventos y las complicaciones en el territorio coronario⁵⁷⁻⁶¹.

La aterotrombosis representa el fenómeno anatómico-clínico clave en la progresión de las lesiones ateroscleróticas y la génesis de los síndromes coronarios agudos⁵⁸⁻⁶⁰. Su mayor expresión -la oclusión trombótica completa y abrupta de un vaso arterial coronario- provoca el infarto agudo de miocardio^{62,63}. Existe un complejo entramado de relaciones entre ambos procesos, que se influyen de forma recíproca⁶³.

En ambos procesos interviene un componente celular variado, entre los que se encuentran células endoteliales, musculares lisas de la pared vascular, inflamatorias, linfocitos y plaquetas, así como también un variado componente humoral en el que se incluyen partículas de LDL (Low Density Lipoproteins)-colesterol modificadas, citoquinas y otras sustancias mediadoras de la inflamación de muy diversa naturaleza^{64,65}, que hacen de la aterotrombosis una enfermedad poligénica, multifactorial, inflamatoria e inmunológica^{54-56,64-68}.

En cuanto al diagnóstico de IAM y las posibles estrategias terapéuticas de revascularización miocárdica, precisan de un diagnóstico inicial que permita una estratificación temprana del riesgo en aquellos pacientes que presentan dolor torácico agudo, identificando aquellos pacientes en los que una intervención temprana puede mejorar los resultados terapéuticos⁶⁹⁻⁷².

El restablecimiento del flujo coronario en las primeras 12 horas de evolución de los síntomas, ha demostrado de forma inequívoca un beneficio en cuanto a la reducción de la morbi-mortalidad a corto y largo plazo⁷². El beneficio de la reperfusión miocárdica es mayor cuanto más precozmente pueda realizarse la revascularización coronaria (trombolisis farmacológica vs ACTPp (Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea Primaria)), siendo especialmente manifiesto en las primeras horas de evolución del IAM⁷²⁻⁷⁴.

Existen básicamente dos métodos de reperfusión coronaria cuya eficacia está ampliamente establecida: la reperfusión mecánica mediante el intervencionismo coronario percutáneo mediante ACTPp y la reperfusión farmacológica con agentes fibrinolíticos^{72,75}.

En los diferentes estudios comparativos entre ambos, la ACTPp consigue mayores tasas de reperfusión, menos reoclusiones, mejor función ventricular y mejores resultados clínicos^{74,75}.

La ACTP se ha convertido por ello en la técnica de revascularización miocárdica más frecuentemente utilizada en España, siendo de elección en el infarto de miocardio en la fase aguda⁷² (primeras 12 horas) -Clase I-, como ACTP primaria, así como Clase IIA ante pacientes con signos de alta sospecha de fracaso de trombólisis (para ACTP de rescate) o contraindicación para la trombólisis (para ACTP primaria)^{70,72,74-79}.

Sin embargo, existen diferencias entre ambos métodos que determinan que ninguna de las estrategias de reperfusión sea óptima para todas las situaciones y debe individualizarse la elección de la misma según el riesgo, retraso y disponibilidad de ambos métodos^{74,76}.

Por otro lado, el previsible aumento de los casos de SCA prevé repercusiones importantes en los costes económicos, en gran parte asociados a las estancias hospitalarias de los SCA, sobre todo en unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias, y a las técnicas de revascularización⁷⁴. Dado que las guías oficiales recomiendan una estrategia invasiva temprana, tanto para pacientes con SCACEST como para los que presentan SCASEST⁷⁴, parece claro que los costes del SCA aumentarán en consecuencia.

Históricamente, han sido continuos los esfuerzos de aproximación al conocimiento de los principales factores de riesgo cardiovascular y del IAM, en un intento de profundizar en aspectos clínicos, fisiopatológicos, epidemiológicos o terapéuticos de la enfermedad^{1,13,17,20-22}. La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, ya ampliamente conocidos y estudiados, son factores predisponentes para el desarrollo de las distintas presentaciones del SCA^{1,13,17,20-22}.

Los avances en la metodología cronobiológica experimentados en las últimas décadas, han permitido conocer aspectos hasta ahora desconocidos sobre el comportamiento de los fenómenos rítmicos en los distintos factores de riesgo cardiovascular que no habían sido considerados en épocas precedentes^{13,15,17,23,25,26,28,29,33-35,37,40,42,80-85}.

En las últimas décadas se han publicado estudios que sugieren la existencia de una variabilidad circadiana en la aparición de los eventos cardiovasculares, con una distribución irregular de los episodios de isquemia miocárdica a lo largo del día^{2,15,17-19,21-28,30-43,86}.

Diversos estudios realizados en la década de los 60 y, más tarde, en la de los 80 del siglo pasado¹⁵⁻¹⁹ observaron una mayor incidencia matutina en el inicio de los síntomas de infarto de miocardio, aportando suficiente información clínico-epidemiológica que corroboraba la existencia de una variabilidad circadiana en la presentación de los episodios de cardiopatía isquémica aguda en la población general con un mayor pico de incidencia matinal^{2,15,17-19,21-28,30-43,86}.

Estudios posteriores demostraron periodos de cronorriesgo, que reproducen un patrón circadiano, tanto de eventos coronarios como de diferentes patologías cardiovasculares a lo largo del día, tales como arritmias cardíacas⁸⁷⁻⁸⁹, muerte súbita^{87,88}, isquemia coronaria silente o infarto de miocardio^{13,17,21,22,87-91}, atribuyendo un estado de mayor vulnerabilidad cardíaca al periodo inmediatamente posterior al despertar, respecto al resto de franjas horarias^{13,17,20,21,27,37}.

El inicio de los SCA se relaciona con la rotura de una placa aterosclerótica complicada⁵⁹. Se ha sugerido que la desigual distribución en la presentación circadiana de los procesos isquémicos coronarios agudos podría estar asociada o desencadenada por fenómenos que muestran una organización temporal similar, como ritmos fisiológicos que presentan un pico de actividad en un determinado momento del día o de la noche^{15,16,18,19,23,25,37,92}.

Así, el avance, tanto en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad isquémica coronaria como de la cronopatología cardiovascular, justifica la génesis de este hecho fisiopatológico que explica una distribución circadiana en la incidencia de la rotura de la placa aterosclerótica.

Este fenómeno determinaría, en base a la disfunción endotelial que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria^{1,13,17,20-22,24,57-61}, un aumento de la actividad protombótica y vasoconstrictora^{11,12}. Todo ello, en un contexto de sinergia con otros mecanismos endógenos circadianos de secreción neurohormonal, mediadores metabólicos e inflamatorios (aumento

matutino de niveles de cortisol, catecolaminas, presión arterial, resistencias vasculares..) ^{1,5,13,17-20,22,25-27,37} y exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación, inicio de la actividad..) ^{1-5,13-22}, que contribuyen, de forma determinante, a una máxima incidencia de infarto de miocardio en las primeras horas de la mañana (6-12 horas) ^{17,21-23,25-43}.

La variabilidad circadiana que muestran algunos de los componentes del sistema fibrinolítico, con niveles plasmáticos de PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) más altos durante la mañana ^{86,93-98}, así como un aumento de la agregación y adhesión plaquetaria, viscosidad de la sangre y altas concentraciones de marcadores de generación de trombina y factores de coagulación, respecto al resto de horas del día ^{11,12,94-96,98-105} contribuyen, en gran manera, al desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos.

Se ha demostrado que estos fenómenos también presentan variaciones diurnas en su actividad y que este hecho además tiene gran influencia sobre la efectividad de determinadas terapias, como la trombolisis farmacológica, lo que sugiere una mayor efectividad de la trombólisis en las horas de la tarde-noche y una tromborresistencia al tratamiento trombolítico en las primeras horas de la mañana (6-12 horas) ^{102,103,106-108}, coincidiendo con los niveles de PAI-1 en su pico más alto ⁹³⁻⁹⁷. Se obtienen así, mejores tasas de reperfusión cuando se administra la terapia trombolítica entre el mediodía y la medianoche respecto a aquellos que la recibieron entre medianoche y el mediodía ^{39,86,91,93,94,97,100-103,105-112}.

Por todo lo expuesto anteriormente, en esta investigación nos planteamos analizar el impacto de la cronobiología en relación al IAM, no sólo en cuanto a la incidencia ^{2,15,17-19,21-43}, como recogen la mayoría de estudios, sino que ahonda en la posibilidad de que esa variabilidad circadiana pueda influir en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización coronaria -trombolisis farmacológica, ya evidenciada en diversos estudios ^{2,15,17-19,21-43} y ACTPp, como tratamiento gold estándar de revascularización coronaria tras IAMCEST ^{70,72-79}.

Este conocimiento tendría importancia no sólo en la mejor comprensión de los mecanismos patogénicos asociados a la enfermedad coronaria sino que, además, pudiera tener un beneficio clínico adicional con implicaciones terapéuticas ^{5,21,29,34,35,43,113,114}, tales como el diseño de estrategias de intervención dirigidas a proveer de mayor protección clínico-terapéutica a los pacientes con IAM en los momentos de mayor riesgo cronobiológico.

El estudio de las variaciones diurnas de la actividad de los diversos tipos celulares, marcadores y mediadores de inflamación^{1,2,18,29,35,64,113} implicados en el SCA abre, a nuestro juicio, un intrigante y desconocido campo del conocimiento de la fisiopatología de los mismos, cuya proyección clínica está aún por descubrir.

ANTECEDENTES Y

ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

2. ANTECEDENTES Y ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

2.1. CRONOBIOLOGÍA

2.1.1. El tiempo (biológico) a través de la historia. Orígenes de la cronobiología.

El concepto de tiempo y la periodicidad de los fenómenos biológicos ocupan un lugar muy importante en las doctrinas de la antigüedad

Los primeros calendarios egipcios datados hacia el 4200 a.C. incluían recomendaciones relacionados con la salud según diferentes épocas del año, mes, hora del día etc. Posteriormente, esta información fue recogida y ampliada por Hipócrates, Aristóteles y más tarde Galeno¹¹⁵.

Algo debían saber médicos y filósofos de la Grecia antigua cuando Hesíodo escribió hacia el año 700 a.C. que “las enfermedades caen sobre los hombres, algunas de día y otras por la noche”. El mismísimo padre de la medicina occidental, Hipócrates (460 aC-370 aC) detectó la ritmicidad de determinadas enfermedades y aconsejaba a los interesados en la medicina “investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas”. Como consejo práctico sugería “administrar las purgas de arriba hacia abajo en el verano, y de abajo hacia arriba en el invierno”¹¹⁵. El médico romano Caelius Aurelianus, considerado el segundo médico romano más importante después de Galeno, observó los ritmos de las enfermedades y anotó que los ataques de asma son más frecuentes de noche que durante el día, y en invierno que en verano¹¹⁵⁻¹¹⁸

Otras escuelas milenarias tratan el concepto de salud y enfermedad desde otra perspectiva. En la medicina china, por ejemplo, la salud se considera como una serie de oposiciones, que incluyen el día y la noche, el sol y la luna. El concepto del tiempo y la periodicidad es fundamental en esta escuela del yin y el yang, y la medicina china, desde el clásico texto *Nei Ching* del siglo III a.C. hasta el presente, considera a los ritmos biológicos dentro de sus métodos diagnósticos y de tratamiento¹¹⁵⁻¹¹⁹.

Todas las civilizaciones antiguas reconocían la importancia de los eventos recurrentes a lo largo de los días o del año. Para los antiguos egipcios, las estaciones y las crecidas anuales del Nilo representaban la base de su economía agraria. Sin embargo, no descuidaban la

importancia de lo que ocurría a lo largo del día. En el monumental templo de Ramsés II en Abu Simbel, por ejemplo, la fachada está decorada con 24 monos, símbolo de la felicidad y de las 24 horas del día (ya que se suponía que estos monos orinaban una vez por hora)¹¹⁹

Unos cuantos siglos más tarde, la expedición de Alejandro Magno a los confines del mundo conocido trajo consigo numerosas descripciones de plantas y animales exóticos. Andróstenes de Tasos, 325 a.C, uno de los cronistas de la expedición, relató que las hojas y pétalos de la planta del *Tamarindus indicus* se movían a lo largo del día, cerrándose por la noche y abriéndose por el día, como “saludando al sol”. Es curioso que casi toda la historia de las observaciones de los ritmos biológicos se refiere a estudios en plantas^{115,117,119}.

El primer experimento cronobiológico verdadero no es la excepción a esta regla. La idea totalmente lógica de que los ritmos en los movimientos de las plantas eran una simple respuesta pasiva a un ambiente periódico se vio desafiada por un experimento realizado y publicado en 1729 por Jean Jacques D’ortous De Mairan, el cual colocó una planta heliotrópica, *Mimosa púdica* (cuyas hojas se mueven al ser tocadas)¹¹⁸.

De Mairan observó que las hojas de la planta se mantenían extendidas durante el día y retraídas durante la noche, algo muy sencillo de explicar en función de la utilización diurna de la energía solar. Sin embargo, el astrónomo fue un paso más allá y realizó un experimento colocando la planta dentro de una caja de madera, con ausencia de luz solar. Para su sorpresa, las hojas de la Mimosa se seguían moviendo, por lo que se demostró por primera vez que los ritmos circadianos eran capaces de mantenerse aún en ausencia de señales temporales ambientales, demostrando así con este experimentos la naturaleza endógena de los ritmos biológicos (es más, aunque muchas veces no se respete, la definición de ritmo circadiano requiere que sean de carácter endógeno, y que no dependan del ambiente de forma absoluta)^{115,116,118-121}.

De Mairan propuso que esta situación era equivalente a la de los pacientes que aún sin saber la hora del día mantenían un patrón de sueño relativamente regular y sugirió extender sus experimentos a otras especies. Pese a algunos esfuerzos tempranos por ahondar en estas ideas en realidad fue muy poco lo que se avanzó sobre estos ritmos endógenos hasta el siglo XX.

La presencia de ritmos en los seres vivos fue descrita sobre todo por naturalistas. Charles Darwin, en sus años de ensayista, propuso en el libro “*El poder del movimiento en las plantas*” que estos ritmos en la posición de las hojas eran una propiedad *inherente* a la planta. Carl von Linné (siglo XVIII), observó que los pétalos de muchas flores se abrían y cerraban en tiempo regulares, llegando incluso a diseñar un “reloj floral”, jardín con plantas que abren sus flores a distintas horas del día, de modo que, observando qué planta tuviese abierta su flor, se podría saber qué hora era^{115,116,118-121}.



El reloj floral de Linneo, con el cual puede saberse la hora (entre las 6 AM y las 6 PM) de acuerdo a qué flores están abiertas o cerradas en el campo¹²².

En la incipiente historia de la cronobiología¹²³, debe destacarse el aporte de las laboriosas abejas. Diversos investigadores demostraron que estos insectos poseían una cierta *zeitgedächtnis* (memoria del tiempo), que ayudaba a encontrar sus fuentes de alimento siempre a la misma hora todos los días, incluyendo experimentos tales como entrenar a las abejas a buscar alimento a una hora determinada en Alemania, llevarlas en avión a Nueva York y comprobar que seguían buscando su comida a la misma hora local alemana^{115,124}.

Por supuesto, la idea de ritmos endógenos e independientes del ambiente no siempre fue recibida con entusiasmo. Hubo sugerencias de que otros factores, fuera del fotoperíodo o la temperatura, eran capaces de sincronizar los ritmos circadianos, relativizando así la necesidad de poseer mecanismos temporales endógenos.

Sin embargo, experimentos muy concluyentes realizados en ambientes ausentes de estas influencias (como por ejemplo, en Antártida, o en satélites en órbita extraterrestre) han demostrado sin lugar a dudas la naturaleza endógena de estos ritmos^{115-121,124-127}.

El primero que describió los ritmos en humanos de una manera exhaustiva fue Sanctorius de Padua (1561-1636)¹¹⁵, médico y fisiólogo, con grandes descubrimientos sobre la temperatura, respiración y peso corporal que experimentaba sobre su propio cuerpo, determinando que el peso corporal presentaba un ritmo diario y era menor por la mañana, además de inventar el termómetro clínico y otro instrumento (pulsilogium) que le permitía medir el pulso¹¹⁷. Así por tanto, Sanctorius sin saberlo, fue el primero en hacer “autorrítmometría”^{115-117,122,125-127}.

En 1823 el médico alemán Christoph Hufeland notó que “el período de 24 horas que se impone a todos los habitantes de la Tierra” y adelantándose en más de un siglo a los conceptos de la cronomedicina, escribió que “en todas las enfermedades aparece este período regular; es, en cierta forma, la unidad de nuestra cronología natural”¹¹⁹.

Los trabajos de William Ogle sobre la temperatura en los seres humanos, publicados en 1866, constituyen una de las primeras referencial al carácter endógeno de los ritmos circadianos¹¹⁹, describiendo que la temperatura comienza a subir por la mañana antes de despertar, llega al máximo por la tarde y comienza a disminuir cuando todavía estamos despiertos, sin que estas variaciones puedan atribuirse a ningún cambio externo^{98,119}.

Curt Richter (1894-1989)¹²⁸ estudió a lo largo de su carrera las bases biológicas de la conducta animal, describiendo los ritmos circadianos como un hecho endógeno, no dependiente del ambiente ni aprendizaje, y observó que los animales perdían la ritmicidad únicamente cuando se lesionaba la zona hipotalámica del cerebro, que años más tarde confirmó la identificación de los núcleos supraquiasmáticos, como el principal reloj biológico en los mamíferos^{115,117}.

La cronobiología moderna

El inicio de la cronobiología moderna se sitúa en 1960, con la celebración del Simposio sobre Relojes Biológicos de Cold Spring Harbor, propuesto por los considerados padres de la cronobiología moderna, Jürgen Aschoff¹²⁹ y Colin Pittendrigh¹³⁰ donde se introdujo por primera vez el concepto de *reloj biológico*^{117,129,130}.

Realizaron experimentos con variaciones diarias de la temperatura corporal y utilizó el término *Zeitgeber* (*Zeit*, “tiempo” y *Geber* “dador”) para definir los agentes externos que pueden poner en hora el reloj circadiano y actividad-reposo en humanos bajo condiciones de aislamiento absoluto, encontrándose que los ciclos endógenos respondían con un período de aproximadamente 25 horas en la mayoría de los casos. Aschoff presentó en el simposio la *regla circadiana de Aschoff*¹¹⁷ que relaciona el periodo de un ritmo circadiano con la intensidad de la luz ambiental^{5,115,117,122,124-127,131,132}.

Colin Pittendrigh (1918-1996)¹²⁷, llevó a cabo los primeros estudios cronobiológicos sobre el ritmo de eclosión de los huevos de la mosca *Drosophila pseudoobscura*, que tiene lugar de forma regular cada 24h, escribiendo junto a Serge Daan, biólogo, cinco artículos considerados como los “clásicos” del mundo de la cronobiología¹²⁷. En éstos, demostraron la independencia del reloj biológico respecto a la temperatura ambiental, el carácter endógeno del ritmo respecto a las condiciones de iluminación, el mecanismo regulador de los ritmos mediante un oscilador de mañana y otro de tarde y la respuesta fotoperiódica del organismo en función de las horas de luz del día^{5,115,117,122,124-127,131,132}.

Franz Halberg (1919 – 2013) acuña el término *circadiano*^{5,122,131} a partir de los términos *circa* (lat., “alrededor”) y *diem* (lat., “día”), junto con Reinberg¹³³, fue el principal impulsor de la cronobiología, fundando los laboratorios de Cronobiología de la Universidad de Minnesota y convirtiéndose en uno de los principales impulsores de la cronofarmacología (ciencia que estudia el modo en que difiere la actuación de los medicamentos en función de la hora del día^{5,122,124,131,132,134,135}).

2.1.2. Definición de cronobiología y clasificación de los ritmos biológicos.

La *Cronobiología* es una disciplina de la fisiología que estudia los ritmos (cronos) biológicos (bios), incidiendo tanto en su origen como en sus características e implicaciones^{115-118,122,131,136}.

Es necesario diferenciar el concepto de ritmo y ciclo. *Ciclo* es la secuencia de fenómenos que se repiten en el tiempo, con el mismo orden y con los mismos intervalos¹²².

Cuando un ciclo ocurre en un intervalo de tiempo constante y previsible se habla de *ritmo*, es decir, la recurrencia de un fenómeno en un intervalo de tiempo más o menos regular. La *frecuencia* nos indica el número de ciclos que tiene lugar por unidad de tiempo, y el *período* es el tiempo que tarda en repetirse un ciclo completo^{127,131}.

El ritmo es un fenómeno universal y ocurren en todos los niveles de organización que se estudien: desde el nivel molecular hasta niveles sociales, pasando por supuesto por ritmos a nivel del organismo como un todo. Es más: los ritmos biológicos también ocurren en todas las especies estudiadas, sean procariontes o eucariontes, plantas o animales, presentando oscilaciones periódicas en su conducta y funciones fisiológicas -el ritmo es la esencia de la vida; si hay vida, hay ritmo^{116,122,131,132}.

El ritmo es la manera de contabilizar el paso del tiempo de los organismos vivos. Cada célula tiene su ritmo de división, los latidos cardiacos, frecuencia respiratoria, toma de alimentos y líquidos, la actividad motriz o la reproducción. Muchos de los procesos fisiológicos fluctúan en consonancia con los comportamentales y el motivo no es otro que la necesidad de adaptación a un entorno que es fundamental para la supervivencia de las especies^{116,122,131,132}.

A lo largo de la evolución, las especies han tenido que realizar adaptaciones a los cambios en las condiciones ambientales, como las que constituyen los cuatro grandes ciclos geofísicos, el ciclo día-noche, el ciclo lunar, las estaciones y las mareas. El comportamiento y los sistemas biológicos subyacentes se acoplan a las exigencias provenientes del medio externo, y así alcanzan el nivel óptimo cuando el organismo lo requiere, dando una respuesta adecuada en relación con los imperativos externos^{137,138}.

Así, la actividad rítmica es una propiedad fundamental de toda materia viva y por ello la ritmicidad de las variables y funciones fisiológicas y el carácter cíclico de los actos conductuales son una característica común a todos los organismos¹³⁷.

La programación temporal permite que los organismos estén preparados con antelación, para así poder hacer frente a los cambios ambientales que les rodea¹³⁹, siendo, de especial interés, los ritmos oscilatorios que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud y en el desarrollo de algunos estados patológicos^{135,139}.

La actividad de cualquier ser viviente es un fenómeno que se manifiesta siempre con una variación regular y no como un proceso continuo. Así, al estudiar la relación entre el tiempo y alguna actividad vital de la índole que sea (el crecimiento, la reproducción, el comportamiento, la respiración, el sueño y la vigilia...), se descubre la existencia de ciclos o periodos que nos indican claramente cómo dichas actividades no se desarrollan de forma continua^{136,139-141}.

Al investigar las causas de estos «ritmos o relojes biológicos»¹⁴² se demuestra que gran parte de ellas tienen un origen externo, como pueden ser la fotoperiodicidad, los cambios climáticos estacionales, las mareas, etc¹²⁰.

La secuencia de eventos en la investigación de los ritmos biológicos suele comenzar con su estudio bajo condiciones naturales. Para comprobar el carácter endógeno de los ritmos se requiere realizar los experimentos bajo *condiciones constantes de laboratorio*, de modo que si los ritmos desaparecen, entonces se trata de ritmos *exógenos o extrínsecos*, que requieren de un mecanismo cíclico ambiental para poder expresarse, como la fotoperiodicidad o cambios climáticos estacionales¹⁴³⁻¹⁴⁵. Si, por el contrario, los ritmos persisten incluso, en ausencia de la influencia de ritmos exógenos, se definen como ritmos *endógenos*.

Los ritmos extrínsecos están impuestos desde fuera del ser vivo, con factores desencadenantes como el ambiente (luz, temperatura, humedad...) y los fenómenos cósmicos (alternancia día-noche, fases lunares, variaciones estacionales...). Los factores externos actúan sobre el organismo a través de su sistema nervioso y éste normalmente acciona el sistema endocrino^{139,141,146}.

Los ritmos endógenos son fenómenos rítmicos que no están determinados por factores ambientales, aunque éstos pueden modificarlos¹⁴¹.

Dentro de la cronobiología, se conoce como “*ritmos biológicos*” a la recurrencia de fenómenos dentro de un sistema biológico con intervalos regulares^{118,119,122,147}. Estos ritmos suponen una adaptación frente al medio. Sus características están determinadas genéticamente. Y, una vez establecidos, son generados por el propio organismo independientemente de las variables externas, como endógenos^{118,119,132}. De hecho, en condiciones constantes de luz y temperatura los ritmos manifiestan su frecuencia intrínseca (frecuencia en curso libre).

Según su frecuencia en curso libre, los ritmos biológicos se clasifican en¹⁴⁸:

Ritmos de frecuencia alta (periodo en curso libre < 30 min.). Por ejemplo: latido cardiaco, la frecuencia respiratoria o la actividad del cerebro medida mediante electroencefalograma.

Ritmos de frecuencia media (periodo en curso libre entre 30 min. y 6 días):

- Ritmos ultradianos (entre 30 min. y 20 h). Como las fases del sueño de ondas lentas y sueño paradójico.
- Ritmos circamareales (aproximadamente 12 h). La actividad de las especies costeras presenta una ritmicidad circamareal.
- Ritmos circadianos o nictamerales, (del latín *circa*, aproximadamente, y *dies*, día) (20-28 h), con una periodicidad cercana a las 24 horas. El ciclo sueño-vigilia, la actividad motora, la liberación de melatonina y la temperatura presentan patrones rítmicos circadianos.
- Ritmos infradianos (28 h-6 días). Por ejemplo, el nivel de las hormonas de la glándula suprarrenal tiene ritmo infradiano.

Ritmos de frecuencia baja (periodo en curso libre > 6 días)

- Ritmos circalunares (aproximadamente 29 días). La menstruación y la reproducción en animales de zona intermareal se dan con ritmos circalunares.
- Ritmos circanuales (aproximadamente 365 días). Presentan un patrón de ritmicidad circanual la migración, la reproducción en especies de reproducción estacional, la hibernación y la estivación.

<i>Tipo de ritmo</i>	<i>Período</i>	<i>Ejemplo</i>
Ultradiano	0.1 seg	Electroencefalograma
	1 seg	Ritmo cardíaco
	6 seg	Ritmo respiratorio
	60 min	Secreciones hormonales
	90 min	Alternancia de estados de sueño
Circadiano	24 h	Actividad- reposo Temperatura corporal
Infradiano	28 días	Ciclo menstrual
	365 días	Hibernación

Frecuencias de ritmos biológicos

	ALTA FRECUENCIA $\tau < 0.5$ hs.	FRECUENCIA MEDIA $0.5 < \tau < 3$ días	BAJA FRECUENCIA $\tau > 3$ días
Regiones de los ritmos	$\tau \approx 0.10$ seg. $\tau \approx 0.01$ seg. etc.	Ultradiano: $0.5 < \tau < 20$ h Circadiano: $20 < \tau < 28$ h Infradiano: $\tau > 28$ hs. Circamareal: $\tau \approx 12$ hs.	Circaseptano: $\tau \approx 7$ días Circadiseptano: $\tau \approx 14$ d Circavigintiano: $\tau \approx 20$ d Circatrigintano: $\tau \approx 30$ d Circanual: $\tau \approx 1$ año
Ritmos en:	Electroencefalograma Electrocardiograma Respiración Peristalsis	Sueño-Vigilia Actividad-Reposo Movimientos oculares Componentes en sangre, orina, etc. Temperatura Procesos metabólicos	Apareamiento Desarrollo gonadal Migración Menstruación

2.1.3. Fisiología de los ritmos biológicos

Los ritmos biológicos más estudiados han sido los ritmos *ciclos circadianos* (20 y 28 horas), ya que su periodicidad cercana a las 24 horas les permite sincronizarse a los ritmos ambientales de periodo diario, como son los ciclos de luz y oscuridad y de temperatura^{134,135,148}.

Una de las características fundamentales de los ritmos circadianos es su naturaleza *endógena*, es decir, que dependen de la existencia de *relojes marcapasos internos* capaces de generar una actividad rítmica autónoma (oscilador), genéticamente determinada. Sin embargo, en condiciones naturales los ritmos circadianos pueden sincronizarse a periodos diferentes del propio marcapasos endógeno, mediante señales procedentes del medio ambiente, denominadas *Zeitgeber*, que produce el acoplamiento de un ritmo endógeno al periodo del factor ambiental^{134,135,148}.

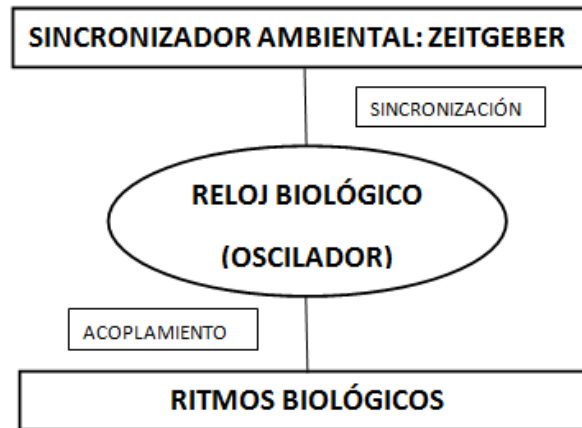
De entre estas señales medioambientales la *luz-oscuridad* es, sin duda, el factor de sincronización más importante, aunque no el único; así otros factores como la temperatura, el ruido, presencia o ausencia de alimento, olores, actividad motora, factores sociales y actividad laboral permiten la adecuación para la interacción entre individuos..^{128,149}.

Utilizamos la palabra *Zeitgeber* (“dador de tiempo”, introducida por J. Aschoff) para designar a cualquier factor ambiental periódico capaz de sincronizar un ritmo biológico^{117,134}.

Podemos deducir que el periodo de un ritmo circadiano resulta de la interacción entre la actividad del marcapasos endógeno y la acción de factores de sincronización. Cuando un organismo se encuentra en condiciones de aislamiento del medio externo, con condiciones ambientales constantes, esta ausencia de *zeitgebers* hace que se manifieste el ritmo biológico con el periodo propio del oscilador endógeno, denominando el ritmo en *curso libre (free running)*^{121,125}. El periodo del ritmo que se manifiesta en curso libre se conoce como periodo endógeno y se designa con la letra griega *tau* (t). El ritmo tau es una característica propia de cada especie que se transmite de forma mendeliana y que es probable que se encuentre determinada genéticamente^{121,125}.

En presencia de un sincronizador (por ejemplo ciclos luz/oscuridad), el ritmo adquiere el periodo propio del sincronizador, habitualmente designado con la letra “T”.

Principales componentes del sistema circadiano



Sin embargo, tanto o más importantes que estos componentes, son las relaciones entre ellos (lo que lo constituye en un verdadero sistema): un mecanismo de *sincronización o encarrilamiento* entre el zeitgeber (entorno ambiental) y el reloj (la vía de entrada), en la que el ritmo exógeno no genera ningún ritmo en el organismo, sino que encarrila ritmos endógenos ya existentes y un mecanismo de *acoplamiento* entre el reloj biológico y los ritmos que controla, cuando el organismo se encuentra bajo condiciones ambientales periódicas manifestando un ritmo circadiano con el mismo periodo que el entorno^{118,119,121}.

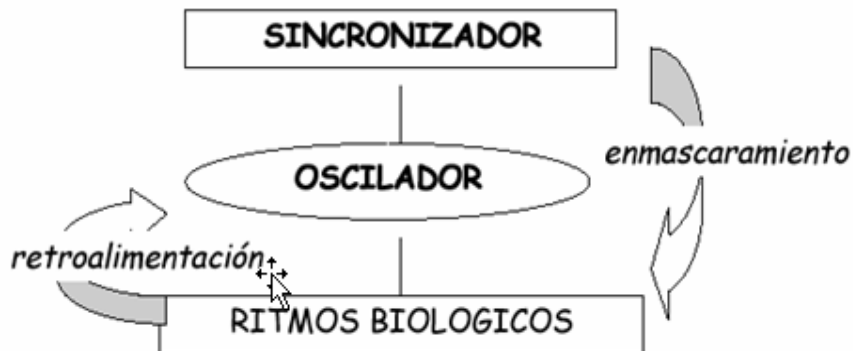
Este encarrilamiento surge como necesidad de adaptarse al entorno para un mayor aprovechamiento energético y de recursos y al hecho de que la mayoría de los organismos presentan una tau diferente de 24 horas.

Además los ritmos son capaces de “retroalimentar” la actividad del reloj, un fenómeno que seguramente sirva para poner en hora más finamente al oscilador.

El hecho de que existan osciladores autónomos a nivel de la entrada sensorial (por ejemplo, en la retina de mamíferos) y que éstos interactúen con el oscilador central ofrece un nivel adicional de regulación del sistema. Por último, los estímulos ambientales pueden afectar directamente a los ritmos, sin pasar por el control del reloj, en el proceso denominado

enmascaramiento. Por ejemplo, el encendido de las luces durante la noche afecta directamente la actividad locomotora de animales nocturnos, a veces sin llegar a sincronizar el reloj¹²⁵.

Mecanismos de enmascaramiento (del *zeitgeber* a los ritmos) y de retroalimentación (de los ritmos biológicos al reloj)



2.1.4. Ritmos circadianos: Reloj endógeno en el mamífero

En los mamíferos, las funciones de nuestro organismo son capaces de anticiparse al tipo de actividad que se aproxima. Así, las fases del ciclo sueño-vigilia en el adulto humano, la actividad motora espontánea, la temperatura corporal, niveles intracelulares de electrolitos como el cloro, los niveles de hormonas, como el cortisol o la melatonina... siguen un ritmo biológico de entre 20-28 horas, esto es un *ritmo circadiano*^{118,119,121,125}.

Dentro de un organismo, cada célula, cada tejido, cada órgano tiene su propia ritmicidad^{147,150,151}. Las características de los ritmos circadianos se podrían resumir en los siguientes¹⁵²

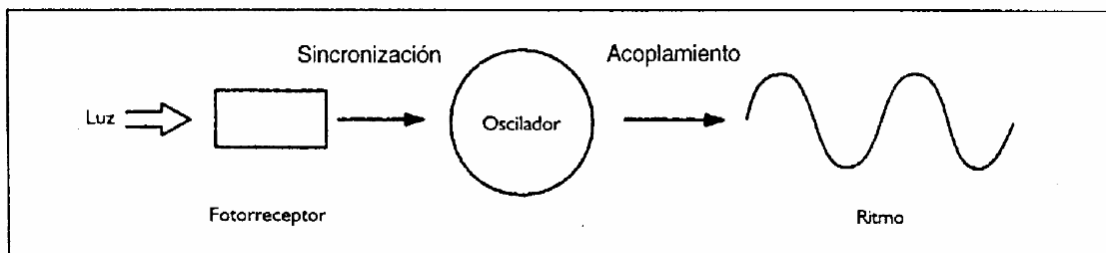
- Son endógenos, es decir, persisten en el organismo en ausencia de los estímulos ambientales.
- En condiciones constantes se presenta una oscilación espontánea con un periodo cercano a las 24 horas (de ahí el nombre *circadianos*).

- Se pueden sincronizar a condiciones ambientales que posean un valor de periodo aproximado de 24 horas, permitiendo a los organismos experimentar adelantos o retrasos en sus ritmos endógenos, igualándolo al del ciclo ambiental externo.
- Tienen la capacidad de compensar los cambios físicos-químicos (temperatura....) del organismo para permanecer constantes

Existe una jerarquía entre los distintos ritmos, y el encargado de coordinarlos sería el marcapasos principal o *reloj endógeno*^{148,150}.

Así por tanto, en Cronobiología, al conjunto de estructuras cuya misión consiste en organizar los ritmos de determinados procesos fisiológicos es lo que conocemos como *sistema circadiano*, integrado por tres elementos^{117,148}.

- **Oscilador endógeno o marcapasos, cualquier sistema capaz de generar por sí mismo cambios cíclicos.**
- **Las vías aferentes que conducen la información de señales procedentes del medio externo u otras zonas del sistema nervioso al marcapasos endógeno.**
- **Las vías eferentes que acoplan el marcapasos con los sistemas efectores que producen los ritmos.**



Mecanismos generales de los ritmos biológicos¹¹⁷

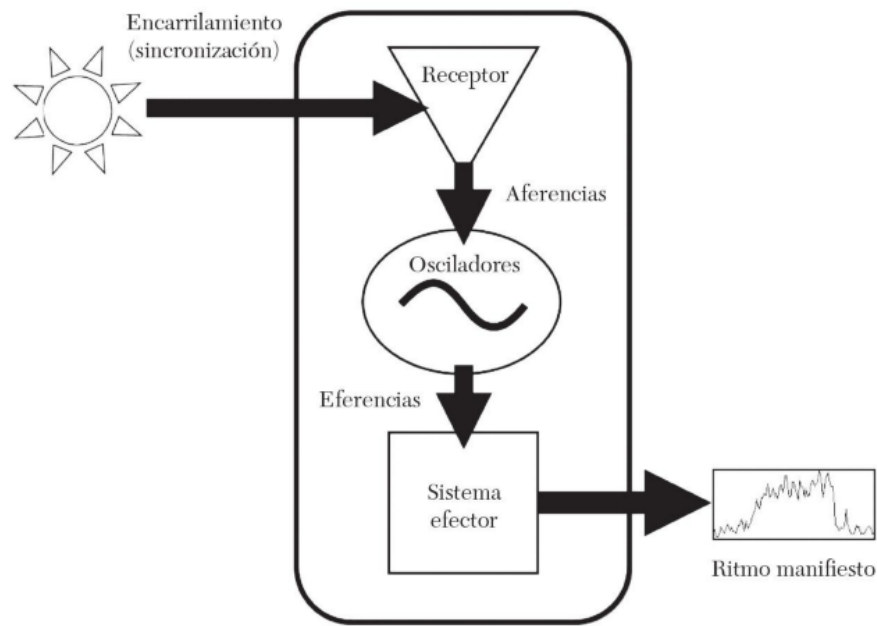
Este oscilador central está conectado a un sensor de luz prominente, que es la retina, pero también, de múltiples maneras a otros efectores, como áreas cerebrales cruciales en la secreción de hormonas o en el control de comportamientos como la actividad locomotora, el sueño, la alimentación o la ansiedad^{117,122,148}. El reloj se conecta con sus efectores mediante tractos nerviosos, es decir, mediante una conexión neural, y también mediante la secreción de factores humorales.

La búsqueda del reloj circadiano de los mamíferos ha sido una de las más interesantes aventuras de las neurociencias contemporáneas.

Así, la primera pista acerca de dónde se encontraba el reloj de los mamíferos la proporcionó el biólogo estadounidense Curth Richter¹²⁸ en torno al año 1920, con experimentos basados en lesiones de zonas específicas del cerebro, Richter concluyó que el reloj circadiano debía de estar en la región del hipotálamo, que estaba involucrado en la generación de ritmos.

Pero no fue hasta el año 1972¹⁵³ cuando dos grupos de investigadores –Friedrich K. Stephan¹²⁶ e Irving Zucker¹⁵³, reflexionaron sobre la importancia de la luz en los ritmos y optaron por buscar el reloj en el camino que va desde el ojo hasta el cerebro. Así, fue como identificaron los núcleos supraquiasmáticos (NSQ)¹⁴⁷, situados en el hipotálamo, como el verdadero reloj circadiano, capaz de generar ritmos de forma endógena, sincronizarse con los ciclos externos y hacer que todo el organismo siga este mismo ritmo, sino que también permitió identificar las vías nerviosas que llevan información para que el reloj se pueda poner en hora (*vías aferentes*) transmitiendo señales lumínicas y otras, como estado de alerta, aumento de actividad..., hacia el reloj y las vías de salida (*vías eferentes*) que llevan información desde los NSQ hacia el resto del cuerpo y generan ritmos en las variables que observamos^{133,147,152-158}.

En los mamíferos, si bien los NSQ no constituyen el único reloj posible, sí puede decirse que es él quien dirige la ritmicidad circadiana en forma predominante, aún controlando la ritmicidad de otros relojes secundarios^{153-155,157}.



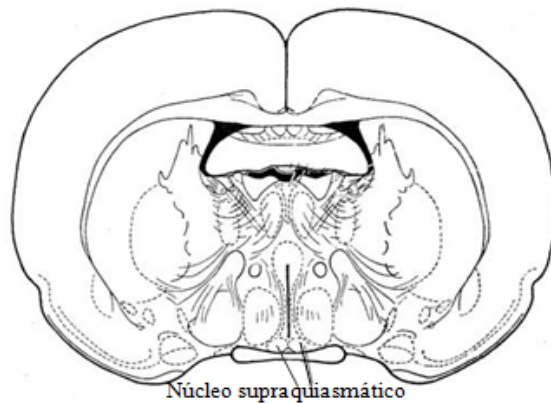
Elementos del “sistema circadiano”. La luz actúa sobre los “receptores”, los cuales mediante las “vías nerviosas” (aférentes), llevan señales al “reloj biológico central”, los “núcleos supraquiasmáticos” (o NSQ). Desde ahí, por las “vías nerviosas eferentes”, las señales llegan a todo el organismo y se observa “ritmos circadianos” locales por todos sitios (ritmos manifiestos) ^{117,148}

- El reloj o marcapasos endógeno

En los mamíferos, incluido el hombre, los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQ) constituyen el reloj endógeno del organismo ^{131,147,159}.

Los NSQ son dos estructuras ovals localizadas en la zona ventral del hipotálamo, sobre el quiasma óptico y a ambos lados del tercer ventrículo.

Cada NSQ contiene aproximadamente 10000 neuronas, cada una de las cuales contiene los elementos moleculares necesarios para generar oscilación rítmica. Además funcionan acopladas entre sí, aunque una vez aisladas mantienen su ritmo en condiciones in vitro ^{159,160}.



Localización del núcleo supraquiasmático según el atlas de Köning y Klippler (1967)

Experimentos ya clásicos¹⁶¹, mostraron que la ablación de los NSQ conlleva la pérdida de numerosas funciones fisiológicas y conductuales de actividad rítmica (actividad motora, ciclo sueño/vigilia, ingesta de comida y bebida, temperatura y secreción hormonal, en varias especies de mamíferos, incluido el hombre^{159,161} y que el trasplante de tejido de los NSQ fetal restituye la temporalidad en el organismo lesionado¹⁶²⁻¹⁶⁴.

El núcleo supraquiasmático presenta ritmicidad circadiana en la utilización de glucosa y en la actividad eléctrica de sus neuronas¹⁵², que se mantiene al aislar este núcleo del resto de las áreas cerebrales^{152,154}.

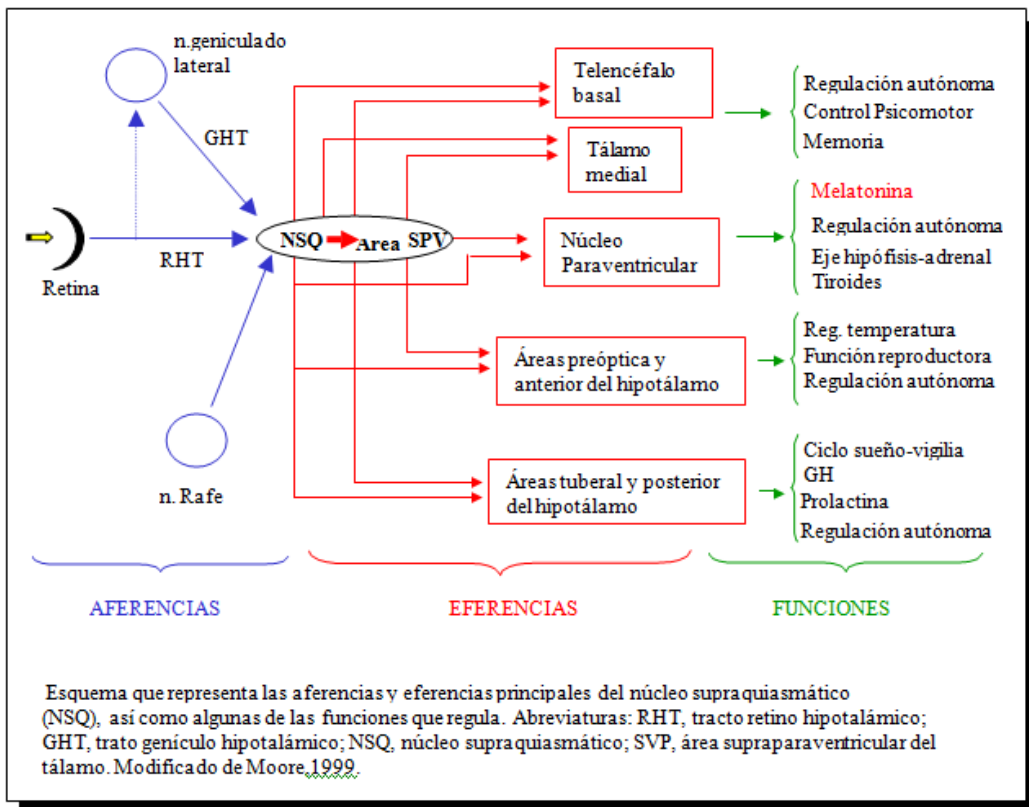
Este núcleo sería el marcapasos principal existiendo osciladores secundarios en núcleos del hipotálamo anterior (núcleo paraventricular hipotalámico) y del hipotálamo tuberal (núcleo paraventricular talámico y el núcleo septal lateral). Estos núcleos reciben conexiones directas desde el marcapasos principal^{147,160}.

Si bien muchísimos ritmos diarios se encuentran directamente bajo el control de los NSQ, en el caso del hombre, además existen otros sitios generadores de ritmos (osciladores subsidiarios), controlados por éste y cuya sincronización no parece depender del ciclo luz-oscuridad (L:O), sino más bien de ciertas rutinas, patrones de alimentación o actividad social... que en el caso de los seres humanos, podría reducirse a la presencia de un "simple reloj de pulsera"^{147,148,152}. De todos modos, con la literatura disponible hasta el momento, puede asegurarse que los NSQ constituyen el reloj central más importante en los mamíferos, y que el ciclo L:O es, asimismo, la señal ambiental más importante en la sincronización de los ritmos biológicos conocidos^{162,163}.

- **Las vías aferentes: El NSQ recibe 3 aferencias principales**^{8,116,117,122,136,147,148,154}.

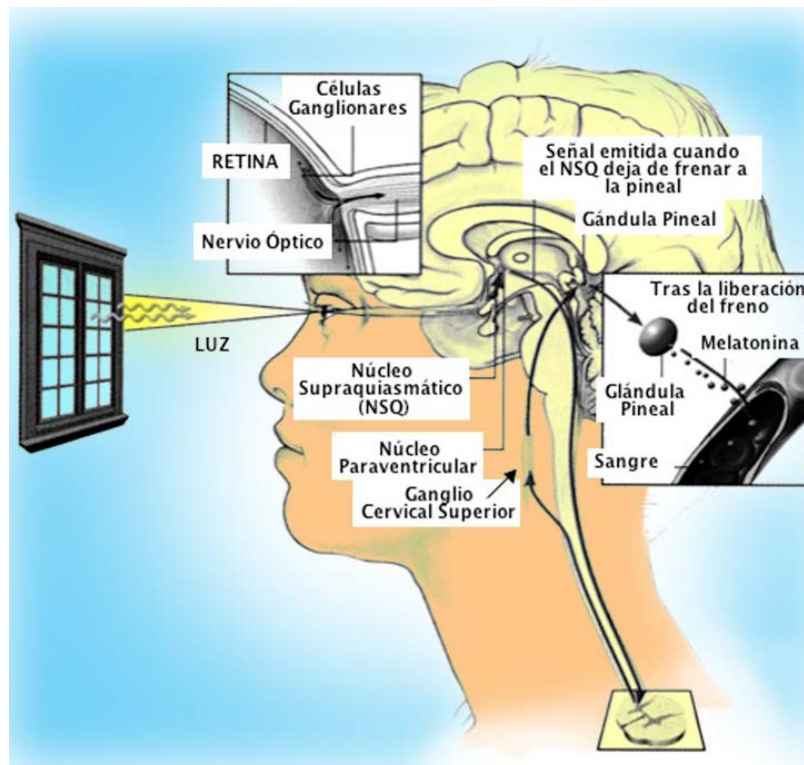
- **Tracto retino-hipotalámico (TRHT):** los fotorreceptores de la retina proyectan directamente al NSQ a través del tracto retino hipotalámico. Esta vía nerviosa lleva la información lumínica y media la sincronización de su actividad con el medio externo. Los neurotransmisores que median la acción de las neuronas de tracto retinohipotalámico son el glutamato y aspartato.
- **Tracto genículo-hipotalámico (TGHT):** el tracto retinohipotalámico envía colaterales al núcleo intergeniculado lateral, que a su vez inerva el núcleo supraquiasmático a través del tracto genículohipotalámico. Las neuronas del núcleo geniculado lateral contienen principalmente neuropéptido y se ha sugerido que el núcleo geniculado lateral integra información lumínica y no lumínica para el sistema de sincronización circadiana que modula la función del núcleo supraquiasmático.
- Las **neuronas serotoninérgicas** provenientes de los núcleos mesencefálicos del rafe inervan el núcleo supraquiasmático. La actividad de estas neuronas depende del estado de vigilia del individuo, ya que disparan de forma regular durante la vigilia, lentamente durante el sueño lento y están silentes durante el sueño REM^{128,140,155}. Se ha sugerido que esta aferencia modularía la sincronización producida por la información lumínica.

El NSQ recibe, además, aferencias desde corteza cerebral, telencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, órganos circunventriculares y tallo cerebral. Estas aferencias transmiten información no-lumínica, principalmente relacionada con el estado en el que se encuentra el organismo¹⁴⁰.



- Las vías eferentes^{116,117,122,136,146-148,154}; Las eferencias del NSQ son de dos tipos:
 - **Nerviosa:** sus principales eferencias nerviosas proyectan al hipotálamo anterior e hipotálamo tuberal, ambos proyectan a órganos efectores. A su vez el hipotálamo anterior inerva, por medio de una vía multisináptica, a la glándula pineal y controla la síntesis de la hormona melatonina^{154,157}.
 - **Hormonal:** la hormona *melatonina* se secreta de manera circadiana al torrente sanguíneo y sincroniza los ritmos de todo el organismo incluido el núcleo supraquiasmático^{146,155,165}.

RITMO CIRCADIANO: NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO (REFERENCIAS)	
Telencéfalo Basal	Tiene la función somática del sueño y su actividad vegetativa
Área pre-óptica	Control de la temperatura corporal, en estado de sueño profundo disminuye la temperatura, además se le atribuye funciones parasimpáticas.
Núcleo Paraventricular	<ul style="list-style-type: none"> • Produce ADH, con la función de aumentar la concentración de la orina y disminuir el volumen durante el sueño para evitar distracciones durante el dormir de las necesidades básicas. • Regula la temperatura • Produce la hormona oxitocina
Núcleo supraventricular del Hipotálamo	Regula el ciclo circadiano
Tálamo Medial	Regula las emociones
Área Hipotalámica Dorsal	Regula el ciclo circadiano
Núcleo Arcuato	Regula la conducta emocional y tiene acciones endocrina en la liberación de GnRH.

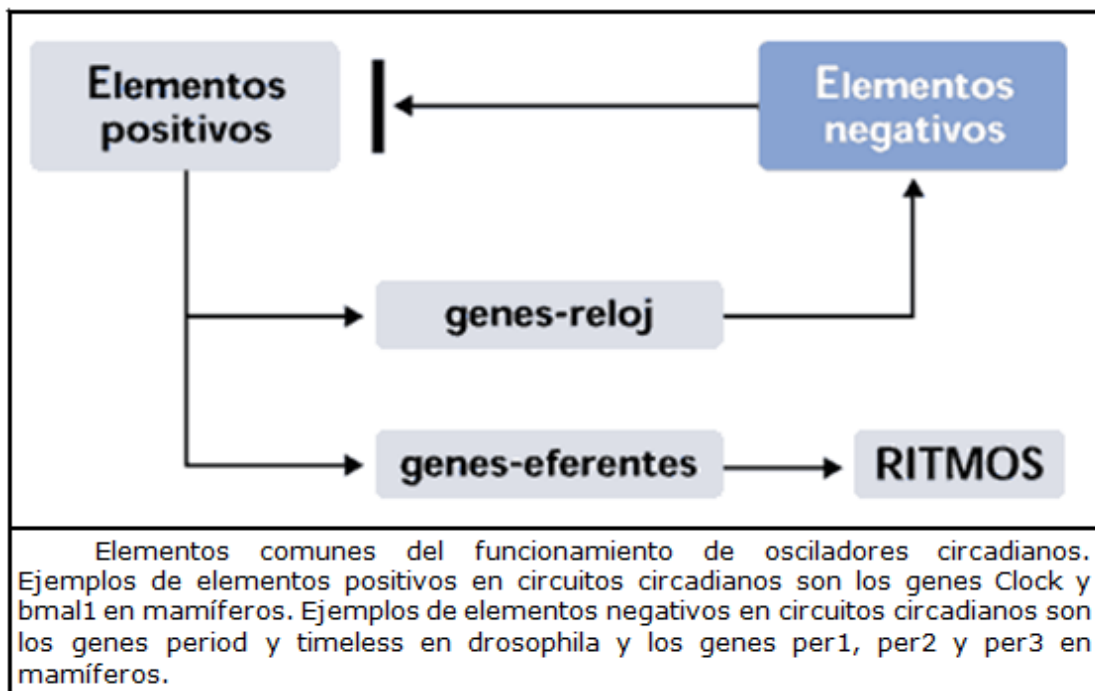


Representación esquemática del sistema circadiano humano y sus principales conexiones.

El reloj circadiano es el NSQ del hipotálamo. Su sincronización depende de la llegada de señales luminosas generadas en las células ganglionares retinianas, cuyos axones forman parte del nervio óptico. Una de las eferencias del NSQ es la que, a través del ganglio cervical superior, llega a la glándula pineal, para controlar la secreción de melatonina. En presencia de luz, el NSQ “frena” a la glándula pineal, y no se sintetiza melatonina. La ausencia de luz libera a la pineal del freno ejercido por el NSQ, lo que permite la síntesis y liberación de esta hormona¹⁶⁵

2.1.4.1. Determinantes genéticos que controlan los ritmos circadianos

Los estudios fisiológicos han sido fundamentales para conocer la manifestación fenotípica de la mayoría de ritmos circadianos. No obstante, en los últimos años los recientes avances de la genética molecular han permitido conocer algunos determinantes genéticos de los ritmos endógenos¹⁶⁶. Un sistema que oscila sería aquél que de una forma regular tiene tendencia a apartarse del equilibrio para volver a él periódicamente. Para ello se requiere un proceso que genere productos (proteínas) encaminados a regularlo (elemento negativo) y a su vez a producir un cierto retraso en la ejecución de la retroalimentación. Por otro lado requerirá de elementos positivos encaminados a que el oscilador no decaiga^{10,165,166}.



Todos los osciladores circadianos conocidos utilizan circuitos que se cierran dentro de la propia célula, es decir, que no requieren de interacciones célula-célula. Se han descrito los genes y factores de transcripción (proteínas que unen secuencias específicas de ADN) que forman este sistema y se han descrito alteraciones del mismo que provocan diversas alteraciones metabólicas¹⁶⁷.

La activación cíclica de unos genes, conocidos como genes controlados por reloj, es lo que constituye el mecanismo molecular del oscilador. Los osciladores utilizan sistemas con elementos positivos y negativos en los que la transcripción de genes reloj da lugar a proteínas (elementos negativos) que actúan para bloquear la acción de elementos positivos cuya función es activar los genes reloj^{147,150,152,156}.

El primer gen descrito del sistema es el gen CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*) en los años 90. Rápidamente se descubrieron otros muchos genes implicados: CLOCK junto con BMAL1 (receptor nuclear traslocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo) y bHLH-PAS (*basic helix-loop-helix-Period-Arnt-Single minded*) comprenden la rama positiva del oscilador circadiano. CLOCK junto con BMAL1 serían capaces de activar al sistema promotor génico E-box. Los genes Per1, Per2, Per3 y los genes Cry1 y Cry2 constituyen la rama inhibitoria del oscilador. La fosforilación de las proteínas PER y TIM es un punto fundamental en la generación del ritmo circadiano¹⁶⁸⁻¹⁷¹.

Se ha demostrado que CLOCK interacciona con BMAL1 e induce de forma directa la transcripción de per1. Esto constituye la primera demostración de la existencia de elementos positivos en el control de reloj endógeno en mamíferos¹⁷². Así se cierra el asa de control del ritmo circadiano: los elementos positivos CLOCK y dBMAL activan la transcripción de los elementos negativos per y tim; los productos PER y TIM penetran en el núcleo y acaban inhibiendo la propia transcripción a través de la inactivación de la capacidad de CLOCK y dBMAL como inductores de su transcripción. Las proteínas PER y TIM acaban siendo fosforiladas y se inactivan, con lo que el dímero CLOCK-BMAL1 puede iniciar el ciclo de nuevo¹⁶⁸⁻¹⁷².

Los componentes moleculares del NSQ tienen su pico de expresión durante el día. Así, la luz induce de forma aguda la transcripción de *per*. Por otro lado, la luz degrada TIM, lo que proporciona un mecanismo de encarrilamiento lumínico de los ciclos moleculares PER y TIM¹⁷³. Los productos de estos genes (las proteínas PER y TIM) regulan su transcripción.

De esto se deduce el siguiente modelo: los genes *per* y *tim* se transcriben durante el día subjetivo (pico a la hora circadiana) y los productos PER y TIM se acumulan hasta llegar a un nivel de acumulación de TIM que hace que se estabilice PER¹⁷³. Los dímeros PER-TIM entran en el núcleo celular a la hora circadiana e inhiben la transcripción de sus propios genes.

Cuando las proteínas se degradan, finaliza esta acción inhibitoria de manera que vuelve a iniciarse la transcripción con lo que se inicia un nuevo ciclo. Esto indica que en este sistema, el reloj se regula por un feed-back negativo que usa factores de transcripción que actúan como elementos positivos y que al interactuar tienen acción inhibitoria¹⁷⁴.

A pesar que el reloj circadiano reside en el sistema nervioso central en los animales superiores, en los últimos años se están dilucidando las bases moleculares de los ritmos circadianos y se han detectado relojes biológicos en tejidos periféricos. Por ejemplo, la sobreexpresión de la variante 19 del gen CLOCK en los cardiomiocitos ha revelado un papel importante en la variabilidad circadiana de la frecuencia cardiaca, de la contractilidad y de la respuesta cardiaca a cambios en la poscarga¹⁷⁵⁻¹⁸⁰. Estos datos apoyan la noción de que existen marcapasos en múltiples tejidos que son controlados y sincronizados de una forma jerárquica por el marcapasos del NSQ^{173,174,181}.

Tras la identificación de los “genes reloj”, y gracias al espectacular desarrollo de las técnicas de biología molecular, en los últimos años, se ha determinado que la expresión de dichos genes no se restringe al reloj central, sino que algunos tejidos periféricos también los expresan de forma rítmica.

Así, se han descrito ritmos de expresión de genes reloj en tejidos periféricos de mamíferos (hígado, corazón, músculo, tejido adiposo y riñón)^{175,176,178-180,182-184} una vez aislados del reloj central. Estos tejidos además van a ser los órganos efectores dependientes de la expresión circadiana de diversas sustancias reguladas por el reloj central.

Hoy conocemos la importancia de la sincronización de los relojes periféricos con el reloj principal y la posibilidad de que una asincronía entre los mismos lleve a una alteración de la homeostasis de las sustancias cuya expresión es controlada por el reloj biológico^{175,180}. Esta falta de sincronía puede condicionar, por ejemplo, la sobreexpresión de sustancias procoagulantes en el torrente sanguíneo en un tramo horario más favorable a fenómenos trombóticos. Estas hipótesis ha sido probadas en modelos experimentales^{178,179}.

En resumen, existe una base genética y molecular de este sistema que se ha ido desarrollando al mismo tiempo que evolucionaban los seres vivos. El mecanismo utilizado por los relojes endógenos para generar un ritmo está muy conservado filogenéticamente, desde organismos unicelulares hasta mamíferos, y consta de un sistema de bucles de retroalimentación entre los procesos de transcripción y transducción de los denominados genes reloj y sus productos proteicos^{165,168,174,185}.

2.1.4.2. La luz: principal sincronizador externo del ritmo circadiano

Los ritmos circadianos se caracterizan por generarse de forma endógena y por su capacidad de ajustarse a las condiciones ambientales externas caracterizadas principalmente por el fotoperiodo. El fotoperiodo es el agente sincronizador más potente de los ritmos circadianos. La rotación de la tierra impone un ritmo de aproximadamente 24 horas a las condiciones ambientales. Los organismos sincronizan su actividad a estos cambios ambientales¹⁸⁶.

Esta respuesta dependiente de la luz es la que media la sincronización del periodo en curso libre del reloj endógeno al ciclo externo de oscuridad/luz y a los cambios de fotoperiodo que ocurren a lo largo del año.

La información de la luz se traduce en información nerviosa que se transmite desde las células ganglionares retinianas al núcleo supraquiasmático¹⁷³. En mamíferos los receptores que captan la información de intensidad luminosa se encuentran en la retina. Pero estos fotoreceptores son neuronas especializadas que contienen un fotorpigmento basado en la opsina y la vitamina A, que se denomina melanopsina. Estas neuronas proyectan al NSQ a través del tracto retinohipotalámico. Si se lesiona este tracto no desaparecen los ritmos en curso libre pero sí la sincronización con el fotoperiodo externo, lo que muestra que la información del fotoperiodo llega al reloj endógeno a través de esta vía nerviosa^{173,174,181}.

Los neurotransmisores del tracto retinohipotalámico son los aminoácidos excitadores, aspartato y glutamato, que estimularían las neuronas del NSQ en presencia de luz^{128,154,156,159}.

2.1.4.3. La melatonina: el mensajero del NSQ

La melatonina es a la vez mensajero hormonal del NSQ y regulador de la actividad de este núcleo. Esta hormona se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal. Una vez sintetizada se secreta a sangre, penetrando en diversos fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, atravesando la barrera hematoencefálica. La síntesis de la melatonina también se produce en otras áreas fuera de la glándula pineal como en retina, médula ósea, timo, piel, tracto gastrointestinal, glándulas lacrimales o intestino^{152,155}.

La síntesis de melatonina en la glándula pineal se produce de manera circadiana, y no se almacena sino que se libera en cuanto la sintetiza^{128,152}, lo que hace que los niveles de melatonina circulantes varíen con un periodo circadiano y sean más altos durante el periodo de oscuridad. Esta producción circadiana de melatonina es el resultado de la llegada de información nerviosa a la glándula pineal desde el núcleo supraquiasmático.

Este ritmo de secreción hormonal está mediado por el núcleo supraquiasmático (NSQ) y guiado por las condiciones de luz ambiental^{187,188}. El tracto retinohipotalámico transmite la información de luz/oscuridad ambiental desde el ojo hasta el NSQ^{187,189}. Éste la asimila, interpreta y transfiere al ganglio cervical superior que inerva la glándula pineal a través de los nervios simpáticos.

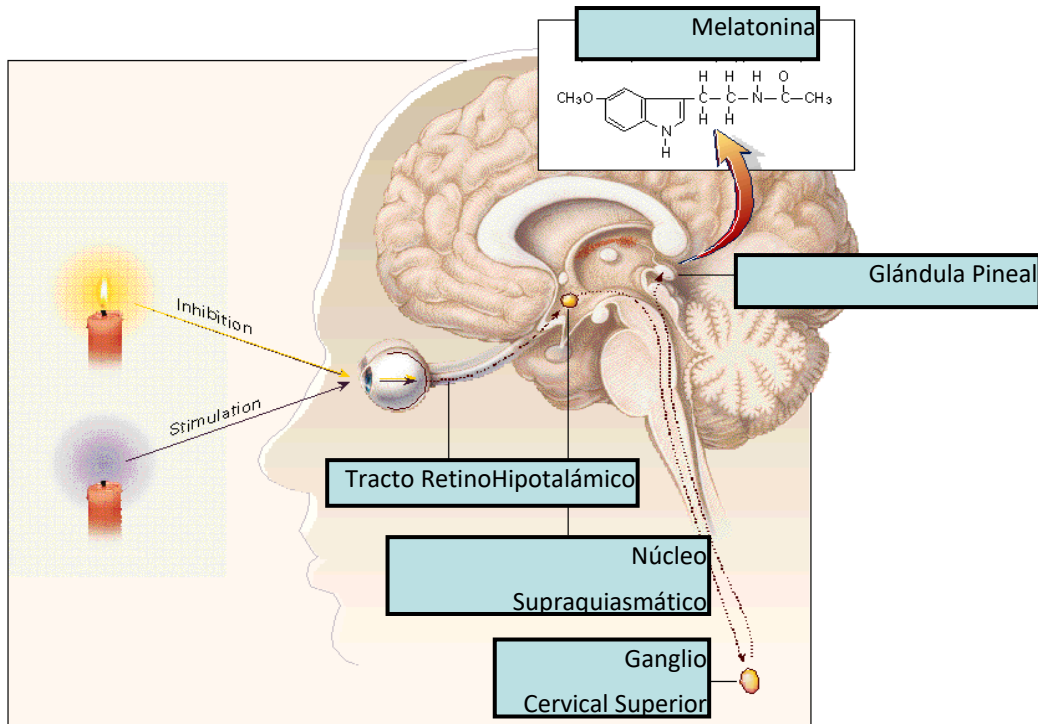
La liberación de melatonina aumenta a partir del crepúsculo y llega a un pico nocturno durante la madrugada, cuando es máxima la actividad enzimática encargada de su biosíntesis. La luz ambiental (solar o cualquiera de suficiente intensidad) inhibe su síntesis así la biosíntesis de melatonina se puede regular de manera artificial mediante la estimulación luminosa que ajusta la actividad de las enzimas que intervienen en su metabolismo^{128,154,156,159,173,178,179,181,186,187,189-191}.

El ritmo circadiano de melatonina está influido por la edad, ya que las diferencias día-noche en la concentración de melatonina son de 3 a 5 veces más marcadas en los niños y son menores en ancianos¹⁷⁶. La estación del año también afecta al ritmo circadiano de melatonina, en verano el comienzo de la secreción de melatonina se adelanta una hora y en invierno se

retrasa¹⁹². Otros factores que afectan al ritmo circadiano de melatonina son el ciclo menstrual, el tiempo diario de exposición al sol, el consumo de algunos fármacos como B-bloqueantes o benzodiazepinas, estrés o el ejercicio^{155,165,171,192}.

La melatonina ejerce distintas acciones en el organismo:

- Regula los ritmos circadianos endógenos. La administración exógena de melatonina sincroniza los ritmos circadianos que se encuentran en curso libre, entre ellos el ritmo circadiano de la actividad de las neuronas del núcleo supraquiasmático, ésta sincronización se produce a través de los receptores de alta afinidad para la melatonina existentes en este núcleo. En humanos, la administración de melatonina sincroniza los ritmos de temperatura, sueño/vigilia y el de la melatonina endógena^{155,193}
- Regula los ritmos circanales. Bajo fotoperiodos naturales, la duración del pico nocturno de melatonina es directamente proporcional a la duración del periodo de luz. El fotoperiodo cambia con las estaciones del año, siendo las noches más cortas en verano y más largas en invierno, y en consecuencia, los picos de melatonina duran menos en verano que en invierno¹⁵⁵.
- Regula la sensibilidad a la luz en la retina. La melatonina participa en la regulación de las variaciones diarias de fotorreceptores y de la función de epitelio pigmentado, regula la cantidad de luz que llega al receptor controlando el movimiento de los melanosomas en el epitelio pigmentado¹⁵⁷.
- Está implicada en la regulación de la función vascular y de la secreción hormonal^{190,191}.
- Tiene una importante función como agente antioxidante y protector frente a los radicales libres¹⁷⁰.



Representación gráfica esquemática de la anatomía de la vía retino-hipotalámico-pineal (modificado de Brzezinski A, 1997).

2.1.5. Representación gráfica y análisis de los ritmos circadianos. Método de cosinor y análisis de Fourier.

La caracterización y cuantificación de los ritmos biológicos son aspectos fundamentales en cronobiología¹⁹⁴.

En biología ningún proceso se corresponde exactamente con una función matemática, pero cualquier fenómeno cíclico puede asemejarse a una función sinusoidal y representarse gráficamente, asumiendo que se aproxima a una serie temporal (conjunto de observaciones a lo largo de un intervalo de tiempo)¹⁹⁵.

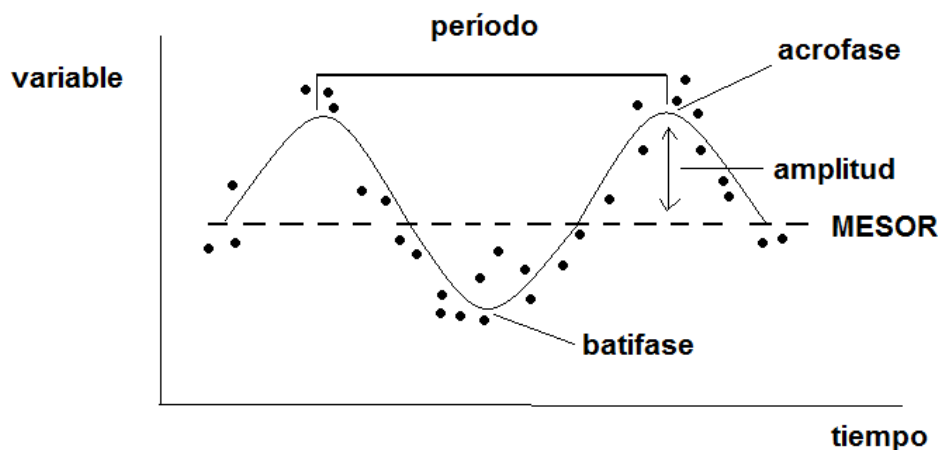
Aplicamos el término ritmo biológico a toda oscilación, regular en el tiempo, de una variable biológica y lo caracterizamos por los siguientes parámetros: periodo o frecuencia, MESOR, amplitud y fase¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

- Periodo (τ): es el tiempo necesario para que una oscilación describa un ciclo

completo. Partiendo de una posición inicial determinada, será el tiempo transcurrido hasta que el fenómeno vuelve a encontrarse en una situación equivalente a la primera.

- Frecuencia ($1/\tau$): es el inverso del período, y se expresa en ciclos por unidad de tiempo.
- MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm): es el valor medio de un ritmo variable sobre un único ciclo, sobre el cual oscilan todas las mediciones del fenómeno. Es dinámico y variable a lo largo del tiempo. Es el valor medio de un ritmo ajustado a una función sinusoidal.
- Amplitud: corresponde a la mitad de la altura que separa un máximo de un mínimo, y se calcula restando el MESOR al valor de un pico máximo de la función sinusoidal.
- Fase: Es un punto de referencia temporal de un ritmo. Los más característicos serían el valor máximo, denominado pico, y el valor mínimo, o valle. Si el ritmo se ajusta a un perfil sinusoidal, al pico se la llama acrofase (Φ), y al valle batifase.

Para describir las características rítmicas de un fenómeno, se dan los valores que definen la senoide que mejor se adapta a los datos experimentales^{194,195}.



Representación de la curva coseno y parámetros empleados en Cronobiología¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

2.1.5.1. Métodos de análisis^{195,197}.

El concepto de *ritmo u oscilación* está claramente definido en matemáticas o en la física, y denomina la repetición del valor de un parámetro cada cierto intervalo de tiempo^{195,197}.

En matemáticas se dice que una función es periódica cuando para cualquier valor de tiempo t se cumple que sus valores se repiten cada P segundos (o unidad de tiempo elegida).

Entre las funciones periódicas más conocidas están las funciones trigonométricas (seno y coseno), de gran importancia en los métodos de análisis de ritmos, aunque también podemos encontrar otras funciones de tipo cuadradas, triangulares o de parámetros biológicos entre los que podemos citar el ECG (Electrocardiograma)¹⁹⁷.

En biología, el ritmo de los fenómenos biológicos se caracteriza por su gran variabilidad, pudiendo entonces resultar difícil incluso definir conceptos tales como el propio periodo.

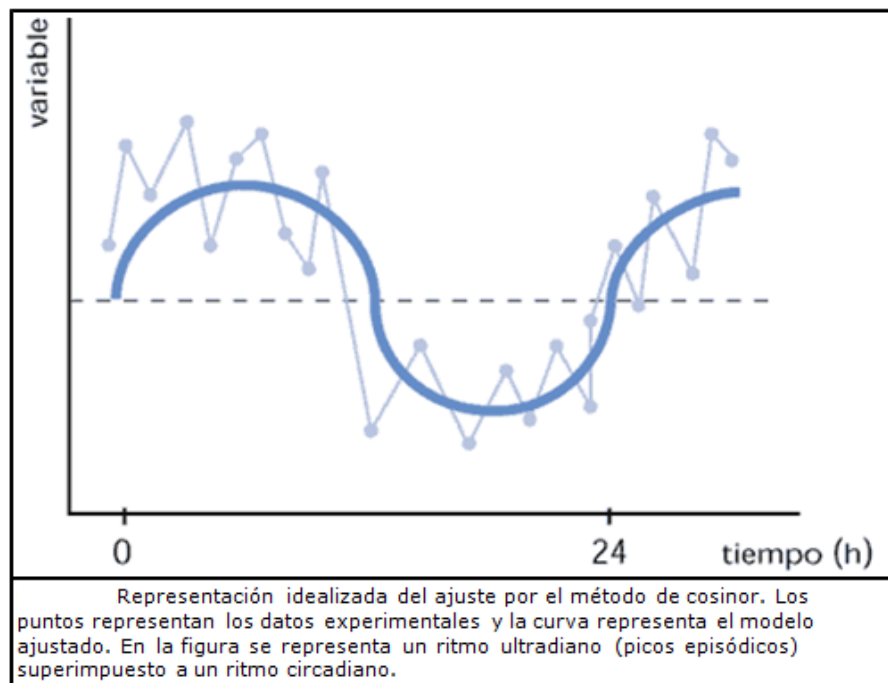
En cuanto al análisis matemático de las funciones periódicas, el matemático francés Joseph Fourier, demostró que toda función periódica puede representarse como la suma de un término constante y funciones de senos y cosenos de periodos P , $P/2$, $P/3$..., dando lugar a lo que hoy se conoce como análisis de Fourier¹⁹⁴, que tiene gran importancia y es de aplicación en numerosísimas áreas de la ciencia.

Muchos de los ritmos biológicos que observamos siguen un patrón próximo a un senoide lo que permite utilizar herramientas matemáticas para su estudio:

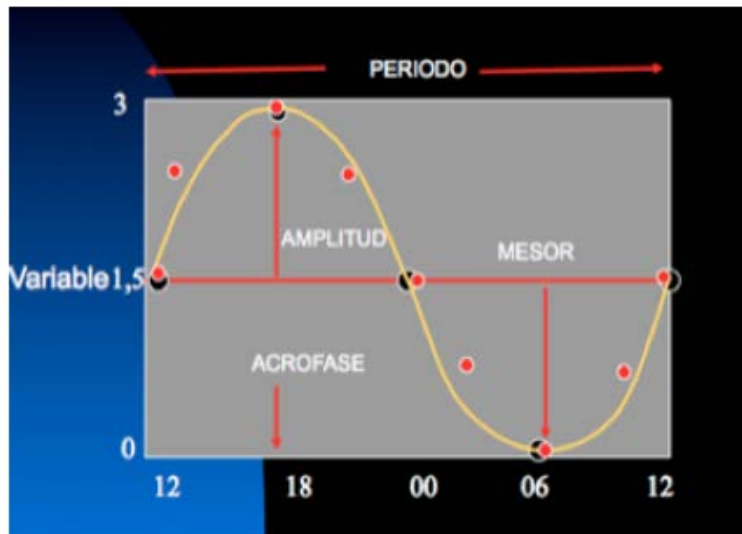
2.1.5.1.1. Método de Cosinor¹⁹⁷: En biología, al igual que otras ramas de la ciencia, las funciones matemáticas básicas empleadas para describir los ritmos son las funciones trigonométricas. El sistema cosinor¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ consiste en ajustar los datos experimentales a una función sinusoidal (coseno), mediante el método de mínimos cuadrados y realizar posteriormente una representación gráfica. Cuando se analiza un ritmo circadiano del que no se conoce su

naturaleza, el modelo matemático más adecuado es el correspondiente a una función sinusoidal.

En el análisis matemático de los ritmos se utiliza una serie de parámetros que es necesario conocer: *MESOR* o media ajustada al ritmo que representa el valor intermedio entre el valor más alto y el más bajo del ritmo ajustado a una función matemática, generalmente sinusoidal. Se utiliza debido a que la media aritmética simple no representa la media del ritmo ya que puede estar sesgada por la diferente densidad de muestreo. En el modelo sinusoidal, el mesor será igual a la media aritmética de los datos sólo si éstos se han recogido a intervalos regulares a lo largo de todo el ciclo del ritmo^{194,197,198}.



La *amplitud* se define como la mitad de la diferencia entre el valor máximo y el valor mínimo de la curva. Una vez aplicado el modelo matemático apropiado, la situación del ritmo en el tiempo define la *acrofase* por el punto más alto y la *batifase* por el punto más bajo en relación a una referencia escogida por el investigador.

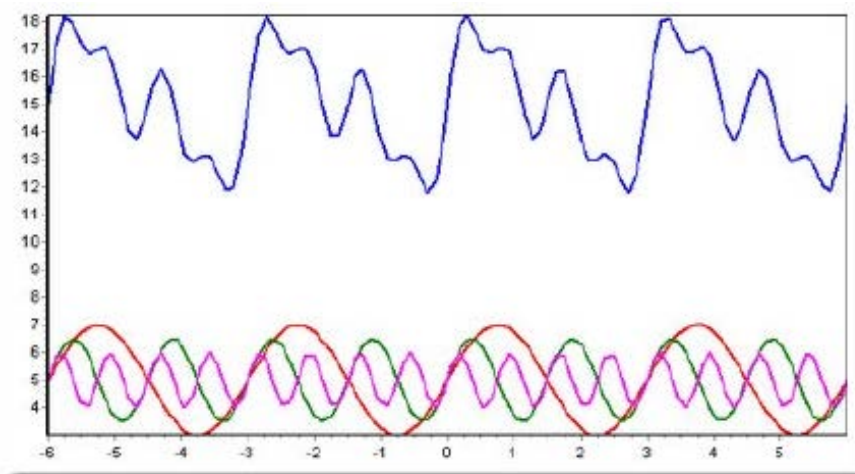


Función rítmica sinusoidal

2.1.5.1.2. Análisis de Fourier^{196,199}: Es evidente que la función de onda cosenoidal resulta demasiado simple para aproximar la variabilidad de los ritmos biológicos, donde habitualmente la forma dista mucho de ser tan sencilla. Este análisis se basa en el principio de que toda función periódica se puede descomponer en la suma de infinitas funciones sinusoidales de frecuencias armónicas a la frecuencia fundamental.

Una función sinusoidal de frecuencia armónica es una función sinusoidal que tiene como frecuencia, la frecuencia fundamental multiplicada por un entero. Se considera, pues, que el primer armónico (o la primera función sinusoidal armónica) tendrá la frecuencia fundamental, el segundo armónico tendrá la frecuencia fundamental multiplicada por dos, el tercero multiplicada por tres, etc.

La serie así obtenida, se ajusta de nuevo, a una función cosenoidal de período un tercio de la original y así sucesivamente hasta que la varianza residual se acerque a cero.



En la zona superior, vemos la forma de onda que se obtiene al sumar tres ondas senoidales representadas en la zona inferior, de periodos P , $P/2$ y $P/3$, y con diferentes amplitudes¹⁹⁶

A cada uno de los términos de una serie de Fourier se les denomina armónicos. Si se representa la contribución de cada término o armónico en la serie mediante una línea vertical para cada valor de frecuencia en el eje de las X, obtenemos una representación denominada periodograma o espectro.

2.1.5.1.3. Métodos de análisis de series temporales¹⁹⁶: El análisis de series temporales, evolución de una variable a lo largo del tiempo, es un área de gran interés en la estadística, que busca predecir valores futuros en función del conocimiento de valores pasados. Por ello se ajustan los datos a una ecuación en la que el valor previsto de la variable para el siguiente instante del tiempo depende de un conjunto de valores previos (función recursiva).

2.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

2.2.1. Epidemiología de la enfermedad coronaria.

La EC es la primera causa de muerte en el mundo occidental y el SCA, manifestación clínica más frecuente y nociva de la EC, sigue siendo la principal causa de muerte y morbilidad en Europa²⁰⁰.

El SCA da lugar a dos nosologías principales: angina inestable AI) e infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST), manifestaciones que corresponden a distinta gradación de un mismo proceso fisiopatológico^{45,200,201}.

En Europa, más de 7 millones de personas mueren cada año como consecuencia de la cardiopatía isquémica lo que corresponde a un 12,8% de todas las muertes⁴⁵. Uno de cada 6 varones y una de cada 7 mujeres en Europa morirán de IAM. La incidencia de ingresos hospitalarios por IAMCEST varía entre los países que pertenecen al registro de la ESC^{44,48}.

El registro más exhaustivo de IAMCEST es probablemente el que se ha realizado en Suecia, donde la incidencia de IAMCEST es de 66/100.000/año²⁰². Se han recogido datos similares en la República Checa, Bélgica y Estados Unidos: las tasas de incidencia de IAMCEST (por 100.000) disminuyeron entre 1997 y 2005 de 121 a 77, mientras que las tasas de incidencia de IAMSEST aumentaron ligeramente de 126 a 132²⁰². Por lo tanto, la incidencia de IAMCEST parece ir declinando, mientras que hay un aumento concomitante en la incidencia de IAMSEST²⁰³.

La mortalidad del IAMCEST está condicionada por muchos factores^{45,45,200,203,203} entre ellos: la edad, la clase Killip, el retraso en la aplicación del tratamiento, el tipo de tratamiento, la historia previa de infarto de miocardio, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, el número de arterias coronarias afectadas, la fracción de eyección y el tratamiento.

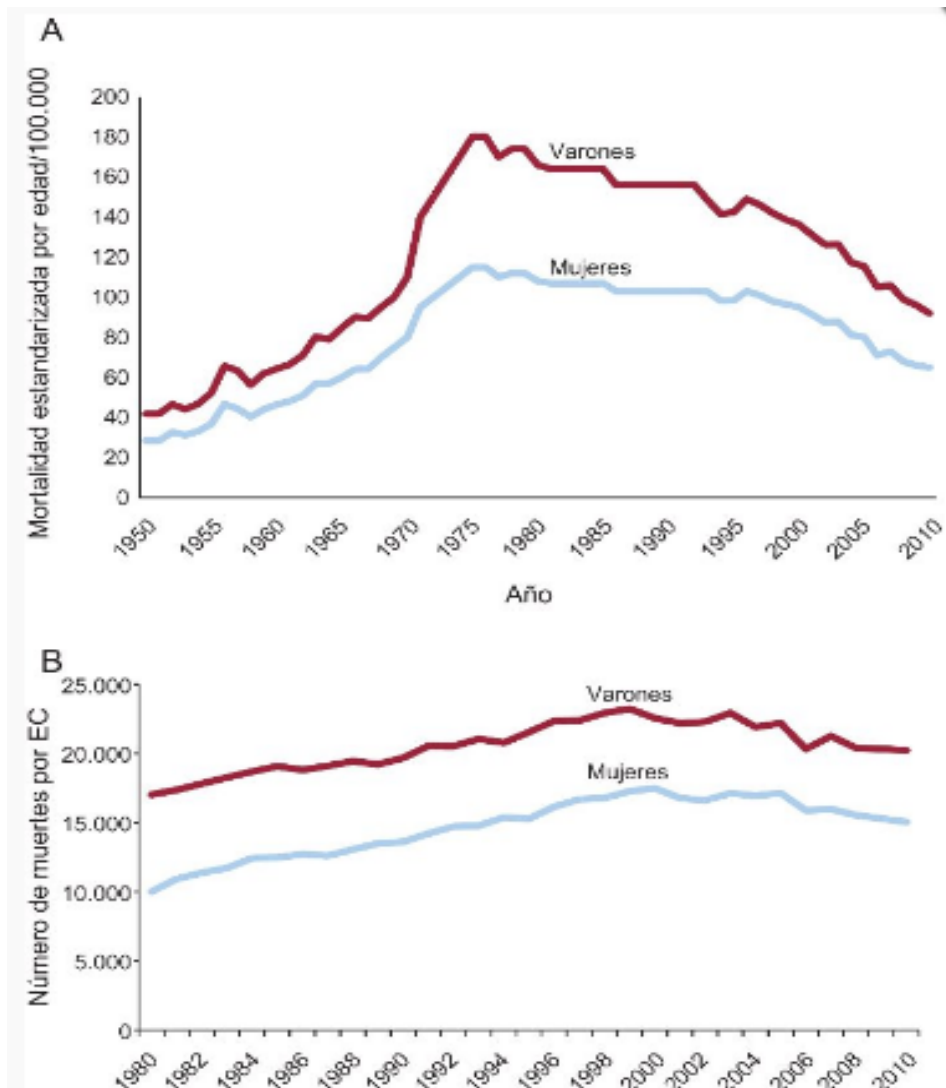
La mortalidad hospitalaria de pacientes con IAMCEST en los registros europeos varían entre el 6 y el 14%¹⁰, frente a los 3-5% en los SCASEST, pero a los 6 meses las tasas de mortalidad son muy similares en las dos condiciones (el 12 y el 13%)^{45,200,203}. El seguimiento a largo plazo ha demostrado que la tasa de muerte es 2 veces superior a los 4 años entre los

pacientes con SCASEST que en los que tienen SCACEST²⁰⁰. Esta diferencia en la evolución a medio y largo plazo puede deberse a diferencias en los perfiles de los pacientes, ya que los pacientes con SCASEST tienden a ser de más edad, con más comorbilidades, especialmente diabetes mellitus e insuficiencia renal.

España presenta entre la mitad y la cuarta parte de la incidencia de países del norte de Europa y Estados Unidos. Se han publicado 4 estudios poblacionales de incidencia de cardiopatía isquémica (CI) en algunas zonas de España^{44,46,204}. Según estos trabajos, la incidencia de IAM en España para personas de 25 a 74 años oscila entre 135 y 210 casos por 100.000 personas/año en varones y entre 29 y 61 casos por 100.000/año en mujeres^{44,46}.

Esta incidencia se multiplica por 10 a partir de los 75 años, e incluso por 20 en las mujeres, alcanzando cifras de 830 y 1.500 por 100.000/año para mujeres y varones, respectivamente. Sin embargo, en algunas poblaciones las cifras son mucho mayores y, por otra parte, es importante tener en cuenta que pacientes con esta enfermedad no ingresan o mueren antes de llegar al hospital, por lo que la incidencia real del SCA es mayor^{45,200}.

Estas cifras, que han permanecido estables durante la década de los noventa en nuestro país, se han acompañado por un descenso significativo de la mortalidad hospitalaria. Entre 1988 y 2005 hubo una reducción del 40% de las muertes por EC, explicable por un aumento de la terapia de reperfusión, ACTPp, tratamiento antitrombótico moderno y tratamientos de prevención secundaria^{45-47,200,202,203}.



Representación gráfica de mortalidad estandarizada por edad y por EC⁴⁶

En España, en el año 2005 la CI era la principal causa individual de muerte en varones (10,9%) y la segunda en mujeres (9,2%); además, casi la mitad de los acontecimientos coronarios y dos terceras partes de la mortalidad por esta causa se producen a edades superiores a 65 años^{44,46,47}.

La incidencia de EC aumenta progresivamente con la edad y los varones tienen más riesgo de padecerla que las mujeres^{44,46,47}. El riesgo de desarrollar EC a lo largo de la vida después de los 40 años es del 49% para varones y del 32% para mujeres, disminuyendo esta diferencia tras la menopausia^{44,46,47}.

En el estudio ARIC²⁰⁵, la incidencia promedio ajustada por edad para EC fue de 12,5 y 4,0 por 1.000 personas/año para varones y mujeres blancos, respectivamente. El promedio de edad del primer IAM fue 65,8 años para los varones y 70,4 años para las mujeres. La incidencia de EC en mujeres posmenopáusicas es 2 a 3 veces mayor que en las de mujeres premenopáusicas de la misma edad²⁰⁵.

De acuerdo con un estudio de casos y controles desarrollado en 52 países, se han identificado 9 factores de riesgo que suponen más del 90% del riesgo de un IAM inicial²¹⁸. Estos factores incluyen los convencionales (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, tabaquismo) para EC, que han sido ampliamente establecidos en diversos estudios epidemiológicos y añaden la obesidad, sedentarismo, bajo consumo diario de frutas y vegetales, consumo excesivo de alcohol e índice psicosocial^{21,21,205}.

Según la evidencia obtenida de estudios epidemiológicos extensos, la incidencia del SCA en diabéticos es 2-3 veces superior a la población general. Además, la DM tipo 2 ha demostrado un riesgo elevado de evolución desfavorable del IAM a corto y largo plazo, con aumento de invalidez y mortalidad a pesar del tratamiento adecuado y temprano^{21,205}.

La carga de EC atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en España ha sido extrapolada tradicionalmente de otras poblaciones. Según el estudio ZACARIS²⁰⁶ realizado en nuestro país, en los varones la incidencia ajustada de EC se atribuyó al sobrepeso (42,5%), al tabaquismo (33,9%), a la hipercolesterolemia (19,4%) y a la hipertensión (15,5%).

En las mujeres, la cardiopatía isquémica (CI) se atribuyó al sobrepeso (36,5%), a la DM (24,8%) y a la hipercolesterolemia (20,1%)²⁰⁶. El estudio concluye que el sobrepeso y el tabaquismo en varones son los factores de riesgo cardiovascular a los que cabe atribuir un mayor impacto poblacional en la EC²⁰⁰.

Los países del área mediterránea del sur de Europa han mostrado una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos junto con una incidencia de EC inesperadamente baja²⁰⁶.

Se han observado diferencias en la incidencia y presentación del SCA a través del tiempo. En la actualidad, el número de pacientes hospitalizados por SCASEST excede al de admitidos por SCACEST.

Diversos estudios²⁰⁰ han detectado a lo largo del tiempo un descenso en la incidencia de IAM con onda Q así como de su tasa de mortalidad. Por el contrario, la incidencia del IAM sin onda Q muestra un incremento constante junto con una tasa de mortalidad mantenida. El resultado final es un aumento del número de supervivientes de IAM y, por tanto, del número de personas con CI. Las personas que sobreviven a un IAM tienen un riesgo de enfermar o morir de 1,5 a 15 veces mayor que la población general^{45,207}.

El riesgo de recurrencia de IAM, muerte súbita, angor, insuficiencia cardíaca y ataque cerebro-vascular es importante en este grupo de pacientes. Un estudio²⁰⁷ que evaluó la incidencia de paro cardíaco extrahospitalario informó una incidencia de 6/1.000 sujetos/año en personas con cualquier manifestación clínica de enfermedad cardíaca en comparación con 0,8/1.000 sujetos/año para aquellos sin enfermedad cardíaca. Esta incidencia se elevó a 13,6/1.000 sujetos año en los pacientes con IAM previo.

Se estima, que en el año 2021 el número de casos de síndrome coronario agudo se situará en 109.772 (IC 95%, 108.868-110.635). La tendencia en el número de casos de SCA entre 2005 y 2049 tenderá a estabilizarse en la población de 25 a 74 años y aumentará significativamente en la población mayor de 74 años⁴⁴. Los casos de SCA aumentarán hasta el año 2049 debido al envejecimiento de la población, aunque parece estabilizarse en la población menor de 75 años. La letalidad del SCA entre los pacientes hospitalizados se ha reducido, pero la proporción de muertes súbitas se mantiene sin cambios^{44,53,53,208,208}.

2.2.2. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos (SCA)²⁰¹.

Los SCA configuran la expresión más frecuente de la enfermedad cardiovascular, clasificándose en síndromes isquémicos sin elevación del segmento ST (angina inestable e IAMSEST) y con elevación del segmento ST (IAMCST)^{53,201,208}, basada en el hecho fisiopatológico de la rotura o erosión de la placa con trombo, con una obstrucción parcial o total del vaso coronario. Se ha registrado un marcado incremento de los primeros y una estabilización o disminución de los segundos como causa de admisión hospitalaria de los pacientes⁵³.

En los últimos 20 años se ha observado un notable incremento en el conocimiento básico y clínico de la génesis, la progresión y las complicaciones de la enfermedad aterotrombótica y sustrato etiopatogénico de los SCA^{53,205}. El concepto inicial de la rotura o erosión de una placa vulnerable, como causa clínica de los SCA, se ha complicado bastante en los últimos años. Hoy en día se tiene en cuenta el concepto de «paciente vulnerable o de alto riesgo», que es el que presenta una mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares en los futuros años^{53,57}.

El riesgo de este paciente vulnerable sería el resultado de la suma de la presencia de una placa y una sangre «vulnerables»^{53,57,58}. Estudios recientes han demostrado claramente la posibilidad de que un mismo paciente tenga varias placas rotas, aunque sólo una de ellas sea la causante de la manifestación clínica; del mismo modo, se ha establecido la posibilidad de presentar una SCA sin rotura de la placa^{52,53,59}. En estudios post mortem se ha observado la presencia de ciertos factores cardiovasculares (tabaquismo, diabetes, hiperlipidemia) como causantes de un evento, sin que mediara la rotura de una lesión aterosclerótica^{52,53,59}.

Paradigma significa un nuevo modelo, mientras que dogma, palabra también derivada del griego, es el fundamento de una doctrina establecida. Estas nuevas evidencias fisiopatológicas⁵³ que constituyen el primer paradigma, tienen importantes influencias en las conductas diagnósticas (segundo paradigma) y en los tratamientos establecidos (tercer paradigma). Probablemente, juntos generen en el futuro el nuevo dogma de los SCA⁵³.

En los últimos años, se han producido nuevos avances en el estudio de la fisiopatogenia de la aterotrombosis^{53,57,66}. En la actualidad se acepta la inclusión de complejos procesos biológicos, como inflamación, apoptosis (destrucción o muerte celular programada o provocada por el organismo), activadores del sistema inmunológico y otros factores ambientales que en conjunto, constituyen una verdadera ecuación de variables con un sustrato esencial de isquemia, la cual según las circunstancias, determinará la aparición de un evento coronario agudo^{51,53,57,58,66,205}.

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que comienza desde la niñez y tiene relación directa con la edad. La primera manifestación funcional de alteración arterial es la disfunción endotelial que precede a la primera manifestación anatómica de alteración arterial, que es la estría grasa^{51,53,57-59,66,205}.

La aparición generalizada de pequeñas placas ateromatosas llamadas «vulnerables» por su aspecto histopatológico o de «alto riesgo», es la causa principal junto con su posterior rotura, de los eventos y las complicaciones en el territorio coronario^{57,59}.

La aterotrombosis es la enfermedad difusa caracterizada por lesiones arteriales heterogéneas, en distintos estadios de evolución y diferentes lechos arteriales de un mismo sujeto, en la que la composición de la placa es más importante que la severidad de las lesiones, ya que según estudios efectuados en pacientes que fallecieron por causa cardiovascular, en el 75% de los casos la lesión causante del acontecimiento podía ser clasificada como «vulnerable»^{57,57,61,61}.

Estas placas, que generalmente son excéntricas y producen una estenosis <50%, tienen un gran contenido lipídico extracelular separado del lumen arterial por una cápsula delgada, con abundante infiltración de monocitos/macrófagos y linfocitos T que expresan una actividad inflamatoria intensa. Por el contrario, las placas fibrosas o «estables» son más concéntricas, con núcleos lipídicos intracelulares, sin signos de actividad inflamatoria y cubiertas por gruesas capas de colágeno^{62,68}.

En la aterotrombosis se han involucrado más de 270 factores reconocidos como clásicos, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, sedentarismo y herencia cardiovascular, además de muchos otros nuevos factores de riesgo no tradicionales, que hacen de ella una enfermedad poligénica, multifactorial, inflamatoria e inmunológica^{53,55,60,64,209}.

2.2.2.1. Fases de la aterotrombosis. Fisiopatología de la placa vulnerable.

En los últimos tiempos hemos asistido a avances cruciales en la comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis^{53,57,66}. Hoy sabemos que la disfunción endotelial y la inflamación desempeñan un papel fundamental en la génesis, la progresión y las complicaciones de esta compleja enfermedad^{52-56,64,68,210,211}.

El endotelio de la pared vascular tiene una función vital que consiste en mantener unas condiciones hemostáticas y hemodinámicas constantes gracias a la producción equilibrada de sustancias vasoactivas (vasodilatadores potentes como el óxido nítrico (NO) y vasoconstrictores potentes como la endotelina-1) y trombóticas/antitrombóticas^{54,56}.

Desde el inicio, en la formación de la placa ateromatosa todos los mecanismos fisiopatológicos están sustentados en la interacción y retroalimentación del eje inflamación-trombosis^{53,54,64,205}. Su génesis se inicia con la disfunción endotelial y esta misma disfunción es la que posibilitará su modulación a placa vulnerable o estable y permitirá su progresión o provocará su regresión y la protegerá de la rotura o la erosión o la desprotegerá facilitando el accidente isquémico agudo^{51-53,55,68,210,212}.

- Disfunción endotelial.

La disfunción endotelial es un fenómeno sistémico, reversible, que se puede considerar como el síntoma patológico inicial del proceso aterosclerótico⁵⁶. El endotelio normofuncionante es un órgano que contribuye a la hemostasia vascular mediante la regulación de la vasodilatación arterial, la inflamación y proliferación celular y la modulación de la trombosis-fibrinólisis⁵⁴.

En estado disfuncionante se caracteriza por la disminución de la biodisponibilidad de vasodilatadores antiaterogénicos, representada por su molécula principal, el NO, que media la alteración del equilibrio homeostático a favor de los vasoconstrictores pro-aterogénicos y protrombóticos que favorece la aterosclerosis^{55,56}.

Este desequilibrio conduce a una reducción de la capacidad del endotelio de mantener la homeostasis del medio que se denomina disfunción endotelial. Esta situación facilita la permeabilidad endotelial de lípidos, favorece la oxidación de las lipoproteínas, la inflamación, la proliferación de células musculares lisas, la deposición o lisis de la matriz extracelular, la activación plaquetaria y la trombogénesis⁵⁵. Además, el endotelio también regula la producción de factores trombóticos y antitrombóticos, fibrinolíticos y antifibrinolíticos y sustancias proinflamatorias^{54-56,60,210}.

La disfunción endotelial está involucrada en el reclutamiento de células inflamatorias dentro de la íntima arterial y la iniciación del proceso aterosclerótico, para lo cual el endotelio genera moléculas de adhesión celular y sintetiza y libera células inflamatorias que contribuyen a la migración y penetración de monocitos y linfocitos T en la pared arterial. Los monocitos instalados en el subendotelio se activan y transforman en macrófagos que retroalimentan la inflamación. Paralelamente, las células musculares lisas se modulan a secretoras y generan colágeno y proteoglicanos que construirán la capa fibrosa^{55,64}.

Los factores de riesgo clásicos (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, etc.) y algunos nuevos factores, tienen el común denominador de provocar una sobreproducción de sustancias reactivas de oxígeno, generando un estado de «estrés oxidativo»^{53,55}. Esto reducirá la biodisponibilidad de NO, mientras que promueve una franca reacción inflamatoria con el consiguiente daño celular^{51,53,55,64}.

Por estas razones, el *estrés oxidativo* es considerado como el disparador inicial que induce disfunción endotelial y es el mecanismo patogénico común que relaciona los efectos de los factores de riesgo sobre el endotelio⁶⁴.

Un tipo de «células madre» o stem cell de médula ósea tiene la capacidad de migrar desde su origen y regenerar las células endoteliales de los vasos del organismo durante toda la vida^{54,64,210}. La concentración plasmática de estas células disminuye con la edad y su número en el plasma se relaciona con la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio y con la presencia de factores de riesgo asociados. Su cuantificación en el plasma disminuye en pacientes con SCA y esto puede expresar la pérdida del poder regenerador del endotelio y favorece los fenómenos de apoptosis y erosión endotelial^{54,55,210}.

Los múltiples factores de riesgo cardiovascular conocidos generan estrés oxidativo y conducen a la disfunción endotelial en toda su magnitud, predominando mecanismos de vasoconstricción, proliferación celular, inflamación y trombosis. La disfunción endotelial, no sólo contribuye a la generación de la aterosclerosis, sino que es la causante de su progresión, falta de protección de las placas de alto riesgo que permite su rotura e instalación del trombo obstructivo u oclusivo, y hasta de su posible fibrinólisis, por lo que es el factor más importante de todas las etapas de la enfermedad aterotrombótica^{51,53-55,64,210}.

- Eje inflamación-inmunidad y aterotrombosis.

Hay un creciente número de investigaciones clínicas que relacionan la inflamación y la aterotrombosis^{52,53,58,59,63,65,68,213}.

La aterogénesis se inicia en áreas vasculares donde las células endoteliales incrementan la expresión de diversas moléculas de adhesión, que facilitan la adhesión de macrófagos y plaquetas a la pared del vaso a través de receptores de la superficie celular. El reclutamiento continuado de células inflamatorias, la proliferación de células musculares lisas

y la acumulación de colesterol en las células inflamatorias activadas son los factores biológicos que determinan el crecimiento de la placa aterosclerótica, contribuyendo decisivamente a la precipitación de complicaciones trombóticas^{58,213}.

Todas estas células que se encuentran en la pared arterial -endoteliales, musculares lisas, macrófagos y linfocitos T-, una vez activadas son capaces de producir factor tisular, que es el principal disparador del proceso de coagulación y por tanto, uno de los factores primordiales de la trombogénesis de la placa. Los mediadores inflamatorios modulan la expresión del factor tisular por los macrófagos activados, lo cual demuestra una relación comprobable entre inflamación y trombosis^{53,59,60,64,66}.

Los marcadores serológicos de inflamación, acompañan con frecuencia a las diversas manifestaciones de EC⁷³. En múltiples investigaciones multicéntricas, el incremento de sus concentraciones séricas se correlacionó con un pronóstico adverso, que refleja la contribución de la inflamación como precursora de la inestabilidad de la placa aterosclerótica^{65,66}.

Gracias a estudios anatomopatológicos de pacientes muertos tras un SCA sabemos que las placas vulnerables causantes de eventos isquémicos agudos tienen características propias que las diferencian de las de los pacientes con enfermedad coronaria estable^{51,213,214}.

2.2.2.2. Características de las placas ateroscleróticas vulnerables o de alto riesgo. Teoría general de la trombosis arterial.

Actualmente, la comunidad científica acepta la rotura de una placa aterosclerótica y posterior trombosis, como sustrato fisiopatológico desencadenante más frecuente en la mayoría de los SCA y muerte súbita^{52,53,57-62,68}.

La rotura de la placa aterosclerótica comporta la exposición de componentes muy trombogénicos, además de activar la coagulación y la formación de trombos, que es el mecanismo que explica aproximadamente dos terceras partes de los SCA. Este proceso ocurre cuando el estrés mecánico de la cobertura fibrosa de la placa sobrepasa el nivel crítico que es capaz de soportar el tejido, además del papel fundamental que desempeña la inflamación⁵⁹⁻⁶¹.

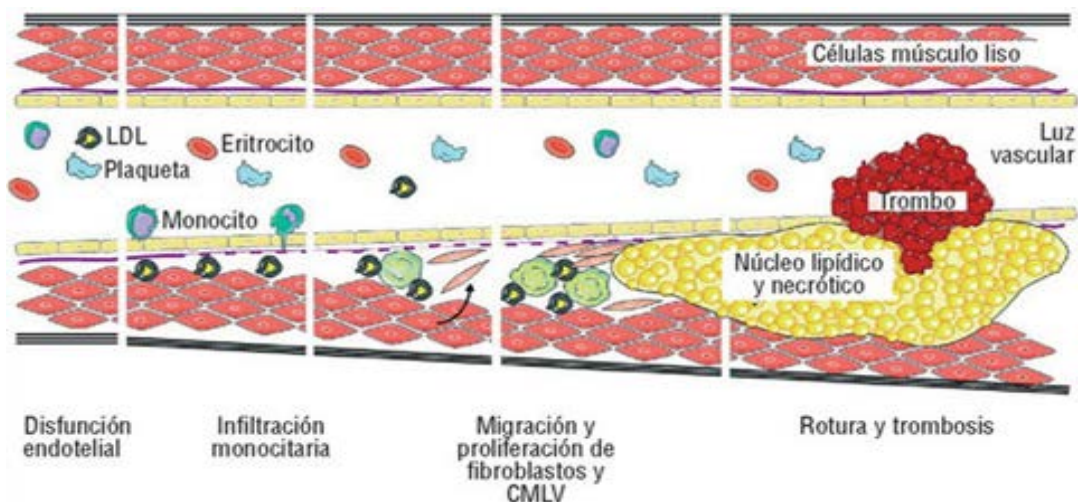
Existen diversas características que parecen definir la “vulnerabilidad de las placas”: factores directamente relacionados con las características físicas de las placas y su composición tisular - tamaño y la consistencia del núcleo ateromatoso, estructura y la firmeza de la capa fibrosa-, proceso inflamatorio dependiente de los monocitos-macrófagos activados y factores sistémicos que promueven su rotura y facilitan la trombosis^{52,53,59}.

La placas vulnerables poseen unas características histomorfológicas propias como son un su gran volumen, remodelado y expansión arterial externo. Esto explicaría que no sean placas estenóticas. Poseen un núcleo lipídico amplio (>40%) de cristales de colesterol libre y lípidos oxidados altamente trombogénicos, una cápsula fibrosa delgada con menos matriz de colágeno y células musculares lisas y una abundante infiltración de células inflamatorias (macrófagos, células T y mastocitos) en la cobertura fibrosa y la adventicia, características que hacen a la placa vulnerable a la rotura^{57,58,60}.

Por tanto, la elevada proporción de contenido lipídico y una cantidad reducida de elementos de la cápsula constituyen las principales características de composición tisular de las placas vulnerables⁵⁷.

Como ya se ha reseñado previamente, la inflamación e infección son dos elementos de gran actualidad que parecen participar en el proceso de rotura de las placas, observándose infiltración leucocitaria (predominio de monocitos) sobre todo en su periferia (intersección del endotelio disfuncionante que recubre la placa con el endotelio sano adyacente) lugar donde es más frecuente la ruptura de las placas^{58,60}.

Además, el stress parietal dependiente del espesor de la cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico, la presión sanguínea y el radio de la luz vascular ejercido sobre las placas, parece desempeñar un papel determinante en su inestabilización²¹³.



1. Activación y disfunción del endotelio
2. Desarrollo de la placa aterosclerótica
3. Balance final (entorno de alta densidad inflamatoria): destrucción –erosión o rotura- de la placa de ateroma
4. Producción de un trombo plaquetario (la exposición de los componentes de la matriz subendotelial, induce la adhesión, activación y agregación plaquetaria)
5. La rotura de la placa de ateroma y formación del trombo provocarán distintos grados de obstrucción al flujo coronario y éstos determinarán angina estable, inestable o infarto agudo de miocardio²¹³.

Para el desarrollo de un SCA, es necesaria la trombosis posterior que complica la rotura de la placa vulnerable. Los diversos componentes de la cápsula fibrosa, vertidos al torrente circulatorio, constituyen un estímulo limitado para la trombosis, incrementando de forma exponencial la agregación plaquetaria y activación de la coagulación^{52,58,59,63,65}.

Los trombos se forman sobre placas ateroscleróticas rotas y ricas en lípidos, pero también pueden generarse por la simple erosión de la superficie endotelial, como sucede en los pacientes con factores de riesgo protrombóticos (tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia, etc.)⁵⁹. Se calcula que los trombos se forman por la rotura de placas entre 1,3-3 veces más que por erosión endotelial^{58,59}.

La erosión endotelial se acompaña de trombos plaquetarios microscópicos, sin manifestación clínica, aunque puede estimular la proliferación de las células musculares lisas o bien, una vez regenerado el endotelio, alterar su respuesta vasomotora. Áreas mayores de

erosión, especialmente en presencia de factores de riesgo, pueden facilitar la constitución de trombos plaquetarios de mayores dimensiones, con contenido de fibrina y hematíes, los cuales pueden obstruir u ocluir el vaso^{58,59}.

Tras la erosión o rotura de la placa, el trombo resultante puede ocluir el vaso o persistir como un trombo mural no oclusivo, dando lugar a diferentes entidades isquémicas – AE o AI o IAM-.

Hay diversos factores moduladores de la respuesta trombótica a la rotura/erosión de la placa: el tamaño y la composición de esta (placas ricas en lípidos, por el elevado contenido de factor tisular del núcleo lipídico), número y activación de las células inflamatorias, factores sistémicos inductores de hipercoagulabilidad, etc...^{52,58,59,63,65}.

La principal fuente de factor tisular es el macrófago. La muerte por apoptosis de éste impregnaría el núcleo lipídico con micropartículas cargadas de factor tisular, convirtiéndolo en altamente trombogénico. Por tanto, las células inflamatorias pueden modificar la trombogenicidad de la placa^{64,66}.

Sin embargo, este concepto clásico de rotura de placa como causante de SCA no se encuentra presente hasta en un tercio de las placas inestables^{53,59}. En estos casos sólo se observa una marcada estenosis fibrótica con sólo una erosión superficial del endotelio que cubre la placa. La formación de trombo podría verse facilitada por un estado de hipertrombogenicidad generado por factores sistémicos (elevación de los niveles séricos del LDL, el hábito tabáquico, la hiperglucemia, la hemostasia...). Este mecanismo es más frecuente en pacientes jóvenes, fumadores y mujeres^{58,60}.

Diferentes estímulos, stress emocional o físico, cambios hemodinámicos, etc., pueden favorecer la rotura de las placas al inducir cambios en la estructura vascular y fuerzas ejercidas sobre las mismas. En este sentido, el desarrollo de un IAM puede ser desencadenado por situaciones de stress que condicionan cambios hemodinámicos suficientes para romper una placa vulnerable^{51,52}.

En la práctica, la combinación sinérgica de factores desencadenantes puede provocar la rotura de la placa y su trombosis.

Así, podríamos definir un *factor de riesgo agudo* como una alteración fisiopatológica (vasoconstricción, hemodinámica o hemostática) que influya en el desarrollo de una trombosis coronaria oclusiva, que en definitiva dependerá de la combinación de un stress externo (físico, mental, tóxico...) y la reactividad individual a dicha situación^{51,53}.

2.2.3. Definición del infarto agudo de miocardio (IAM)

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países industrializados y se espera que también lo sean en los países en vías de desarrollo en el año 2020^{44,206}. Entre ellas, la enfermedad arterial coronaria es la manifestación más prevalente, y se asocia a alta morbilidad y mortalidad.

Las presentaciones clínicas de la CI incluyen la isquemia silenciosa, la AE, la AI, el IAM, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita^{44,45,206,207}.

En el pasado, había un consenso general para el síndrome clínico designado como IM. En los estudios sobre la prevalencia de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el IM a partir de los síntomas y las anomalías en el ECG y las enzimas cardíacas⁶⁹. No obstante, el desarrollo de biomarcadores cardíacos específicos del tejido miocárdico cada vez más sensibles y de técnicas de imagen más sensibles permiten detectar cantidades muy pequeñas de necrosis o lesión miocárdica⁷¹.

En el año 2000, el Primer Grupo de Trabajo Global sobre IM presentó una nueva definición del IM, que implicaba que cualquier necrosis en el ámbito de la isquemia miocárdica debería calificarse de IM^{69,71}. El Segundo Grupo de Trabajo Global sobre el IM perfeccionó aún más estos principios, lo que dio como resultado el «Documento de Consenso sobre la Definición Universal del Infarto de Miocardio» en 2007, que resaltaba los distintos trastornos que pueden desencadenar un IM. Ese documento, aprobado por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA) y la World Heart Federation (WHF), ha tenido buena acogida en la comunidad médica y ha sido adoptado por la OMS^{69,71}.

No obstante, el desarrollo de pruebas (*assays*) todavía más sensibles para los marcadores de necrosis miocárdica exige una revisión más exhaustiva, especialmente cuando

la necrosis se da en pacientes clínicamente enfermos tras someterse a intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía cardíaca.

El Tercer Grupo de Trabajo Global sobre el IM ha continuado con los esfuerzos conjuntos de ESC/ACCF/ AHA/WHF integrando estas perspectivas y nuevos datos en la actualidad que ahora reconoce que se puede detectar cantidades muy pequeñas de necrosis o lesión miocárdica mediante marcadores bioquímicos y por técnicas de imagen⁷¹.

La definición de consenso internacional actual dice que el término «IAM» debe usarse cuando haya evidencia de la muerte de células miocárdicas (necrosis miocárdica) debido a una isquemia prolongada⁷¹.

Tras la aparición de isquemia miocárdica, la muerte celular histológica no es inmediata, sino que tarda algún tiempo en producirse, apenas 20 min o menos en algunos modelos animales^{53,69}.

Pasan varias horas antes de que se pueda identificar necrosis miocárdica mediante examen macroscópico o microscópico post mortem. La necrosis completa de las células miocárdicas en riesgo requiere 2-4 h o más, dependiendo de si hay circulación colateral a la zona isquémica u oclusión arterial coronaria persistente o intermitente, la sensibilidad de los miocitos a la isquemia, el acondicionamiento previo y la demanda individual de oxígeno y nutrientes⁷¹.

La definición de infarto agudo de miocardio⁷¹ incluye diferentes perspectivas relativas a las características clínicas, electrocardiográficas (ECG), bioquímicas y patológicas^{69,71,215}.

Definición universal de infarto de miocardio*

Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina), con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite de referencia superior, y al menos uno de los siguientes parámetros:

- Síntomas de isquemia
 - Cambios significativos en el segmento ST nuevos o presumiblemente nuevos o bloqueo de rama izquierda nuevo
 - Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG
 - Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable de nueva aparición o anomalías regionales en la motilidad de la pared de nueva aparición
 - Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia
-

Muerte cardiaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y cambios del ECG presumiblemente nuevos, o bloqueo de rama izquierda nuevo, pero la muerte tiene lugar antes de que se produzca liberación de los biomarcadores cardiacos sanguíneos o antes de que los valores de biomarcadores cardiacos hayan aumentado

Trombosis intra-*stent* asociada a infarto de miocardio cuando se detecta por angiografía coronaria o autopsia en el contexto de una isquemia miocárdica, y con aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos, con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite de referencia superior

ECG: electrocardiograma.

*Excluyendo infarto de miocardio asociado a procedimientos de revascularización o criterios de infarto de miocardio previo.

Rev Esp Cardiol. 2013;66:132.e1-e15⁷¹

Está bien establecido que los pacientes con SCA, en sus diferentes presentaciones clínicas, comparten un sustrato fisiopatológico común.

Las observaciones patológicas, angioscópicas y biológicas han demostrado que la mayoría de los casos de SCA tienen su origen en la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, que determina los distintos grados de formación de un trombo intracoronario oclusivo, con o sin vasoconstricción concomitante, y microembolización distal coronaria, que dan lugar a una hipoperfusión crítica miocárdica, provocando así la aparición de AI, IAM o muerte súbita, entidades todas ellas englobadas en el SCA^{52,53,58,59,63,65,67,68,213}.

El riesgo de rotura de la placa depende de su composición y su vulnerabilidad (tipo de placa) y del grado de estenosis (tamaño de la placa).

Frecuentemente hay un lapso, de hasta dos semanas entre la rotura de la placa y sus consecuencias clínicas. Los procesos inflamatorios tienen un papel importante en la inestabilidad de la placa y, por lo tanto, en la patogenia de los SCA. La cantidad circulante de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina (IL) 6, se correlacionan con el curso y los resultados clínicos del SCA^{57,58,60}.

La necrosis miocárdica causada por la oclusión completa de una arteria coronaria comienza a desarrollarse a los 15-30 min de isquemia grave (ausencia de flujo anterógrado o colateral) y progresa desde el subendocardio hacia el subepicardio de forma dependiente del tiempo («wavefront phenomenon»)²¹².

La respuesta trombótica a la rotura de la placa es dinámica: la trombosis y la lisis de coágulos, asociadas normalmente con el vasospasmo, ocurren de forma simultánea y pueden causar obstrucción intermitente del flujo y embolización distal^{52,53,58,59,65,68,213}. Tanto, la ausencia de una cicatrización completa de una placa antigua (reendotelización incompleta) como la formación de trombos, tienen un papel importante en la aparición de trombosis coronaria oclusiva repentina⁶¹.

En casos raros, el SCA puede tener una etiología no aterosclerótica, como arteritis, traumatismo, disección, tromboembolia, anomalías congénitas, adicción a la cocaína o complicaciones de un cateterismo cardíaco^{58,59}.

Se han desarrollado criterios para la estratificación del riesgo^{71,75,215} que permitan al clínico tomar las decisiones oportunas sobre el manejo farmacológico y sobre las estrategias de revascularización miocárdicas de manera individualizada para cada paciente.

El síntoma principal que pone en marcha la cascada diagnóstica y terapéutica es la aparición de *dolor torácico*, pero la clasificación de los pacientes se basa en el *electrocardiograma* (ECG)⁷¹. En base a estos dos pilares, se puede encontrar dos categorías de pacientes:

- Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST (SCACEST), que generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total^{71,215}. La mayoría de estos pacientes sufrirán, en último término, un IAMCEST con valores elevados de marcadores bioquímicos (biomarcadores) de necrosis miocárdica e imágenes.

El objetivo terapéutico es realizar una reperfusión rápida, completa y persistente mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.

- Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST (SCASEST)^{71,72,215}. Estos pacientes suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas.

La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCASEST se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de los biomarcadores enzimáticos (troponinas) en IAMSEST o AI. En algunos pacientes, se excluirá una cardiopatía isquémica como causa de los síntomas⁷¹.

El síntoma más importante del SCA es el *dolor torácico*. El diagnóstico del SCASEST es de exclusión y se basa en el ECG, es decir, en la ausencia de elevación persistente del segmento ST. Los biomarcadores enzimáticos (troponinas) sirven para ayudar a distinguir el IAMSEST de la AI⁷¹.

El ECG permite estratificar a los pacientes en dos grandes bloques: IAMCEST o IAMSEST. Los primeros desarrollarán habitualmente un IAM con onda Q, mientras que los segundos se muestran generalmente en forma de AI o un IAMSEST (IAM no-Q)⁷¹.

El enfoque actual de la CI conlleva compartir la fisiopatología y la epidemiología, así como el manejo clínico, hasta la realización del primer ECG, y sólo después plantear las especificidades de uno y otro síndrome clínico^{71,75,215}.

El IAMCEST se puede reconocer por características clínicas de síntomas isquémicos, además de los hallazgos en el ECG con elevación persistente del segmento ST. La mayoría mostrará una elevación típica de los biomarcadores enzimáticos de necrosis miocárdica y progresará hacia un infarto de miocardio con onda Q^{70,71,75,78}, según el tiempo de evolución del progreso isquémico.

2.2.3.1. Características clínicas de la isquemia e IAM.

La aparición de la isquemia miocárdica es el paso inicial en el desarrollo del IAM y resulta de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno. En el ámbito clínico, la isquemia miocárdica generalmente puede identificarse a partir del historial del paciente y el ECG.

El diagnóstico de IAM incluye diversas combinaciones de síntomas isquémicos como molestias torácicas, en extremidades superiores, mandibulares o epigástricas (al hacer esfuerzos o en reposo) o un equivalente isquémico como, por ejemplo, disnea o fatiga. La molestia asociada al IAM generalmente dura > 20 min y no responde a la nitroglicerina sublingual^{71,72}.

Algunas claves importantes son una historia de CI y la irradiación del dolor hacia el cuello, la mandíbula o el brazo izquierdo. El dolor puede no ser agudo.

Algunos pacientes presentan síntomas menos típicos o específicos de isquemia miocárdica como molestia difusa, no localizada ni posicional ni afectada por el movimiento de la región torácica, diaforesis, náuseas/vómitos, disnea, fatiga, palpitaciones, síncope... o incluso sin síntomas (mujeres, ancianos, diabéticos o pacientes postoperatorios o críticos)²¹⁶.

Estos pacientes suelen presentarse más tarde, incluso se diagnostican erróneamente, atribuidos a trastornos gastrointestinales, neurológicos, pulmonares o reumáticos y reciben con menor frecuencia terapia de reperfusión y otros tratamientos basados en la evidencia que los pacientes con una presentación típica de dolor torácico.

Los registros muestran que hasta un 30% de pacientes con IAMCEST se presenta con síntomas atípicos. Tener conciencia de estas presentaciones atípicas y el acceso fácil a la angiografía aguda para el diagnóstico precoz puede mejorar el resultado clínico en este grupo de alto riesgo^{78,216}.

2.2.3.2. Detección electrocardiográfica (ECG) del infarto de miocardio

La monitorización ECG debe iniciarse lo antes posible en todos los pacientes con sospecha de IAMCEST y debe realizar un ECG de 12 derivaciones e interpretarlo lo antes posible (en los primeros 10 minutos)^{71,75,78,215}.

Típicamente se va a encontrar una elevación del segmento ST en el IAM, medido en el punto J, en 2 derivaciones contiguas y debe ser $\geq 0,25$ mV en varones de menos de 40 años de edad, $\geq 0,2$ mV en varones de más de 40 años o $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 o $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo [VI] o bloqueo de rama)⁷¹.

En pacientes con infarto de miocardio inferior es recomendable registrar derivaciones precordiales derechas (V3R y V4R) para buscar la elevación ST, con el fin de identificar infarto ventricular derecho concomitante^{71,78}.

De forma similar, la depresión del segmento ST en las derivaciones V1-V3 sugiere isquemia miocárdica, sobre todo cuando la onda T terminal es positiva (equivalente a la elevación ST), y se puede confirmar por una elevación ST concomitante $\geq 0,1$ mV registrada en las derivaciones V7-V9^{71,78}.

Manifestaciones electrocardiográficas de isquemia miocárdica aguda (en ausencia de HVI y BRIHH)

Elevación del ST

Nueva elevación del ST en el punto J en dos derivaciones contiguas con los puntos de corte: $\geq 0,1$ mV en todas las derivaciones menos en V₂-V₃, en las que son de aplicación los puntos de corte siguientes: $\geq 0,2$ mV en varones de edad ≥ 40 años, $\geq 0,25$ mV en varones menores de 40 años o $\geq 0,15$ mV en mujeres

Depresión del ST y cambios de la onda T

Nueva depresión del ST horizontal o descendiente $\geq 0,05$ mV en dos derivaciones contiguas o inversión de onda T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o cociente R/S > 1

Rev Esp Cardiol. 2013;66:132.e1-e15⁷¹

El diagnóstico ECG puede ser más difícil en algunos casos, que igualmente requieren un manejo inmediato⁷¹.

- Bloqueo de rama izquierda
- Ritmo ventricular estimulado.

- Pacientes sin elevación diagnóstica del segmento ST pero con síntomas isquémicos persistentes.
- Infarto de miocardio posterior aislado.
- Elevación del segmento ST en la derivación aVR.

2.2.3.3. Detección por biomarcadores de la lesión miocárdica con necrosis

La lesión miocárdica se detecta cuando las concentraciones sanguíneas de los biomarcadores sensibles y específicos, como troponinas cardíacas (cTn) o la fracción MB de la creatinina (CK-MB), aumentan^{71,215}. Las cTn I y T son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón.

Aunque las elevaciones de estos biomarcadores en la sangre reflejan una lesión que resulta en necrosis de las células miocárdicas, no indican el mecanismo subyacente^{66,67}.

Se han propuesto varias posibilidades para liberar las proteínas estructurales del miocardio, incluida la recuperación normal de las células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de degradación de la troponina, aumento de la permeabilidad de la pared celular, formación y liberación de ampollas membranosas y necrosis miocítica. Independientemente de la biopatología, la necrosis miocárdica debida a isquemia miocárdica se designa como IM²¹⁷.

El biomarcador preferido, en general para el IAM, es la cTn (I o T), que tiene una elevada especificidad del tejido miocárdico y una elevada sensibilidad clínica^{67,71,72,215}. La detección de un aumento o una reducción de las determinaciones es esencial para diagnosticar IAM.

Una concentración de cTn aumentada se define como un valor que supera el percentil 99 de la población normal de referencia (límite superior de referencia [LRS])⁷¹. Este percentil 99 discriminatorio se designa como el umbral de decisión para el diagnóstico de IAM y se debe determinar para cada prueba específica con el control de calidad adecuado en cada laboratorio⁷¹.

Se puede encontrar los valores del percentil 99 del LRS definidos por los fabricantes, incluidos los de muchos de los tests de alta sensibilidad en fase de desarrollo, en las indicaciones del prospecto de los tests o en publicaciones recientes^{71,72}, representados en nanogramos por litro (ng/l) o picogramos por mililitro (pg/ml). La precisión óptima, como describe el coeficiente de variación (CV) al percentil 99 del LRS para cada test, debe definirse como $\leq 10\%$.⁷¹ Se debe extraer muestras de sangre en la primera evaluación para medir la cTn y repetirlas a las 3-6 h^{71,215}.

En caso de que no haya una prueba de la cTn disponible, la mejor alternativa es la CK-MB. Al igual que con la troponina, un valor de CK-MB elevado se define como un indicador p99 del LRS, que se designa como el umbral de decisión para el diagnóstico de IM^{71,72}.

Así, por tanto, una elevación de las troponinas cardíacas refleja la existencia de daño celular miocárdico, que en el contexto de la isquemia miocárdica (dolor torácico, cambios del ECG o anomalías nuevas de la contractilidad de la pared) y la elevación de troponinas indica IAM⁷²; la elevación de los biomarcadores, en el caso de los SCASEST, puede ser resultado de la embolización distal de trombos ricos en plaquetas desde el lugar de la rotura o la erosión de la placa. De acuerdo con esto, se puede considerar a las troponinas como un marcador indirecto de la formación activa de un trombo^{66,67,71,72,215}.

2.2.4. Terapia de reperfusión coronaria

Restauración del flujo coronario y reperfusión del tejido miocárdico

Un diagnóstico inicial y estratificación temprana del riesgo en pacientes que presentan con dolor torácico agudo son importantes para identificar aquellos pacientes en que una intervención temprana puede mejorar los resultados⁷².

Por otra parte, cuando se descarte el diagnóstico de IAMCEST, la atención puede centrarse en la detección de otras causas cardíacas o no cardíacas de los síntomas, como la disección aórtica, el embolismo pulmonar y la pericarditis.

En primer lugar se realizará el diagnóstico de IAMCEST^{71,72,215}

Diagnóstico inicial

Historia del dolor torácico/malestar

Elevación persistente del segmento ST o (sospecha) nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Normalmente son necesarios ECG repetidos

Elevadas concentraciones de marcadores de necrosis miocárdica (CK-MB, troponinas). No debe esperarse a los resultados para iniciar el tratamiento de reperfusión

Ecocardiografía bidimensional para descartar isquemia miocárdica aguda severa u otras causas de la angina o el malestar

CK-MB: isoforma MB de la creatincinasa.

El diagnóstico se basa normalmente en la *historia del dolor torácico/malestar* que dura 10-20 min o más (no responde totalmente a la nitroglicerina). Son posibles también otras localizaciones del dolor, como la epigástrica o la interescapular. Datos importantes son una historia previa de EC y la irradiación del dolor hacia el cuello, la mandíbula inferior o el brazo izquierdo. El dolor puede no ser intenso y, especialmente en pacientes ancianos, son frecuentes otras presentaciones como fatiga, disnea, mareos o síncope.

No hay signos físicos individuales de diagnóstico del IAMCEST; sin embargo, muchos pacientes presentan una activación del sistema nervioso autónomo (palidez, sudoración), hipotensión o un pulso filiforme⁷¹.

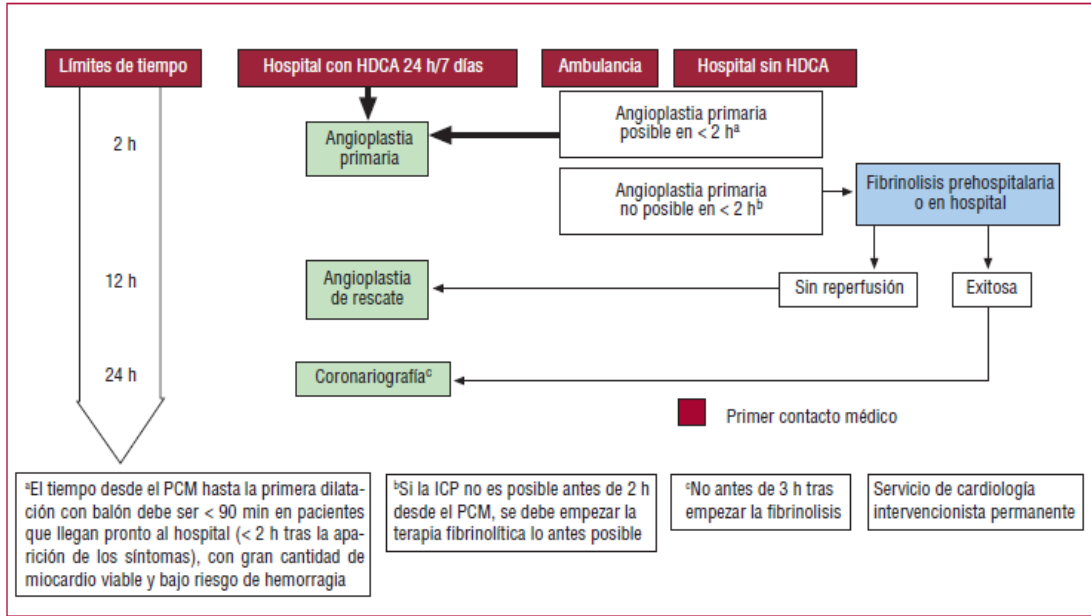
Otras características son las irregularidades del pulso, bradicardia o taquicardia, tercer ruido y estertores basales. Se obtendrá un electrocardiograma lo antes posible. Incluso en la fase inicial, el ECG no suele ser normal.

En caso de IAMCEST, con nuevo o sospecha de nueva presentación de bloqueo completo de rama izquierda, es preciso administrar tratamiento de reperfusión. Sin embargo, en las primeras horas, el ECG puede ser equívoco pudiendo incluso no observarse las características típicas de la elevación del segmento ST y nuevas ondas Q, por lo que se repetirán los registros electrocardiográficos y se compararán con los previos⁷¹.

En pacientes con IAM de evolución lenta o intermitente, se obtendrán ECG seriados para detectar la evolución del infarto^{71,72}. En la fase aguda se toman sistemáticamente

muestras de sangre para determinar la presencia de marcadores séricos de necrosis; sin embargo, no se debe esperar a los resultados de estas pruebas para iniciarse el tratamiento de reperfusión.

Van de Werf F et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST



Estrategias de reperfusión. La flecha gruesa indica la estrategia preferida. HDCA: laboratorio de hemodinámica; ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico.

La reperfusión mecánica, Intervención Coronaria Percutánea (ICP), o farmacológica temprana debe realizarse durante las primeras 12 horas de la aparición de los síntomas en pacientes con presentación clínica de IAMCEST⁷² y con elevación persistente del segmento ST o con un nuevo o sospecha de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda^{71,72,78,79,215}.

El restablecimiento el flujo coronario, en las primeras 12 horas de evolución de los síntomas, ha demostrado de forma inequívoca que produce un beneficio en cuanto a la reducción de la morbi-mortalidad a corto y largo plazo^{72,74,76,218}.

El beneficio de la reperfusión es mayor cuanto más precozmente pueda realizarse, siendo especialmente manifiesto en las primeras horas de evolución^{72,74,76}.

Hay acuerdo general en que se debe considerar la terapia de reperfusión cuando haya evidencia clínica o ECG de isquemia en curso, incluso si, según el paciente, los síntomas se han

iniciado > 12 h antes, ya que, a menudo, el inicio exacto de los síntomas no está claro, porque el dolor y los cambios del ECG son oscilantes^{70-79,215,216,219}

No obstante, no hay consenso sobre si la angioplastia es también beneficiosa en pacientes que llevan > 12 h de evolución desde el inicio de los síntomas en ausencia de evidencia clínica o ECG de isquemia en curso^{70,72,74,78}.

Básicamente existen dos métodos de reperfusión cuya eficacia está ampliamente establecida: la reperfusión mecánica mediante el ICP y la reperfusión farmacológica con agentes fibrinolíticos^{71,72,78,79,215}.

En los diferentes estudios comparativos entre tratamiento trombolítico y ACTPp, la ACTPp consigue mayores tasas de reperfusión, menos reoclusiones, mejor función ventricular y mejores resultados clínicos^{74,76,216,219-224}. Sin embargo, existen diferencias entre ambos métodos que determinan que ninguna de las estrategias de reperfusión sea óptima para todas las situaciones y debe individualizarse la elección de la misma según riesgo, retraso y disponibilidad de ambos métodos^{74,76,216,219-224}.

2.2.4.1. Intervención coronaria percutánea (ICP)²¹⁸

En la actualidad, existe consenso general en que se debe considerar la terapia de reperfusión (ACTPp) cuando se dispone de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia en curso, incluso cuando, según el paciente, los síntomas hayan comenzado más de 12 h antes, ya que el momento exacto de la aparición de los síntomas suele ser impreciso^{74,76,216,219-224}. Sin embargo, no hay consenso en cuanto al beneficio de la ICP en pacientes que se presentan más de 12 h después de la aparición de los síntomas si no hay evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia⁷⁸.

La angioplastia primaria —definida como una ICP urgente en el contexto de un IAMCEST, sin tratamiento fibrinolítico previo— es la estrategia de reperfusión de elección, en pacientes con IAMCEST, siempre que se pueda realizarse dentro de los primeros 120 min desde el primer contacto médico (PCM), por personal experto y en un centro con un programa de angioplastia primaria con un volumen adecuado de procedimientos (Clase IA)^{70-78,204,215,216,218,219}.

El papel de las ICP durante las primeras horas del IAMCEST puede dividirse en ICP primaria, ICP combinada con reperfusión farmacológica (ICP facilitada) e ICP de rescate, que se realiza tras el fracaso de la reperfusión farmacológica^{74,218}.

2.2.4.1.1. Tipos de ICP²¹⁸

- *ICP primaria*: se define como angioplastia y/o implantación de stents sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante y es la opción terapéutica de elección siempre que pueda realizarse de forma expeditiva por un equipo experimentado.

Un equipo con experiencia incluye no sólo a los cardiólogos intervencionistas, sino también a personal de apoyo especializado. Esto implica que solamente los hospitales con un programa de cardiología intervencionista permanente (24 h/7 días) pueden realizar ICP primaria como tratamiento sistemático en pacientes que se presentan con síntomas y signos de IAMCEST.

En los centros con un gran volumen de procedimientos de ICP se observan las tasas más bajas de mortalidad en pacientes sometidos a ICP primaria^{72,215,218}.

La ICP primaria es efectiva, ya que permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria, con lo que se evitan algunos riesgos de sangrado de la fibrinólisis. Algunos estudios aleatorizados en los que se comparó la ICP primaria realizada a tiempo con el tratamiento fibrinolítico intrahospitalario en centros médicos experimentados y con gran volumen de casos mostraron una mayor efectividad en la restauración de la permeabilidad coronaria, menos reoclusiones, una mejoría de la función residual del ventrículo izquierdo (VI) y mejores resultados clínicos con la ICP primaria^{74,76,216,219-222,224,225}.

La implantación sistemática de stents en pacientes con IAMCEST reduce la necesidad de revascularización del vaso diana, pero no se asocia a una reducción significativa de las tasas de muerte o reinfarto⁷⁶ respecto a la angioplastia primaria.

Por otra parte, en varios ensayos clínicos aleatorizados^{74,76,216} con seguimiento a medio plazo que incluían a pacientes con IAMCEST, se ha observado que los stents liberadores de fármacos (SLF) reducen el riesgo de reintervención comparados con los stents sin recubrir, sin un impacto significativo en el riesgo de trombosis en el stent, infarto de miocardio recurrente y muerte.

Tanto los estudios aleatorizados como los registros indican que los retrasos largos en la realización de la ICP primaria se asocian a peores resultados clínicos^{70-78,204,215,216,219}.

Se definen distintos intervalos: el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el primer contacto médico (PCM), el tiempo desde el PCM hasta la llegada al laboratorio de cateterismo, el tiempo desde el PCM hasta la inserción del introductor y el tiempo desde el PCM hasta la dilatación con el balón^{72,215,216,219-221,224}.

El «tiempo de retraso relativo a la ICP» es la diferencia teórica de tiempo entre el PCM y la dilatación del balón menos el tiempo desde el PCM hasta el tratamiento fibrinolítico (es decir, «puerta-balón» – «puerta-aguja»)^{71,219}. El grado en que el tiempo de retraso de la ICP reduce las ventajas de esta terapia frente a la fibrinólisis ha sido objeto de numerosos análisis y debates^{72,215,216,218,219}.

Sobre la base de ensayos aleatorizados, se calculó un beneficio de la ICP frente a la fibrinólisis con un retraso de la ICP de hasta 120 min^{71,72,215,225}.

En los 192.509 pacientes incluidos en el registro NRM1 2-441²²⁵, el tiempo medio de retraso de la ICP con que la tasa de mortalidad de las dos estrategias de reperfusión era igual fue de 114 min. En dicho estudio también se observó que ese tiempo de retraso de la ICP variaba considerablemente dependiendo de la edad, la duración de los síntomas y la localización del infarto: desde < 1 h para un infarto anterior en un paciente de edad < 65 años que se presentó menos de 2 h después de la aparición de los síntomas, hasta casi 3 h para un infarto de localización no anterior en un paciente mayor de 65 años que se presentó más de 2 h después de la aparición de los síntomas.

Aunque estos datos se derivan del análisis posterior de un registro y los tiempos de retraso a veces son imprecisos, los resultados indican que un enfoque individualizado puede ser más adecuado que unas pautas uniformes a la hora de seleccionar la modalidad óptima de reperfusión cuando la ICP no se puede realizar en un plazo corto. Teniendo en cuenta los estudios y registros mencionados anteriormente, la ICP primaria (dilatación con balón) debe realizarse en las primeras 2 h tras el PCM en todos los casos^{70-78,202,215,216,219,225}.

En pacientes con gran volumen de miocardio en riesgo, la demora debe ser más corta. A pesar de no haberse realizado estudios específicos, en estos pacientes se puede considerar razonable la recomendación de una demora máxima de 90 min^{72,216}.

Los pacientes en quienes está contraindicada la terapia fibrinolítica tienen una morbimortalidad más elevada que los candidatos a este tratamiento. La ICP primaria puede realizarse con éxito en estos paciente^{70-78,202,215,216,219,225}. La ICP primaria es el tratamiento de elección en pacientes en shock²¹⁸. A excepción de los pacientes en shock cardiogénico, en la fase aguda sólo se dilatará la lesión causal. La revascularización completa de otras lesiones puede realizarse más tarde, dependiendo de la isquemia residual.

- *ICP facilitada*²¹⁸: se define como el tratamiento de reperfusión farmacológico administrado antes de una ICP programada al objeto de acortar el retraso hasta la realización de la ICP. Para esta indicación se ha probado la dosis completa de tratamiento lítico, media dosis de tratamiento lítico con un inhibidor de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa y únicamente un inhibidor de la GPIIb/IIIa. A pesar de que las tasas de permeabilidad previas a la ICP^{219,240} fueron más elevadas con los tratamientos líticos, no se observaron beneficios en cuanto a la mortalidad, pero sí más complicaciones de sangrado. No se puede recomendar la ICP facilitada tal como se ha estudiado en los ensayos citados²²¹.
- *ICP de rescate*²¹⁸: se define como la ICP realizada en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar del tratamiento fibrinolítico. Identificar el fracaso de la fibrinólisis por medios no invasivos sigue siendo un desafío, aunque para este fin se utiliza cada vez con mayor frecuencia la resolución del segmento ST < 50% en las derivaciones con la mayor elevación 60-90 min después de la instauración de tratamiento fibrinolítico^{219,224}. Se ha demostrado que la ICP de rescate es factible y relativamente segura en el grupo de ICP de rescate que en el sometido a repetición de fibrinólisis o tratamiento conservador²²¹.

Tratamiento de reperfusión

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la terapia de reperfusión en todos los pacientes con historia de angina/malestar de menos de 12 h y con elevación persistente del segmento ST o nuevo (sospecha) bloqueo completo de rama izquierda	I	A
Se considerará la terapia de reperfusión en caso de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia, incluso cuando, según el paciente, los síntomas hayan comenzado más de 12 h antes	IIa	C
Se considerará la reperfusión con ICP en pacientes estables que se presentan más de 12 y hasta 24 h tras la aparición de los síntomas	IIb	B
ICP de una arteria totalmente ocluida más de 24 h tras la aparición de los síntomas en pacientes estables sin signos de isquemia	III	B
ICP primaria		
Tratamiento de elección si lo realiza un equipo experimentado y lo antes posible tras el primer contacto médico (PCM)	I	A
El intervalo desde el PCM hasta la dilatación del balón deber ser < 2 h en cualquier caso y < 90 min en pacientes que llegaran pronto al hospital (antes de 2 h) con un infarto grande y bajo riesgo de sangrado	I	B
Indicada en pacientes en shock y en aquellos con contraindicaciones al tratamiento fibrinolítico, independientemente de los tiempos de demora	I	B

Así, por tanto, se recomienda la realización de angioplastia primaria en el IAMEST cuando^{70-78,202,215,216,219,225}:

- El paciente es atendido en un centro con capacidad para realizar angioplastia primaria de forma inmediata.
- En pacientes con contraindicación para trombolisis atendidos en cualquier centro.
- Pacientes en shock cardiogénico.
- Pacientes entre 12 y 24 horas de evolución con persistencia de los síntomas, atendidos en cualquier centro.
- Pacientes con menos de 12 horas de evolución de los síntomas atendidos en centros sin posibilidad de realizar angioplastia primaria si la demora en el traslado al centro con posibilidad de realizar angioplastia primaria es inferior a 2 horas

2.2.4.2. Tratamiento fibrinolítico

Evidencia del beneficio

La fibrinólisis es una estrategia importante de reperfusión, especialmente en las situaciones en las que la angioplastia primaria no pueda realizarse en pacientes con IAMCEST dentro de los plazos de tiempo recomendados^{70-78,202,215,216,219,225}.

El beneficio del tratamiento fibrinolítico está bien establecido: se previenen, aproximadamente, 30 muertes precoces cada 1.000 pacientes tratados, con la prevención de 20 muertes cada 1.000 pacientes tratados entre las 7 y las 12 h posteriores a la aparición de los síntomas^{222,225}.

Globalmente, el mayor beneficio absoluto se observa entre los pacientes de mayor riesgo: más de 75 años⁷⁴ que se presentaron dentro de las primeras 12 h del inicio de los síntomas y que tenían elevación del segmento ST o bloqueo de rama, las tasas de mortalidad se redujeron significativamente con el tratamiento fibrinolítico^{71,73,74,76}.

Momento del tratamiento

El análisis de ensayos clínicos en los que más de 6.000 pacientes fueron asignados de forma aleatoria a fibrinólisis prehospitalaria o intrahospitalaria muestra una reducción significativa (17%) de la mortalidad precoz con el tratamiento prehospitalario²²². En un metaanálisis de 22 ensayos clínicos²²² se observó una reducción mucho más importante de la mortalidad en los pacientes tratados durante las primeras 12 h que en los que recibieron tratamiento más tarde. Estos datos respaldan la instauración prehospitalaria de tratamiento fibrinolítico siempre que dicho tratamiento de reperfusión esté indicado. Análisis más recientes de varios estudios clínicos y datos derivados de registros confirman la utilidad clínica de la fibrinólisis prehospitalaria.

La principal ventaja del tratamiento fibrinolítico sobre la angioplastia primaria es la posibilidad de su administración inmediata, en cuanto es realizado el diagnóstico, incluso antes de la llegada del paciente al hospital, en su domicilio o en centros que no disponen de programa de angioplastia primaria. Los principales factores que van a determinar la elección

de la mejor estrategia de reperfusión en cada caso, vendrán determinados por el retraso inherente a la realización de la angioplastia, el tiempo de evolución de los síntomas, el tamaño del infarto y la presencia o no de contraindicaciones para la realización de la trombolisis^{76,218-220,222}.

Por los problemas inherentes a la reperfusión farmacológica, existe unanimidad general de que en todos los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico debe realizarse una coronariografía de forma precoz. La coronariografía deberá ser urgente en el caso de que se sospeche fracaso de la reperfusión o reoclusión y puede demorarse 24-48 horas si ha sido efectiva la reperfusión farmacológica. Por lo tanto, todos los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico deben de ser trasladados a centros con posibilidad de realización de coronariografía urgente^{76,219,220,222}.

Riesgos de la fibrinólisis

El tratamiento fibrinolítico está asociado a un pequeño, pero significativo, aumento de accidentes cerebrovasculares, característicamente con un aumento del riesgo producido en el primer día del tratamiento. Estos accidentes cerebrovasculares tempranos se atribuyen fundamentalmente a hemorragia cerebral; los accidentes cerebrovasculares más tardíos son, con más frecuencia, trombóticos o embólicos^{220,222}. La edad avanzada, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la enfermedad cerebral previa y la hipertensión sistólica y diastólica durante el ingreso son predictores significativos de hemorragia intracraneal²²⁰.

En los últimos estudios clínicos, la hemorragia intracraneal ocurrió en un 0,9-1,0% del total de la población estudiada^{74,76,220}. Las hemorragias mayores no cerebrales (complicaciones hemorrágicas que requieren transfusión sanguínea o que ponen en riesgo la vida) ocurren en un 4-13% de los pacientes tratados. La administración de estreptocinasa puede asociarse a hipotensión, pero las reacciones alérgicas graves son raras^{74,76,220}.

Además del riesgo hemorrágico, con los agentes trombolíticos, la reperfusión coronaria completa solo se alcanza en el 50% de los casos y presenta una tasa elevada de reoclusiones⁷⁶.

Comparación de fármacos fibrinolíticos

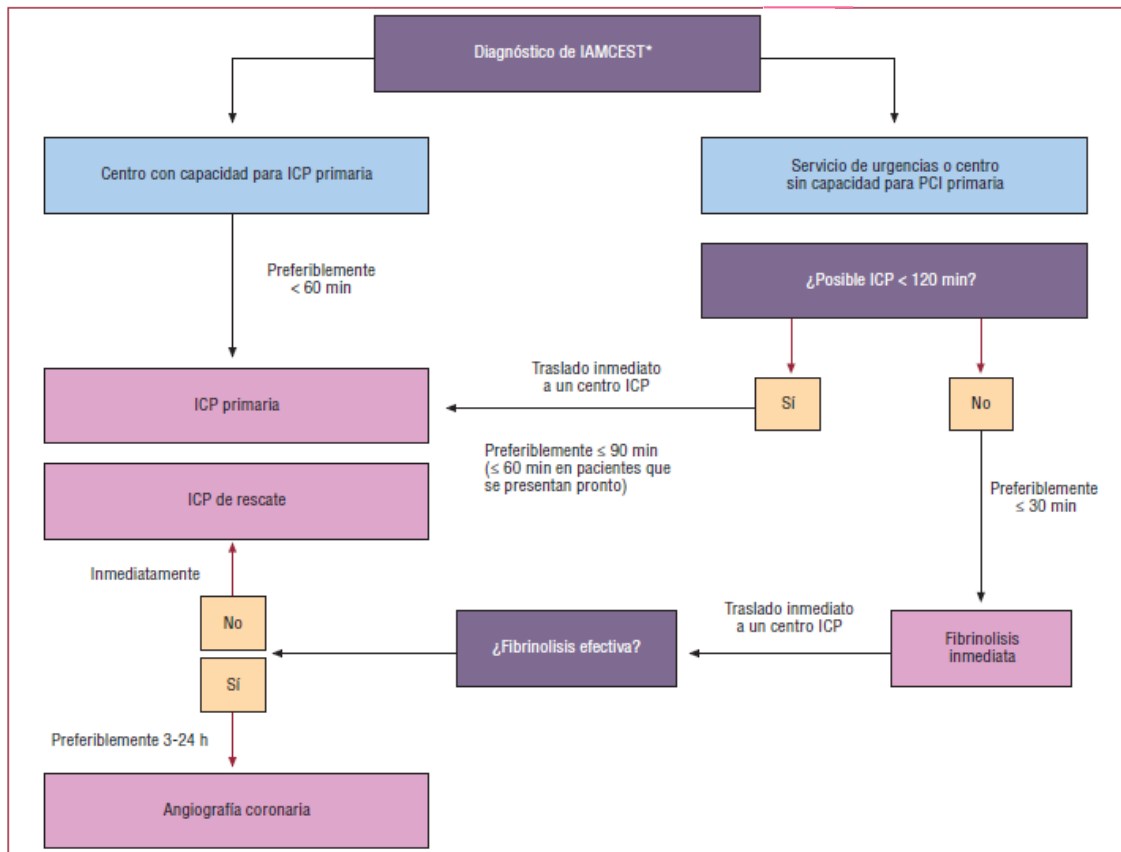
En el estudio GUSTO⁷⁵, la infusión acelerada del agente activador tisular del plasminógeno (t-PA) específico de la fibrina alteplasa y heparina i.v. concomitante ajustada al tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) resultó en 10 muertes menos cada 1.000 pacientes tratados, comparada con la estreptocinasa, a costa de 3 ACV (accidente cerebrovascular) adicionales. Al evaluar los beneficios clínicos netos del t-PA (supervivencia sin déficit neurológico), hay que tener en cuenta que sólo 1 de los 3 ACV adicionales sobrevivió con déficit neurológico residual^{72,75,215}. Se han estudiado distintas formas del t-PA. El doble bolo de r-PA (reteplasa) no ofrece ninguna ventaja sobre la infusión acelerada de t-PA, excepto por su fácil administración.

El bolo único de TNK (tenecteplasa)-tPA ajustado al peso es equivalente al t-PA acelerado en cuanto a la mortalidad a los 30 días²¹⁸, pero se asocia a menor tasa de sangrados no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas. El tratamiento fibrinolítico en forma de bolo es más fácil de administrar en el contexto prehospitalario.

Implicaciones clínicas

El tratamiento fibrinolítico está recomendado en las primeras 12 h del inicio de los síntomas, cuando la angioplastia primaria no pueda realizarse dentro de los primeros 90 min desde que se puede administrar la fibrinólisis y en los primeros 120 min desde el PCM y no haya contraindicaciones^{77,219,220,222240}. Cuanto más tarde se presente el paciente, mayor es la consideración que debe darse a la posibilidad de traslado para angioplastia primaria (con preferencia sobre el tratamiento fibrinolítico), debido a que la eficacia y el beneficio clínico de la fibrinólisis se reducen con el tiempo⁷⁴ y, en presentaciones tardías, tiene el efecto de aumentar el retraso de tiempo aceptable antes del traslado para angioplastia primaria^{71,72}.

Cuando se disponga de instalaciones adecuadas con personal médico o paramédico entrenado capaz de analizar el ECG en el lugar donde se ha realizado, o de transmitirlo al hospital para su supervisión, se debe iniciar el tratamiento fibrinolítico en el contexto prehospitalario. El objetivo es empezar el tratamiento dentro de los primeros 30 min del PCM^{72,215}. En el caso de los pacientes que se presentan directamente al hospital, un objetivo realista es iniciar la fibrinólisis en un plazo de 30 min (tiempo puerta-aguja). Es preferible elegir un fármaco específico para fibrina⁷⁵.



Manejo prehospitalario y hospitalario, y estrategias de reperusión dentro de las primeras 24 h del primer contacto médico. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea. *El momento en que el diagnóstico se confirma a partir de la historia clínica y el electrocardiograma, idealmente dentro de los primeros 10 min después del primer contacto médico. Todos los retrasos están relacionados con el primer contacto médico.

Contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico

Absolutas

- Hemorragia intracanal previa o accidente cerebrovascular de origen desconocido en cualquier momento
- Accidente cerebrovascular isquémico en los 6 meses precedentes
- Daño en el sistema nervioso central o neoplasias o malformación auriculoventricular
- Trauma/cirugía/lesión craneal importante recientes (en las 3 semanas precedentes)
- Hemorragia gastrointestinal en el último mes
- Trastorno hemorrágico conocido (excluida la menstruación)
- Diseccción aórtica
- Punciones no compresibles en las últimas 24 h (p. ej., biopsia hepática, punción lumbar)

Relativas

- Accidente isquémico transitorio en los 6 meses precedentes
- Tratamiento anticoagulante oral
- Gestación o primera semana postparto
- Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg)
- Enfermedad hepática avanzada
- Endocarditis infecciosa
- Úlcera péptica activa
- Reanimación prolongada o traumática

2.3. CRONOBIOLOGÍA DE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES

En los últimos años, la investigación clínica en cronopatología cardiovascular ha mostrado una distribución no uniforme, circadiana, del momento de inicio de las diferentes patologías cardiovasculares, sugiere que existen desencadenantes de las mismas que muestran una organización temporal similar, encontrándose una distribución circadiana del infarto agudo de miocardio, con un pico matinal de máxima incidencia entre las 6-12 mañana^{17,20,21,25,41,90,223,226}, al igual que ocurre con la presentación de otras manifestaciones de la patología cardiovascular como la muerte súbita^{87-90,226,227}, los accidentes isquémicos cerebrovasculares^{4,227-229}, y la isquemia coronaria clínica o silente^{36,87} que siguen un ritmo circadiano (con mayor incidencia en las primeras horas de la mañana), circaseptano (los primeros días de la semana en la población laboral) o circanual (sobre todo, en invierno)^{80,230,231}.

Este conocimiento no sólo tiene trascendencia en la mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad coronaria, sino que además aporta un beneficio clínico importante, permitiendo diseñar estrategias de intervención dirigidas a anticipar fluctuaciones fisiológicas de actividad circadiana en un determinado momento del día o de la noche, que pueda ser determinante en el desarrollo de eventos cardiovasculares^{17,20,21,25,41,90,223,226} y de cómo la concentración de los diferentes fármacos, en los periodos de tiempo con mayor vulnerabilidad, podría aportar un beneficio clínico posibilitado el desarrollo de nuevas líneas de investigación en un área de la farmacología clínica conocida como cronoterapéutica^{14,29,35,89,232}.

Aunque no está completamente claro el mecanismo fisiopatológico que subyace tras esta desigual distribución de los accidentes cardiovasculares isquémicos, la evidencia científica ha mostrado en numerosos estudios una variabilidad circadiana en la hora de inicio del infarto de miocardio^{17,20,21,25,41,90,223,226}.

Esta variabilidad circadiana está justificada en base a la disfunción endotelial, secreción neuro-humoral y mediadores metabólicos e inflamatorios^{18,29,113,185,227,232-241}, que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria^{1,18,19,26,27,82,84,87,226,242-244}, como determinantes de un aumento de la actividad protombótica y vasoconstrictora^{6,8,9,12,90,185,232,236,237,244-250}. Todo ello en un contexto de sinergia con otros mecanismos endógenos circadianos^{22,24,80,87,241,251} - aumento matutino de niveles de cortisol^{232,237,245,252}, catecolaminas²⁵³⁻²⁵⁵, presión arterial^{246,256-260} frecuencia

cardiaca²⁶⁰, resistencias vasculares^{236,238,239,249}... y exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación, inicio de la actividad..)^{13,18,226,230,261,262}, que directa o indirectamente aumentan el tono vasomotor, provocando la incapacidad de aumentar el aporte sanguíneo coronario, o incluso la disminución del mismo, por una respuesta vasoconstrictora paradójica del endotelio aterosclerótico, contribuyendo, de forma determinante, a una máxima incidencia de infarto agudo de miocardio en las primeras horas de la mañana (6-12 horas)^{1,2,5,15,17,18,23,25,26,29,35,36,38,80,83,84,87,88,92,113,114,175,185,227,230,233-236,242-244,249,263-279}.

Además, numerosos estudios científicos concluyen que este patrón cronopatológico matinal de eventos cardiovasculares coincide con una variabilidad circadiana de mayor agregabilidad plaquetaria, hipercoagulabilidad, hipofibrinólisis y niveles pico de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1)^{6,7,9,39,95,103,109,146,229,244,247,248,250,275,277,280-284}, coincidente con una tromborresistencia matinal a la terapia trombolítica, en las primeras horas de la mañana (6-12 horas)^{28,39,86,91,93-105,107-112,285}.

El desarrollo de los SCA se encuentra en íntima relación con la rotura de una placa aterosclerótica^{57,59}. Éste fenómeno se ha asociado con el aumento de factores neuro-humoral, presión arterial y tono coronario, en ocasiones, provocados por fenómenos desencadenantes como el estrés mental, el ejercicio físico, y la tensión emocional^{51,52}. Observaciones recientes han mostrado variaciones circadianas en la incidencia de la ruptura de placa como fenómeno que provoca el infarto agudo de miocardio^{51,53}.

Diversos estudios^{18,54,64,236}, han mostrado variaciones diurnas en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio intacto²³⁶, en sujetos sanos, pudiendo ejercer un papel protector o contrarrestar los efectos potencialmente adversos de las variaciones diurnas de factores hemodinámicos u otros parámetros^{54,64}. En pacientes con enfermedad arterial coronaria, este tipo de respuesta se encuentra ausente, como expresión de disfunción endotelial. Ello pudiera contribuir también al desigual patrón de presentación clínica de los síndromes coronarios agudos^{51-53,55,58,68,210,212,214}.

2.3.1. Variaciones temporales de fenómenos fisiológicos relacionados con el infarto agudo de miocardio

El desarrollo de la cronopatología cardiovascular ha despertado un interés creciente por el estudio de las bases fisiológicas y fisiopatológicas que subyacen a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares^{21,26,27,84,87,114,226,230}.

El conocimiento de las variaciones temporales de los eventos cardiovasculares media un enfoque cronofarmacológico y cronoterapéutico que redunde en nuevos beneficios para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares^{14,29,35,89,246}.

Se han identificado múltiples factores fisiológicos endógenos implicados en la variación temporal de la cardiopatía isquémica como: secreción neurohormonal, frecuencia cardiaca y presión arterial, mediadores metabólicos, mediadores inflamatorios, procesos de coagulación sanguínea^{18,29,113,185,232-241,245}. Además de estos factores endógenos se han descrito factores de actividad y ambientales –ciclo sueño-vigilia, bipedestación, comienzo de la actividad, estrés ambiental...- que provocan un aumento de los episodios de cardiopatía isquémica, de manera predominante, durante la mañana^{13,15,226,230,261,262}.

2.3.1.1. Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

La secreción de hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (CRH –hormona liberadora de hormona adenocorticotropa- y ACTH –hormona adenocorticotropa-, y cortisol) sigue un ritmo circadiano de secreción relacionado con los ciclos sueño-vigilia²³⁷.

La concentración de cortisol en el plasma responde a la elevación y al descenso de la concentración plasmática de la ACTH que ocurre varias veces al día con un pico de concentración a primeras horas de la mañana temprano y desciende hasta valores próximos a cero al acostarse²⁴⁵. La mitad de la concentración de cortisol que es liberada durante el día se secreta en ese pico, antes del amanecer, momento en el cual también se produce activación simpática^{232,237,245}.

Algunos estudios han mostrado evidencias de la existencia de periodicidad circadiana del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal de manera parcialmente independiente de las

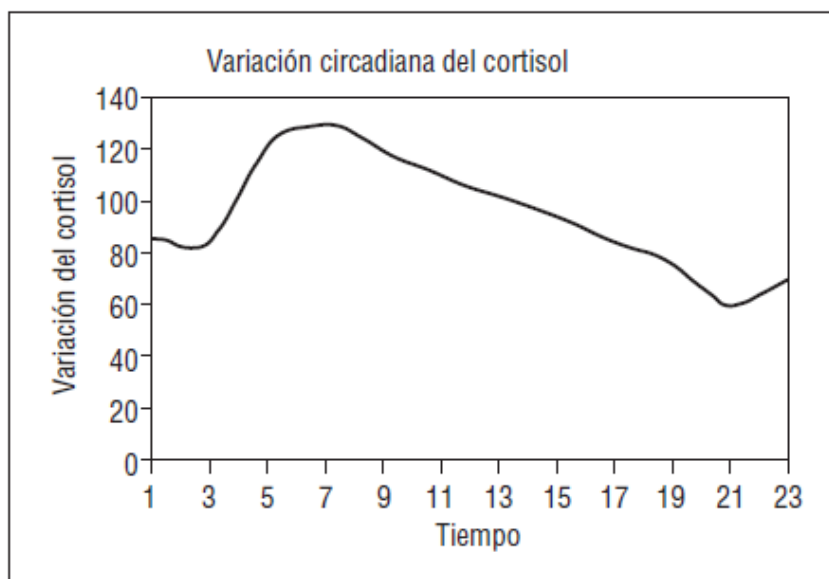
niveles de CRH, ACTH y glucocorticoides, tanto a nivel del sistema nervioso central, como hipofisario y adrenal²⁵², lo que sugeriría la existencia de ritmos intrínsecos de secreción en situaciones de administración de glucocorticoides, animales adrenalectomizados que indicarían que la periodicidad de la secreción hipofisaria de ACTH^{237,252} es parcialmente independiente del mecanismo de retroalimentación negativo ejercido por los glucocorticoides sobre la hipófisis anterior y sobre el hipotálamo.

El ritmo circadiano del cortisol y la ACTH aparece entre los 3 y 8 años y una vez establecido persiste de manera estable incluso en situaciones de decúbito prolongado, ayuno o privación de sueño durante varios días²³⁷. La secreción episódica parece depender de un control intrínseco hipotalámico, en el que están implicados no sólo la CRH, sino otros factores relacionados con la liberación de ACTH como la vasopresina y las catecolaminas centrales²³⁷.

El aumento diurno de la adrenalina se inicia antes de levantarse y alcanza un pico entre las siete y las nueve horas²⁵³. Se ha comprobado que en el período comprendido entre las cinco y las nueve de la mañana, con pico a las siete horas, existe una estrecha correlación entre la secreción de cortisol y la de catecolaminas^{237,253}. Por otro lado, la acción vasoconstrictora de las catecolaminas sobre las arteriolas requiere la presencia de cortisol²⁵³.

Los genes reloj que estimulan la secreción de CRH provocan también la liberación de noradrenalina, que refuerza la activación de CRH en el hipotálamo^{237,252,253}. La estimulación adrenérgica aumenta los valores de las catecolaminas, preparando al organismo para una respuesta al estrés, provocando cambios en el metabolismo de la glucosa y actuando sobre el sistema vascular²⁵⁵.

De esta forma, esas hormonas preparan el organismo para el inicio de las actividades matutinas, momento en el que se producen sus picos de secreción. El cortisol también aumenta la liberación plasmática de la ADH en la neurohipófisis y del angiotensinógeno en el hígado, elevando la presión arterial y el gasto cardíaco^{237,252,253}.



Variación circadiana del cortisol.

2.3.1.2. Sistema nervioso simpático (SNS) y catecolaminas

La médula adrenal es la principal fuente de las catecolaminas plasmáticas ya que la contribución del sistema simpático a dichos valores es mínima²⁵².

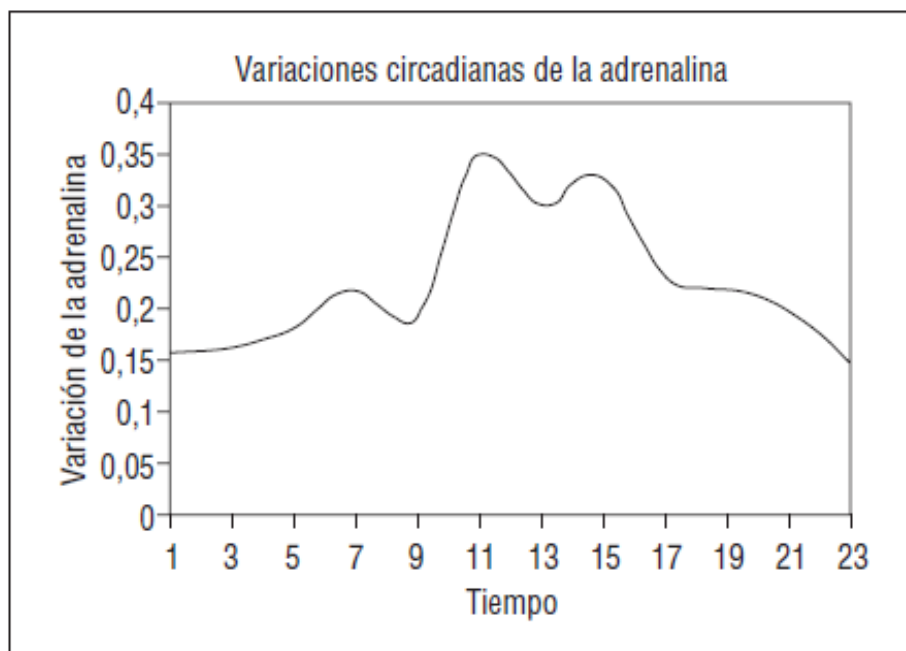
El papel de las catecolaminas secretadas por la médula adrenal es contribuir a mantener la homeostasis cardiovascular. Por lo tanto, una disminución de la presión arterial, de los niveles plasmáticos de glucosa, o de la disponibilidad de oxígeno conduce a un incremento agudo de la actividad de este sistema, dando lugar a un aumento de catecolaminas plasmáticas²³⁷.

La activación del SNS y las catecolaminas medulo-adrenales ejercen importantes efectos sobre el sistema cardiovascular, preparan al organismo para un mayor consumo metabólico y forman parte de la respuesta simpática al estrés^{237,253}. Provocan un aumento de la presión arterial por su efecto sobre las resistencias periféricas. Por sus efectos cronotrópico e inotrópico cardíacos estimulan la contractilidad y la frecuencia cardíaca, aumentando el gasto cardíaco y mejorando el aporte de oxígeno a los tejidos necesarios para una respuesta motora. Además aumenta la demanda de oxígeno y resistencia coronaria con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo coronario²⁵³.

Así, después del despertar, el organismo pasa por una situación de estrés debido a una rápida transición de un estado de bajo metabolismo a un estado de metabolismo más alto en el momento del despertar, para lo cual se necesita una respuesta neuroendocrina adecuada^{237,245,252}. De esta forma, se produce un aumento inicial de la secreción de catecolaminas con el fin de ajustar el sistema cardiovascular a la nueva situación.

Debido a esa necesidad, durante las horas en las que el individuo permanece despierto, la concentración plasmática de catecolaminas se mantiene más elevada durante el día que durante la noche²⁵³. Aun así, la concentración plasmática de catecolaminas oscila durante las horas del día, de acuerdo a las necesidades metabólicas del individuo, por ejemplo, incrementándose durante el ejercicio físico. Sin embargo, diversos estudios muestran, sin embargo, cómo la concentración plasmática de catecolaminas continúa presentando un patrón circadiano a pesar de cambiar el patrón de actividad nocturno^{237,253}.

La variación circadiana de la adrenalina tiene su acrofase por la mañana con un pico máximo entre las 10:00 y las 12:00 manteniendo niveles relativamente elevados hasta las 24:00 horas, momento a partir del cual se produce un descenso progresivo para alcanzar su valor mínimo entre las 03:00 y las 06:00 horas^{237,253}



Variaciones circadianas de la adrenalina.

En el caso de la noradrenalina también se observa un valor máximo entre las 10:00 y las 12:00 horas, con un comienzo del descenso a partir de las 01:00 horas, alcanzándose un valor mínimo aproximadamente a las 09:00 horas²⁵². El principal responsable de este ritmo parece ser el comienzo de la actividad física que se produce después del despertar²⁵³.

Los cambios posturales, en concreto, el ortostatismo parece ser el principal elemento responsable del incremento matutino de las catecolaminas plasmáticas, ya que dicho pico matutino desaparece en sujetos en decúbito prolongado²⁵³.

La noradrenalina liberada por el sistema simpático actúa sobre las fibras musculares cardíacas, aumentando la fuerza contráctil, la frecuencia de despolarización del nódulo sinusal y la velocidad de propagación a través del nódulo sinoatrial. Induce, por tanto, un aumento de la fuerza, de la frecuencia y de la rapidez de contracción del corazón. Al actuar sobre los vasos de resistencia y de capacidad, y sobre los riñones, la estimulación simpática provoca un aumento del tono vascular y de la secreción de renina, respectivamente.

Esas dos acciones, directa e indirecta, que actúan sobre la resistencia vascular periférica total, junto con la mayor fuerza de contracción del corazón, son las responsables del pico matinal de los valores de la presión arterial sistémica.

Del mismo modo, al actuar sobre la médula adrenal, la estimulación simpática induce la secreción de catecolaminas hacia el torrente sanguíneo, lo que tiene casi los mismos efectos que la estimulación simpática en cuanto a elevación de la presión arterial y aumento del gasto cardíaco^{237,252,253}.

A nivel del sistema nervioso central existe también un ritmo circadiano en la secreción no sólo de adrenalina y noradrenalina sino también de dopamina. El pico máximo se observa a las 02:00 horas y su valor mínimo a las 10:00 horas. Esta variación circadiana va a depender, en parte, de los niveles plasmáticos de su precursor, la tirosina, que a su vez presenta un ritmo circadiano que va a depender del patrón de ingesta de comida^{252,253}.

Además, las catecolaminas y el sistema nervioso simpático se activan en respuesta al estrés tanto físico como emocional. No existe mucha información disponible sobre el impacto que estos estímulos puedan tener sobre el ritmo circadiano de las catecolaminas, pero algunos

estudios sugieren que este patrón se mantiene como ocurre con otros sistemas, como el eje hipotálamo-hipofiso corticoadrenal o el sistema renina-angiotensina^{252,253}.

Además, y no menos importante, las catecolaminas son capaces además de estimular la agregación plaquetaria²⁵⁵. Todos estos efectos sobre el sistema cardiovascular pueden producirse en presencia de niveles normales de catecolaminas medulares ya que su tasa de secreción basal es muy elevada. Por tanto, el incremento matutino de la actividad adrenérgica puede participar en la mayor incidencia de accidentes cardiovasculares observada en este momento del día^{244,255}

2.3.1.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Todos los componentes del eje renina-angiotensina-aldosterona están relacionados con la regulación a largo plazo la presión sanguínea y el volumen extracelular corporal. La renina es secretada por las células granulares del aparato yuxtaglomerular, localizadas en la arteria aferente. Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno (proteína secretada en el hígado) en angiotensina I (A-I) que, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), secretada por las células endoteliales de los pulmones fundamentalmente, y de los riñones), se convierte en angiotensina II (A-II). Uno de los efectos de la A-II es la liberación de aldosterona, que participa en la retención de sodio e incrementando la presión sanguínea²⁵².

El sistema renina-angiotensina-aldosterona muestra una marcada variación de sus concentraciones plasmáticas a lo largo del día. La renina, estimada como actividad de renina plasmática (ARP), tiene su pico entre las 04:00 y las 08:00 horas y su mínimo alrededor de las 16:00 horas²⁵².

La secreción circadiana de renina parece estar ligada fundamentalmente a un ciclo de actividad-reposo y no a un ritmo luz-oscuridad, observado, en ratas, picos máximos durante el período de oscuridad, que coincide en estos animales con el comienzo de la actividad²⁸⁴.

Como la secreción de renina es el elemento precursor del eje renina-angiotensina-aldosterona, las variaciones circadianas de la ARP van a condicionar en gran medida las variaciones de los otros factores integrantes del eje, concentraciones plasmáticas de

angiotensina I y la angiotensina II circulantes, de forma que el perfil de ambas parece ser paralelo al de la ARP^{252,258}.

La secreción de renina depende de numerosos factores, entre ellos la postura y la ingesta de sodio, por lo que cabe pensar que el ritmo circadiano de la ARP podría verse influenciado por dichos factores²⁵².

Los cambios ortostáticos, de la posición de decúbito a bipedestación que ocurre al despertar, generan un aumento de la secreción de renina en el riñón como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal y de la perfusión renal que se produce. A pesar de todo, diversos estudios han demostrado la persistencia del ritmo circadiano de la ARP de manera relativamente independiente de la postura o de la ingesta de sodio²⁵².

Además, la liberación de renina es estimulada también por las catecolaminas circulantes procedentes de la médula adrenal o por las liberadas localmente por los terminales del sistema nervioso simpático, de forma que las modificaciones circadianas de estas hormonas afectarán también al ritmo circadiano de la ARP de acuerdo a las propias modificaciones durante el período de 24 horas. El efecto de las catecolaminas sobre la ARP es de especial importancia en los individuos que permanecen en ortostatismo o deambulación durante todo el día^{252,260}.

Los niveles plasmáticos de aldosterona muestran una periodicidad caracterizada por la existencia de dos picos máximos durante el período de 24 horas, el primero durante las primeras horas de la mañana (alrededor de las 04:00 horas) y el segundo entre las 08:00 y las 12:00 horas, y al igual que ocurre con la renina, el ritmo de aldosterona plasmática también está asociado al ritmo actividad-descanso, encontrándose la acrofase al comienzo del ciclo de actividad^{252,258}.

El ritmo circadiano de la aldosterona, está influenciado no sólo por el ritmo de la ARP sino por otros factores que participan de manera importante en la regulación de la secreción de esta hormona. El primer aumento circadiano de aldosterona parece ser dependiente de la liberación de ACTH, y el segundo del paso a la postura ortostática mediado por el aumento de la ARP.

En individuos que permanecen en decúbito durante 24 horas el ritmo de ARP persiste, sin embargo, el ritmo circadiano de la excreción urinaria de aldosterona se reduce considerablemente o incluso llega a ser indetectable, sugiriendo la importancia de otros factores distintos de la ARP en el perfil circadiano de la aldosterona, al menos en ciertas circunstancias^{252,258}. La ingesta de sodio es capaz de modificar la secreción de aldosterona y alterar el patrón circadiano.

Sin embargo, la regulación de la secreción de aldosterona y su ritmo circadiano por parte de la angiotensina II generada localmente en la corteza suprarrenal es bastante desconocido aunque no descartable. Teniendo en cuenta que dichas fluctuaciones son paralelas a las del cortisol plasmático, y que la ARP es muy baja y sin fluctuaciones apreciables, parece ser que el ritmo de aldosterona es principalmente dependiente del ritmo de la ACTH²⁵².

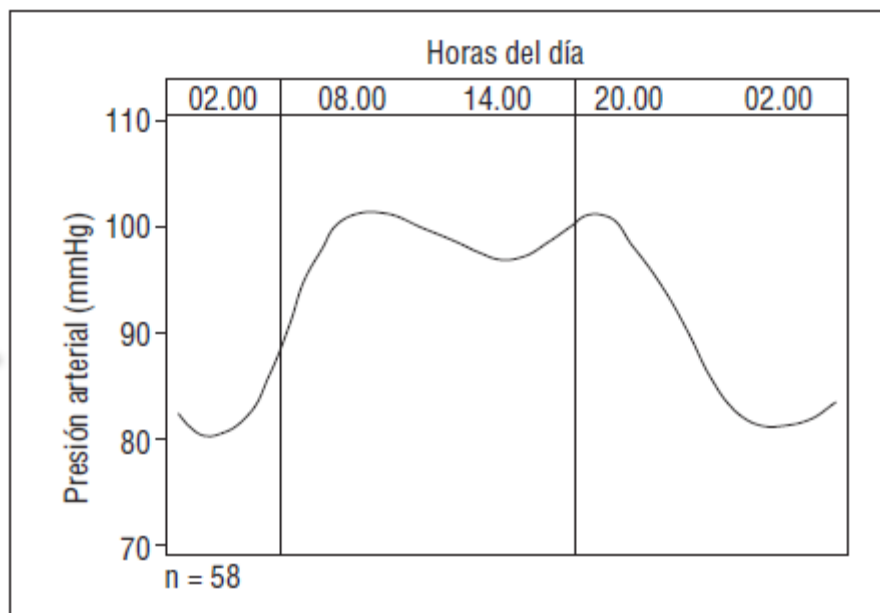
2.3.1.4. Presión arterial y frecuencia cardiaca

El estudio de la variabilidad circadiana de la presión arterial (PA) experimentó un importante auge con la introducción de la monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial (MAPA)²⁴⁶, que ha permitido avanzar en el estudio de algunos aspectos de su variabilidad²⁶⁰.

Así, el uso de MAPA²⁴⁶ en el estudio de los sujetos hipertensos, ha permitido confirmar que la variabilidad global de la presión arterial es la conjunción de variaciones circadianas además de otros factores relacionados con el tono vasomotor, -actividad simpática y respuesta a estímulos presores, tanto de tipo físico como mental²⁵⁷

De los estudios realizados con MAPA²⁴⁶ se ha podido observar variabilidad temporal en las cifras de presión arterial (PA) y frecuencia cardiaca (FC), estrechamente asociado al ciclo sueño-vigilia, con un pico alrededor de las 8-9 horas y un segundo pico alrededor de las 18-19 horas^{258,260}. Por la mañana se produce un aumento acusado de la presión arterial coincidente con el despertar²⁵⁹, y pudiendo ser atribuido al inicio de actividad física²⁵⁷, que tiende a disminuir en las horas nocturnas.

Este aumento matinal parece ser gradual y suave en los jóvenes y más acentuado en las personas mayores²⁵⁹. Esta diferencia podría depender de las diferentes características estructurales y funcionales de las arterias en ambos grupos de edad, más rígidas y menos distensibles en edades avanzadas.



Variaciones circadianas de la presión arterial.

De forma arbitraria se ha definido como normal el descenso nocturno de la PA igual o superior al 10% respecto a los valores de PA diurnos, denominándose a estos sujetos como “dippers” y a los que presentan un descenso menor del 10% se les denomina “non dippers”²⁸⁶.

Durante el día, asimismo, cabe diferenciar dos picos, uno que ocurre alrededor de las 09:00 horas y otro alrededor de las 19:00 horas, junto con un pequeño valle alrededor de las 15:00 horas de la tarde²⁸⁷. Estas variaciones diurnas parecen estar influenciadas por la actividad física y mental o con factores ambientales y situaciones de estrés: durante el periodo de sueño se observan variaciones de la PA y FC, con valores más bajos en los estadios profundos, (3 y 4 no-REM), mientras que en los estadios menos profundos (1 y 2 no-REM) y en el sueño REM se observan valores de PA y FC más elevados, pero aun así son más bajos que los que se observan durante el día²⁸⁶.

Los factores responsables de las variaciones de la PA y la FC en los períodos sueño-vigilia son principalmente el sistema nervioso simpático y las catecolaminas adrenomedulares y otros sistemas presores como el eje renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina²⁵⁸.

El aumento matutino de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca incrementa el estrés hemodinámico sobre la placa aterosclerótica vulnerable lo que puede suponer un potencial desencadenante de un síndrome coronario agudo^{258,260}.

A nivel molecular, se ha comprobado la influencia de los genes reloj en la variación de la presión arterial. Así, en un grupo de ratones mutantes con el gen *Bmal1* ausente (*Bmal1* KO) se abolía la variación circadiana de presión arterial y mostraban un descenso generalizado en las cifras de presión arterial diurna. Los autores atribuyen estos cambios a un aumento o descenso plasmático de catecolaminas asociadas a las alteraciones de los genes reloj^{239,286}.

2.3.1.5. Agregabilidad plaquetaria, coagulación y fibrinólisis

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente las plaquetas a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación y fase de coagulación sanguínea (hemostasia secundaria)^{244,248,250}.

En los años 60, se propuso un modelo de coagulación que contemplaba una “cascada” enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente. Hoy se propone otro modelo denominado “celular”²⁴⁴, para explicar el sistema de coagulación y fibrinolítico.

Según este modelo existirían tres fases de la hemostasia *in vivo*: fase de iniciación, fase de amplificación y fase de propagación.

En esa primera fase, la lesión vascular expondría el factor tisular (FT) que se uniría al factor VII circulante activándolo²⁴⁴. Éste a su vez activaría pequeñas cantidades de factor IX y factor X. Una vez activados estos factores, en combinación con el factor V, se comenzarán a formar pequeñas cantidades de trombina.

En una segunda fase las plaquetas intervienen en la zona vascular dañada. Además las pequeñas cantidades de trombina generada amplifican la señal procoagulante activando nuevamente a los factores V, VIII y XI.

En una tercera fase estos factores activados conforman un complejo “protrombina” que provocaran la conversión de grandes cantidades de protrombina en trombina. Ésta finalmente genera y estabiliza el coágulo de fibrina^{244,248}.

Este modelo permite explicar el proceso de formación del trombo *in vivo* en el que las plaquetas, el factor VIIa (activado) y la trombina son elementos centrales. Teniendo en cuenta este modelo, se han referido variaciones circadianas en la actividad de los elementos del mismo²⁴⁴.

El primer elemento a tener en cuenta lo constituyen las plaquetas. El número de plaquetas circulantes en sangre periférica presenta variación circadiana con valores máximos en torno a las 19.00 horas, aunque las variaciones interindividuales son tan grandes que la repercusión clínica es irrelevante.

Sin embargo, los cambios funcionales expresados como cambios de la agregabilidad, debidos a estimulación con adenosin difosfato (ADP) o adrenalina, sí han resultado relevantes en diversos estudios. En ellos se han encontrado pruebas de una mayor capacidad de agregación plaquetaria por la mañana (entre las 6.00 y las 9.00 horas) respecto de otras horas del día²⁴⁴.

La estrecha relación entre la fisiología plaquetaria y los niveles de las catecolaminas, y posiblemente de otros neurotransmisores, es de gran importancia en los mecanismos de alteraciones rítmicas circadianas de la función plaquetaria^{244,250,255} variaciones circadianas en la incidencia de muerte súbita cardíaca^{87-90,226,227}, infarto cerebral^{10,227-229}, e infarto de miocardio con mayor incidencia de que ocurra con mayor frecuencia a primeras horas de la mañana^{17,20-22,25,41,90,91,226,229}.

Los ritmos circadianos en la actividad plaquetaria, junto con los de otros factores de coagulación –factor VII, valores plasmáticos de protrombina, fibrinógeno y factor VIII- (38), con un pico matinal^{95,248,250} contribuyen asimismo a los cambios rítmicos de los estados de riesgo cardiovascular.

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para eliminar los coágulos de fibrina durante el proceso de cicatrización, así como remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis²⁸¹. Según el modelo de la coagulación, la plasmina es producida por acción del t-PA. La regulación del t-PA tiene lugar por la acción de inhibidores PAI, siendo el más relevante el PAI-1.

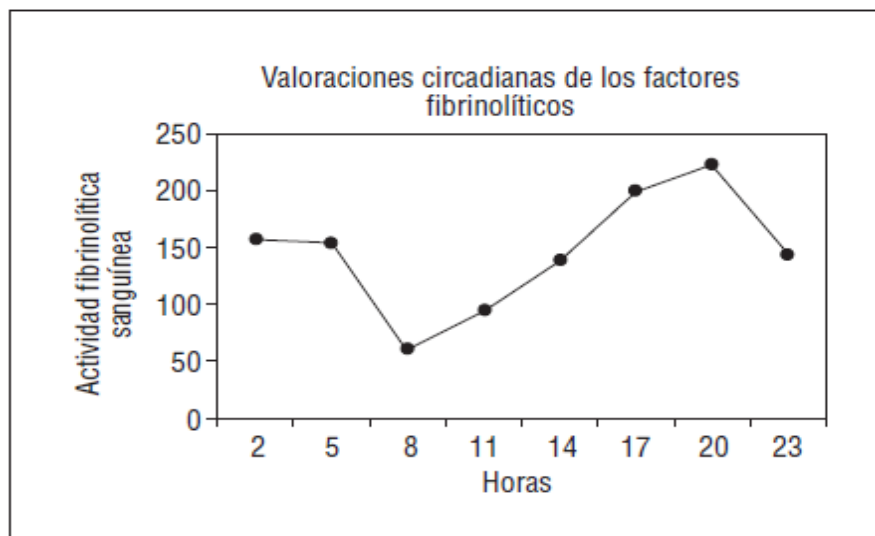
Así, por tanto, los dos principales componentes del sistema fibrinolítico, el activador tisular del plasminógeno, t-PA, y su inhibidor el PAI-1, muestran variabilidad circadiana con niveles opuestos a lo largo del día^{93,109}.

La actividad del t-PA alcanza su pico de concentración sobre las 18.00 horas y sus valores mínimos entre media noche y las 6 de la mañana. Por el contrario la actividad de PAI-1 es mayor durante la noche –entre las 14 y las 6 h de la mañana-, mientras que sus valores más bajos se registran sobre las 18.00 horas^{109,111}.

Además se ha referido una disminución de la eficacia del tratamiento fibrinolítico en el IAM en las horas matinales^{93,96,109} Además de la variabilidad temporal circadiana, algún estudio ha hecho mención a una variabilidad circaseptana en el sistema fibrinolítico con un mínimo de actividad los lunes y un máximo entre el martes y el jueves^{109,111}.

Este estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, en las primeras horas de la mañana puede contribuir de manera crucial en la mayor incidencia de episodios trombóticos cardiovasculares matinales^{109,111}.

Actualmente se investiga la importancia del reloj circadiano en la cascada de la coagulación. Así, en estudios experimentales con ratones genéticamente modificados (gen Bmal1), se ha mostrado una atenuación de la oscilación circadiana de los eventos trombóticos^{239,286}



Variaciones circadianas de los factores fibrinolíticos.

2.3.1.6. Viscosidad sanguínea

El número de eritrocitos circulantes –principales responsables de los cambios en la viscosidad sanguínea-, la hemoglobina y el hematocrito muestran fluctuaciones circadianas de sus valores, de forma reproducible y regular aunque de baja amplitud, con una acrofase situada alrededor de las 11:00 horas en adultos jóvenes y algo más temprano en individuos ancianos²⁸⁸.

Sin embargo, la amplitud de los ritmos circadianos en parámetros relacionados con los glóbulos rojos es muy pequeña y en medidas individuales puede incluso estar próxima a la imprecisión del método; por ello, es interesante desde el punto de vista fisiológico, pero poco relevante desde el punto de vista diagnóstico.

El ritmo circadiano en los reticulocitos -acrofase sobre 01:00 horas^{244,244,248,288}- circulantes puede indicar una liberación periódica circadiana de estas células de la médula ósea y por ello puede ser utilizado como ritmo marcador para la ritmicidad de la médula. A pesar de los datos existentes, todavía no es posible establecer con certeza si estas modificaciones circadianas podrían ser relevantes para la mayor incidencia de accidentes cardiovasculares que se observa en la primera mitad de la mañana^{244,288}.

2.3.1.7. Leucocitos

Cada vez adquiere más relevancia la participación de células inflamatorias - macrófagos y leucocitos, en especial de los linfocitos T-, en la morbimortalidad cardiovascular en la inestabilidad de la placa de ateroma, que podrían estar relacionados con la con una mayor incidencia de eventos isquémicos - infarto de miocardio y accidentes cerebrales- de origen trombótico^{52,58,59,63,65,67,68,213}.

El ritmo circadiano en la cuenta total de glóbulos blancos, resulta de la composición de los distintos tipos de leucocitos (neutrófilos, linfocitos, etc.) algunos de los cuales muestran fases diferentes a lo largo de las 24 horas. La acrofase se encuentra durante la tarde, entre las 21:00 y las 24:00 horas, con un cambio significativo en la cuenta leucocitaria^{53,59,60,64,66}.

Los neutrófilos circulantes y monocitos circulantes muestran un ritmo circadiano con una acrofase alrededor de las 19:00 horas. El ritmo circadiano en el número de eosinófilos circulantes presenta su acrofase durante las horas nocturnas, hacia las 02:00 horas. También en este caso la gran variabilidad existente entre diferentes sujetos conduce a intervalos de referencia excesivamente amplios.

El ritmo circadiano en el número de linfocitos circulante es un fenómeno muy regular y altamente reproducible a nivel poblacional, en pequeños grupos de sujetos, e incluso a nivel individual. La acrofase de este ritmo circadiano ocurre durante las horas nocturnas, con mayores valores entre la media noche y las 01:00 horas^{53,64}.

2.3.1.8. Tono vascular

Un aumento del tono vascular y descenso del umbral isquémico se observa en las primeras horas de la mañana^{54,64}. Esto es debido, en parte, a los mecanismos neurohormonales (aumento de las catecolaminas circulantes, niveles de cortisol plasmático) descritos con anterioridad. Pero también relacionado con el aumento del tono vascular pueden encontrarse factores ambientales como las temperaturas bajas, el cambio de posición a la bipedestación y otros factores que también se acompañan de un aumento de los niveles de catecolaminas en plasma^{236,238,239,249}.

Existe evidencia creciente de que los componentes genéticos del reloj circadiano ejercen una influencia significativa en la función de los vasos sanguíneos. Ratones con mutaciones sobre Per2 y Bmal1-KO presentan alteraciones en la relajación de la musculatura lisa vascular^{235,238}. Otros estudios han demostrado alteraciones en la formación de óxido nítrico por el endotelio vascular debidas a alteraciones de los genes reloj²⁴⁰. Estos mecanismos tendrían influencia en la disfunción endotelial a largo plazo lo que favorece la formación de placas de ateroma y progresión de la enfermedad aterosclerótica²³³.

2.3.1.9. Factores exógenos desencadenantes de cardiopatía isquémica

Además de todos los numerosos factores endógenos, especialmente los de origen trombótico, como posibles precipitantes de un evento isquémico cardiovascular, se han propuesto una serie de factores precipitantes exógenos al organismo^{13,19,157,226,261,262}, como la actividad física²⁷ o el estrés psicológico y otros^{13,21}, con un sustrato fisiopatológico similar: la activación del sistema nervioso simpático y niveles de catecolaminas circulantes.

En un estudio realizado por Culic²⁶⁴ que señala que sólo un 6% de los episodios de IAM ocurren durante una actividad física intensa y además refuerza la idea de que el ejercicio físico regular tiene efectos beneficiosos limitando la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

El estudio RACER llevado a cabo por Kim *et al*²⁸⁹, recoge hallazgos en la autopsia realizada a las víctimas de PCR (parada cardiorrespiratoria) durante estos eventos deportivos, de lo que se desprende que la hipertrofia ventricular y la enfermedad coronaria son las alteraciones más comúnmente descritas, observándose que la ausencia de rotura de placa de ateroma en la coronarias de las autopsias realizadas en el estudio sugieren la hipótesis de una isquemia miocárdica por aumento de las demandas de oxígeno al miocárdico más que a un proceso trombótico agudo.

El estrés mental también ha sido invocado como factor precipitante de eventos cardiovasculares graves, como ocurre tras ciertos desastres naturales como terremotos o tras ataques militares en conflictos armados. Incluso la crisis económica y bancaria se ha relacionado con un aumento de un 6.4% en la mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular²⁶¹.

La temperatura ambiental^{26,230} también ha sido señalada como variable externa que podría actuar como desencadenante de infarto de miocardio y parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH). Así, el frío actuaría como desencadenante de episodios de eventos cardiovasculares graves^{261,262}.

Así, por todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que la morbi- mortalidad cardiovascular parece ser el resultado de interacciones entre numerosos sistemas de regulación entre los que destaca el sistema nervioso simpático y producción de catecolaminas²⁵³⁻²⁵⁵, el eje renina-angiotensina-aldosterona^{252,258}, el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal^{256-260,262} y las variaciones de la agregabilidad plaquetaria, coagulación, fibrinólisis y la viscosidad sanguínea^{6,8,9,11,12,90,232,244,247-250}.

En concreto, el incremento matutino de la PA (presión arterial) y la FC (frecuencia cardíaca), a través de diversos mecanismos, podría favorecer aún más la aparición de accidentes cardiovasculares en este período del día. El aumento de la PA podría incrementar la posibilidad de rotura de placas ateroscleróticas vulnerables, por aumento del estrés mecánico hemodinámico²⁸⁸.

La elevación, tanto de la PA como la FC, incrementan el consumo miocárdico de oxígeno, pudiendo favorecer el desencadenamiento de episodios de isquemia miocárdica en pacientes con reducción del flujo coronario por enfermedad vascular coronaria²⁸⁸.

El incremento matinal de los niveles de cortisol^{232,245}, que incrementa la sensibilidad vascular a estímulos vasoconstrictores, además del aumento del tono vascular que se produce a primeras horas de la mañana, en relación con el ritmo circadiano de diferentes mediadores, como las catecolaminas y el eje renina-angiotensina- aldosterona, parece contribuir también de forma decisiva en una mayor morbi-mortalidad cardiovascular por causas isquémicas²⁸⁸.

Además adquieren gran relevancia, las interacciones entre las catecolaminas y la agregabilidad plaquetaria, en la medida que favorecen una mayor tendencia a la viscosidad sanguínea además del desequilibrio matutino entre factores fibrinolíticos y antifibrinolíticos, generando un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, que podría justificar la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana^{232,245}.

El conocimiento de la cronobiología de los sistemas de regulación cardiovascular puede suponer una mejor aproximación para el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares.

2.3.2. Variabilidad temporal del infarto agudo de miocardio

El SCA es un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda.

Ésta es, en general, secundaria a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario y que, en dependencia del grado de obstrucción y del estado previo del miocardio, se presentará clínicamente como una AI, IAMSEST, IAMCEST o muerte súbita de causa isquémica^{49,53,76}.

El SCA se ha clasificado de manera funcional en SCACEST y SCASEST, según los hallazgos electrocardiográficos.

En términos globales, el SCACEST suele significar la obstrucción trombótica de una arteria coronaria que si no se resuelve mediante un fármaco trombolítico o mediante intervencionismo coronario percutáneo provocará un infarto transmural (infarto Q)⁷¹. Entonces, una oclusión trombótica total, aguda y relativamente persistente, resultará en IAMCEST o en muerte súbita cardiaca, en dependencia de la magnitud y el estado cardíaco previo.

Los SCASEST, sin embargo, son consecuencia de una trombosis parcial incompleta, un incremento del consumo miocárdico de oxígeno o de la embolización distal de fragmentos de un trombo no oclusivo, en el territorio de un arteria coronaria.

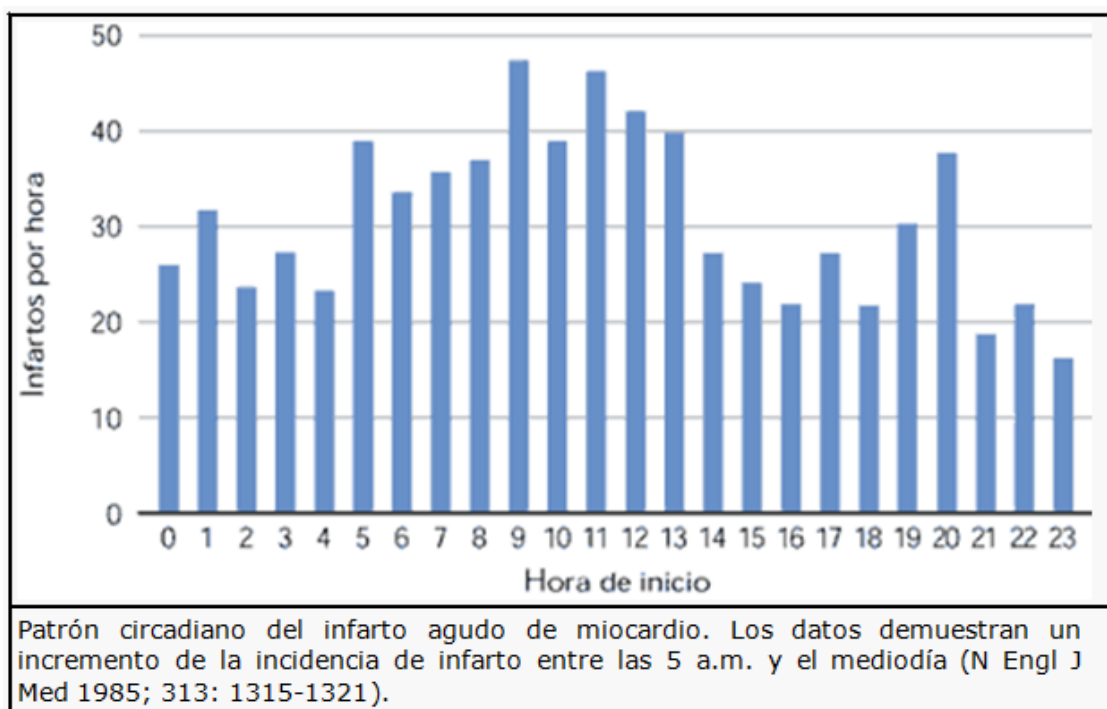
Esta perspectiva es necesaria para comprender el resultado de diversos trabajos, ya que, la angina inestable y el infarto no Q, serían generalmente manifestaciones de SCASEST y el infarto Q sería, con matices, asimilable al SCACEST^{71,72}.

Aunque la isquemia miocárdica puede producirse en cualquier momento del día, se ha constatado la existencia de una variabilidad circadiana en la aparición de los episodios de cardiopatía isquémica aguda en la población general con un mayor pico de incidencia matina^{17,20-22,25,41,89,91,223,226}.

No fue hasta los años 1985 y 1989, cuando se publicaron los Estudios MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infart Size)²⁹⁰ e ISAM (Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction)²⁹¹, respectivamente, cuando se dispuso de suficiente información clínico-epidemiológica que confirmaba la concentración matutina del inicio del infarto de miocardio.

Así, fue en el estudio de MILIS²⁹⁰, diseñado para comparar los fármacos propanolol y la hialuronidasa, en la fase aguda del infarto para limitar su extensión, donde se documentó, en base a la referencia de dolor torácico por los pacientes, la existencia de varibilidad circadiana del infarto, según la época del año, días de la semana y horas del día, con mayor incidencia matinal de infarto –pico de infartos entre las 9.00 y las 10.00 h- y un mínimo alrededor de la medianoche y concluían que el inicio del dolor torácico del infarto era más frecuente (1.26 veces mayor) durante el período comprendido entre las 06:00 horas y el mediodía.

Este hallazgo del estudio MILIS²⁹⁰ representó la comprobación de un fenómeno sugerido en diversos pequeños estudios previos que sugerían la existencia de un pico matutino (entre las 06:00 horas y 12:00 horas) en la incidencia del infarto^{17,20-22,25,41,89,91,223,226}.



Willich et al²² realizaron, en un estudio similar al MILIS, analizaron el ritmo circadiano del infarto mediante la determinación del momento de su inicio empleando determinaciones seriadas de CK-MB. Observaron un pico matutino de incidencia de infarto de mayor magnitud que el observado en el estudio MILIS, siendo cuatro veces mayor entre la 08:00 y 09:00 horas que entre la medianoche y la 01:00 horas; de forma global observaron una incidencia de infarto 3.8 veces superior durante las horas de la mañana (entre las 08:00 y 09:00 horas) que a últimas horas del día²².

Dicho período matutino de riesgo se observaba tanto en pacientes con enfermedad coronaria ligera como severa; sólo los pacientes que tomaban betabloqueantes antes del episodio agudo no mostraban el incremento matutino en la incidencia.

El análisis de los datos del Estudio TIMI II⁹¹ (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II study) corroboró los resultados de estudios similares, observando un incremento matutino de la frecuencia de infartos (20). En el grupo total de pacientes incluidos en el estudio se observó que el 34.4% de los episodios se presentaron entre las 06:00 horas y 12:00 horas.

Hjalmarson y cols.²⁷⁰ analizaron la mayor de todas las series que incluía 4.796 pacientes²⁷⁰, donde observaron un pico matutino de mayor magnitud (alrededor de las 09:00 horas) y otro vespertino secundario (sobre las 20:00 horas) en la incidencia del infarto. El análisis de subgrupos de pacientes permitió conocer algunos datos de posible relevancia clínica, como el marcado pico vespertino que mostraban los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y el grupo de infarto de miocardio sin onda Q y los pacientes diabéticos motivado por las alteraciones en la actividad neuro-hormonal, que condicionan una alteración en el ritmo tensional diario²⁷⁰.

La mayor incidencia matutina estaba reducida o abolida en diferentes subgrupos de pacientes: los de mayor edad, fumadores, diabéticos y pacientes con infarto de miocardio previo. Otros resultados de menor relevancia apuntaban que la incidencia de infarto entre las 18:00 horas y la medianoche en las mujeres era ligeramente mayor que la observada en varones y que los fumadores mostraban un pico vespertino mayor que los no fumadores²⁷⁰.

Así, todos los trabajos que han evaluado la variabilidad circadiana del infarto transmural han encontrado ritmo con un pico matinal⁷²⁻⁷⁴. Sin embargo, los SCASEST parecen tener una distribución más homogénea a lo largo del día. Así, en el estudio *Diltiazem Reinfarction Study*²⁹² no se apreciaron variaciones significativas a lo largo del día.

En el subgrupo de pacientes, las mujeres y pacientes diabéticos mostraban una tendencia a presentar los infartos después del mediodía²⁹².

A pesar de lo expresado en este estudio, otros muchos sí han encontrado ritmo circadiano evidente, aunque varios han encontrado un patrón diferente al del SCACEST⁹¹.

Así, el SCASEST se presentaría con un patrón circadiano bimodal con un primer pico matinal y un segundo pico en torno a las 00.00 horas que podría superar en amplitud al matinal. Cannon et al., en el Estudio TIMI III (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry and Trial)⁹¹ mostraron un incremento matutino en el inicio de los episodios de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q.

Las diferencias fisiopatológicas entre el infarto transmural (con onda Q) y no transmural (sin onda Q), en base a una mayor frecuencia de oclusión coronaria trombótica en los infartos transmurales, la rotura-ulceración de la placa es un fenómeno común⁴⁹.

En los pacientes con angina inestable e infarto no Q, la arteria responsable se encuentra permeable, fenómeno frecuentemente relacionado con la existencia de una trombosis coronaria limitada. Estos hechos podrían explicar la ausencia de ritmo circadiano en la incidencia del infarto sin onda Q, en base a que las lesiones en la placa, que ocurren a primeras horas de la mañana, pueden generar un trombo organizado, más estable. Además a esas horas del día se observa una menor actividad fibrinolítica del plasma y mayor agregabilidad plaquetaria, factores que también favorecen la génesis de un trombo mayor^{49,53}.

Además, existe una significativa proporción de infartos no transmurales sin aterosclerosis coronaria o sin rotura de una placa. Pueden presentarse en pacientes con enfermedad coronaria microvascular (hipertensión arterial, diabetes...) que pueden comprometer la perfusión del subendocardio, e incrementar el consumo miocárdico de oxígeno acompañados o no de reducciones del flujo coronario, como factores determinantes^{49,53}.

Así, por tanto, según la evidencia de diferentes estudios, se puede concluir que el infarto de miocardio transmural (con onda Q) muestra un ritmo circadiano, con una mayor incidencia significativa de episodios durante las primeras horas de la mañana y un pico secundario, de menor magnitud, a últimas horas de la tarde. El infarto no transmural (sin onda Q) muestra una distribución uniforme de los episodios durante las 24 horas^{52,53}.

Diversos estudios, además han analizado cómo diferentes factores podrían modificar el ritmo circadiano del IAM en la población. En relación a los factores de riesgo, la presencia de cardiopatía isquémica previa, en cualquiera de sus manifestaciones, muestran aumentos significativos en el número y la duración global de los episodios de isquemia durante las horas de la tarde (18.00 a 24.00 h)²³. Los diabéticos constituyen otro subgrupo en el que los diversos trabajos han mostrado controversia sobre la variación circadiana del IAM.

En el estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival)²⁹³ se sugirió la ausencia de ritmo circadiano de los pacientes diabéticos, sin embargo estudios más recientes con una metodología más específica sí lo encuentran²⁴. Pero existiría una modificación

respecto del patrón circadiano de la población general hacia un patrón bimodal con un pico de incidencia entre las 6.00 y las 12.00 h de la mañana y otro pico nocturno. Esta variación hacia un patrón bimodal también se ha mostrado en algunos estudios para los siguientes subgrupos: pacientes mayores de 70 años^{23,84,268} fumadores^{24,81,84} y re-infarto²⁴.

Estudios más recientes, además confirman la relación del reloj biológico influye no sólo en la aparición de episodios de síndrome coronario agudo, sino que también influiría en el tamaño del infarto. Recientemente, un estudio clínico parece confirmar este punto^{24,30-32,38-40,42,43}.

Otra premisa que ha sido objeto de investigación en diversos estudios, es la capacidad de algunos fármacos de alterar esa predisposición fisiológica a un mayor riesgo de eventos tromboticos coronarios en las primeras horas que siguen al despertar. La aspirina, como fármaco antiagregante plaquetario puede modificar la predisposición biológica y los fenómenos hemostáticos que favorecen la aparición con un ritmo circadiano de los síndromes coronarios agudos. Varios trabajos muestran una disminución de la amplitud del pico matinal o desaparición de ritmo circadiano de IAM en respuesta al tratamiento con aspirina^{294,295}.

Los beta-bloqueantes, comúnmente utilizados en el SCA también parecen alterar el patrón circadiano del IAM. Como ya hemos visto, en las primeras horas de la mañana hay un predominio de la actividad adrenérgica que podría ser modulada por el uso de betabloqueantes. Además también actuarían a otros niveles disminuyendo el riesgo de eventos isquémicos en base a una disminución de la presión arterial y de la agregación plaquetaria^{21,85,294-296}.

Trabajos clásicos apuntan a la abolición de la variabilidad circadiana del infarto en los pacientes que toman beta-bloqueantes⁴². Sin embargo, otros trabajos sugieren más bien la modificación hacia un patrón trimodal del IAM, es decir, habría una disminución de la amplitud del pico matinal y se sucedería un pico nocturno. Otros fármacos como los IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) no alteran el patrón circadiano del IAM²⁴.

En la última década, diversos estudios mostraron especial interés, no sólo por la influencia de la cronopatología cardiovascular e incidencia del infarto de miocardio en las diferentes franjas horarias, sino también en el impacto que la cronobiología podía tener en

efectividad de la revascularización coronaria, mediante agentes farmacológicos trombolíticos (estreptoquinasa, rTPA), según su administración en las diferentes franjas horarias^{39,86,91,93-112,285}.

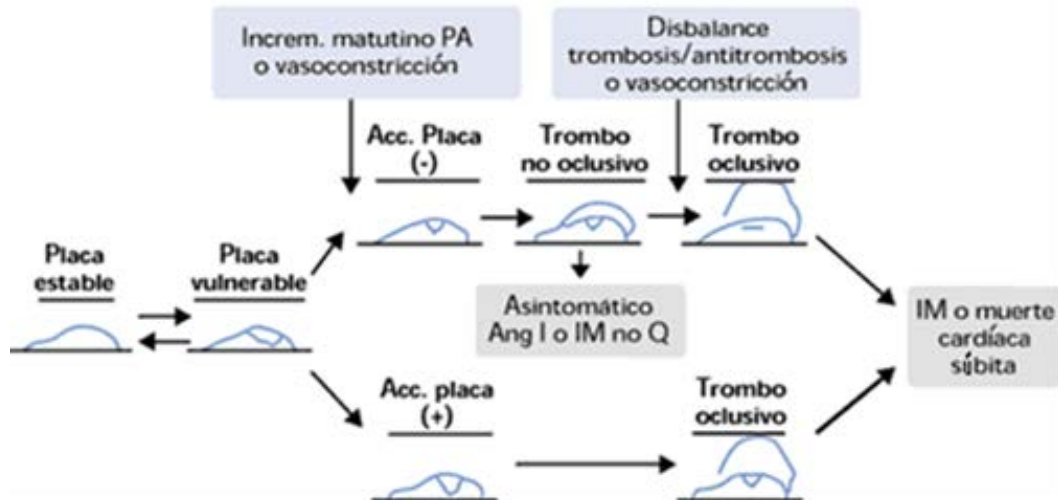
En diversas publicaciones^{39,86,91,93-112,285}, los fármacos trombolíticos logran tasas de repermeabilización coronaria más efectiva cuando se administran por la tarde, con una tromborresistencia matinal, mostrando una disociación entre la incidencia del infarto de miocardio (máxima a primeras horas de la mañana) y la efectividad del tratamiento trombolítico (máxima por la tarde); por otro lado, la posibilidad de lograr a los 90 minutos de la administración del trombolítico, un buen flujo coronario (Flujo TIMI 3) es significativamente mayor si el fármaco se administra entre las 12:00 y 23:59 horas^{39,86,91,93-112,285}.

El desbalance circadiano de factores trombóticos y antitrombóticos, podría justificar estos hallazgos, con un estado hiperprotrombótico, en las primeras horas de la mañana, que se revierte por la tarde. Estos hallazgos promueven el modificar la estrategia terapéutica de reperfusión coronaria en pacientes con infarto de miocardio^{6,7,9,39,95,103,109,146,229,244,247,248,250,275,277,280-284}.

A modo de conclusiones podemos decir, basándonos en la información actualmente disponible, que en la mayoría de los individuos el riesgo de sufrir un infarto de miocardio es máximo a primeras horas de la mañana^{1,18,19,26,27,82,84,87,226,243,244,288}, después de levantarse de la cama e iniciar las actividades diarias^{13,19,82,226,261,262}.

El riesgo de sufrir un infarto de miocardio en un momento específico del día está determinado por la alteración del balance entre diversos desencadenantes y factores protectores, actuando sobre un sustrato desfavorable que mayoritariamente suele ser la aterosclerosis coronaria. Son necesarios más estudios que nos ayuden a aclarar los mecanismos que subyacen en la periodicidad de la presentación del infarto para intentar llevar a cabo una estrategia terapéutica destinada a prevenir el desarrollo de los accidentes cardiovasculares.

**Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos.
Influencia de las actividades diarias como desencadenantes**



Posible influencia de los fenómenos que suceden a primera hora de la mañana (incremento de la presión arterial, vasoconstricción, disbalance trombosis-antitrombosis..) en los fenómenos de inestabilización de las lesiones coronarias responsables de los síndromes coronarios agudos. Existen diversos factores plasmáticos, independientes de las características y composición tisular de las placas, que además de favorecer la rotura de la placa, influyen en el proceso trombótico que la complica como la activación del sistema simpático, sistema renina-angiotensina (SRA), concentraciones plasmáticas de colesterol, lipoproteína (a) y fibrinógeno, alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus, alteraciones de la fibrinólisis (activación del inhibidor del plasminógeno), activación plaquetaria y de la coagulación...⁴⁹

2.3.3. Cronofarmacología

La *cronofarmacología* es una disciplina que deriva de la cronobiología²⁹³. Ésta estudia los efectos de los fármacos en función del tiempo biológico.

Además, esta disciplina es la que determina los cambios producidos sobre los parámetros que caracterizan a los ritmos biológicos con respecto a tratamientos farmacológicos, en cuanto a dosificación y administración en función de la ritmicidad biológica (cronofarmacología)^{293,297}.

De esta forma y teniendo como base lo anteriormente expuesto sobre ritmos biológicos, se puede afirmar como las diferentes funciones fisiológicas, bioquímicas, e incluso metabólicas varían rítmicamente en función al tiempo y que esto puede ser aplicado al momento de estudiar los efectos de un tratamiento farmacológico determinado en un individuo²⁸⁶.

Ésto implica, si a un individuo se le es administrado un determinado fármaco en una hora determinada del día, la respuesta ha de variar y ser diferente a aquella producida por el mismo fármaco, con la misma dosis, administrado en otra hora del día e incluso época del año. Dicha variación puede ser variable de tal forma que, según muestra la evidencia, puede ser distinta en magnitud o intensidad dependiendo del momento de la aplicación del fármaco^{293,297,298}.

La cronofarmacología acuña el término de *cronotoxicología*, refiriéndose al enfoque toxicológico de la relación con fármacos o sustancias determinadas²⁸⁶, definiéndola como el estudio de la influencia del tiempo sobre los efectos tóxicos provocados por medicamentos, y *cronofarmacocinética*, definiéndolo como la variación temporal en los procesos de la farmacocinética de un determinado fármaco, en cuanto a la absorción, distribución, metabolización e incluso la excreción.

En base a estas variaciones, se pueden determinar cambios temporales de carácter armónico en los parámetros que mide la farmacocinética de un fármaco, como son la concentración máxima (Cmax), el tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima (Tmax), el área bajo la curva de tiempo-concentración (ABC), la biodisponibilidad, el volumen de distribución, el tiempo de vida media biológica del fármaco, la constante de eliminación así como también en la depuración hepática, renal y digestiva o total^{298,299}.

De esta forma, la cronofarmacocinética plantea que el proceso de cambio de las concentraciones del fármaco a nivel plasmático, tisular y de la excreción de este y su metabolización, será diferente dependiendo de la hora del día o época del año inclusive, en que el fármaco sea administrado, resultando esto en que se presentaran cambios en la magnitud o intensidad del efecto farmacológico, en base a la relación de concentración-efecto, determinadas por los elementos mencionados anteriormente^{298,299}.

Con respecto al proceso de la absorción de fármacos, denota de sobremanera la existencia de variaciones rítmicas diarias. Otro ejemplo documentado de variaciones circadianas que determinan una variación en la absorción de medicamentos es a nivel de las membranas celulares y la permeabilidad de ésta, demostrado ésto en estudios in vitro en glóbulos rojos aislados, en capilares cerebrales o in vivo a nivel de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica^{293,298,299}.

La cronofarmacocinética también abarca las variaciones en la distribución de los medicamentos en función del tiempo^{293,298,299}. En general, en el ser humano las concentraciones plasmáticas de proteínas alcanzan su cenit en la mañana y su punto más bajo durante la noche. Sobre el transporte hormonal, denota de sobremanera el hecho de que en el ser humano los niveles de transcortina alcanzan su nivel más bajo en la madrugada, precisamente en el momento en que el cortisol presenta su máxima secreción²⁹⁹.

Con respecto al hígado, este presenta una tasa metabólica que es participe en el proceso de metabolización de un gran número de fármacos, y que presenta también una variación rítmica circadiana. Esto se ha demostrado en base a la actividad enzimática, específicamente de aquellas enzimas que participan en los procesos metabólicos de fase I y fase II hepática, así como también para el flujo hepático. Precisamente, este flujo es de importancia para algunos fármacos como lo es el propanolol o antagonistas beta adrenérgicos, siendo su depuración dependiente significativamente de la circulación hepática^{297,298}.

Por tanto, la cronofarmacocinética determina que las variaciones circadianas en la biodisponibilidad de un medicamento pueden ser consecuencia de las vías metabólicas que pueden estar activas, en mayor o menor medida, dependiendo esto de las fluctuaciones temporales de los sistemas enzimáticos de metabolización²⁹⁹

A nivel renal también se observan variaciones circadianas de las funciones renales^{297,298}; ejemplos de esto son el proceso de filtración glomerular, la secreción tubular, la circulación renal, el pH urinario y la reabsorción tubular proximal y distal. De esta forma, se presentara un ritmo diario de la concentración urinaria con respecto a las sustancias por esta vía eliminadas; precisamente esto base y su aplicación, son de importancia practica adaptando la terapéutica farmacológica.

La cronofarmacología implanta el término *cronofarmacodinamia*, puesto que en ocasiones las variaciones temporales de los niveles plasmáticos o a nivel de cinética del fármaco no son suficientes para analizar y explicar los cambios de la respuesta del individuo, de un órgano o incluso tejido, en función del tiempo²⁹⁹. Por ende, se hace necesario analizar las variaciones temporales de la respuesta a un fármaco en términos de la dinámica en función del tiempo, naciendo así este concepto.

La cronofarmacodinamia se refiere a las variaciones temporales en la susceptibilidad de un organismo, ligadas al número o afinidad de receptores, de canales, transportadores o enzimas en las estructuras efectoras, o inclusive a variaciones temporales rítmicas en las concentraciones de las sustancias endógenas con las que un fármaco determinado actúa, como lo son las hormonas, neurotransmisores, mediadores, moduladores o segundos mensajeros, entre otros. Estas variaciones en función del tiempo, de carácter armónico, de las concentraciones de las sustancias endógenas, se determinan en base a variaciones temporales de enzimas sintetizadoras del compuesto o de variaciones temporales en la liberación metabólica de las moléculas, o de su inactivación^{298,299}.

Así, por tanto, la cronofarmacología permite un diseño y evaluación de la sensibilidad a un determinado fármaco en función del tiempo, proporcionando una mejora en los tratamientos aprovechando mejor sus efectos terapéuticos y disminuyendo sus potenciales efectos secundarios.

La cronopatología aplicada a la cardiología, permite entre otros, el estudio de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica a lo largo del día, mostrando un incremento matutino de riesgo coronario en base al aumento de la actividad plaquetaria, disminución de la actividad del factor activador del plasminogeno y el vasoespasmo relacionado con la angina de Prinzmetal; a esto además, se debe sumar la secreción de sustancias de tipo vasoactivas, las cuales en determinados momentos del día genera un efecto de riesgo en el consumo de oxígeno miocárdico que justifica el incremento de casos de SCA en las primeras horas del día.^{1,18,19,26,27,82,84,87,226,243,244,288}

A lo largo del día, se reproducen patrones cíclicos de secreción neuro-hormonal en el organismo, que tienen la capacidad de potenciar su efecto entre sí, como en el caso de la hormona adrenocorticotrópica, hormonas tiroideas y el cortisol, las cuales muestran un pico matutino de secreción, que en sinergia con un aumento de la frecuencia cardíaca, presión

arterial y contractilidad, producen un aumento del consumo de oxígeno miocárdico, con efectos negativos en el paciente con cardiopatía isquémica³⁰⁰.

Otros estudios³⁰¹ han evidenciado cómo la trombosis intravascular presenta una elevación circadiana de predominio matutino, mostrando un incremento en la agregabilidad plaquetaria en las primera hora de la mañana consideradas de riesgo, y como el uso de ácido acetil salicílico disminuía significativamente la presentación del evento, administrado en dosis de 325mgr.

Esta evidencia, obtenida en base a experimentos, donde se expuso en la noche un cultivo de células de musculo liso de arterias coronarias a hidrocortisona, genero un aumento en la densidad de receptores alfa-adrenérgicos así como un aumento en la sensibilidad a estímulos adrenérgicos en los miocitos, explicando de esta forma cómo esta fibra muscular es más sensible a estos estímulos³⁰². Se ha demostrado cómo la vasoconstricción, que es estimulada a nivel alfa-adrenérgico, presenta un patrón circadiano con su cenit de actividad en las primeras horas de la mañana^{301,303}.

Destacable es el caso de la epinefrina la cual presenta también un ritmo circadiano, mostrando una elevación entre las 6.00am y las 10.00am al igual que el cortisol. Específicamente, su cenit se da a las 8.00am tanto para individuos sanos como para aquellos hipertensos^{301,303}.

En lo que a vulnerabilidad de la placa de aterosclerosis coronaria respecta, también presenta ritmo circadiano; esto se determina en base a los mecanismo gatillo en su rotura, que se manifiesta de forma circadiana, denotando de esta forma el aumento de la agregabilidad plaquetaria entre las 5.00am y las 9.00am; el aumento de la hipercoagulabilidad entre las 6.00am y las 10.00am, presentándose también en ese periodo de tiempo un aumento del tono coronario; también se presenta un aumento de la viscosidad sanguínea entre las 5.00am y las 9.00am y un aumento significativo de la presión arterial entre las 6.00am y las 11.00 am^{6-9,90,232,244,247-250}.

Cronofarmacología y enfermería

La utilización empírica de medicamentos se remontan al segundo milenio A.C., donde antiguas civilizaciones de Babilonia y Egipto, desarrollaron píldoras arcillosas descritas en numerosos papiros¹¹⁵. En China se describió el uso del moho de la soya para el tratamiento de infecciones. En Grecia en el año 400 A.C. Hipócrates describió las propiedades terapéuticas de la mirra en casos de infecciones. También Cornelio Celsus, médico romano, empleó mirra para el tratamiento de procesos infecciosos¹¹⁷.

Pero solo es hasta finales del siglo XIX cuando la farmacología se estructura como disciplina científica y desde entonces se ha desarrollado enormemente y se ha constituido en un importante determinante de la salud de las personas, al interrumpir o modificar el curso natural de las enfermedades y modificar su perfil de morbi-mortalidad³⁰⁰.

De forma paralela, los medicamentos han evolucionado en término de su presentación, sus indicaciones y sus efectos sobre múltiples enfermedades. Alrededor de estos se ha constituido una industria farmacéutica próspera, que cada año reporta grandes ganancias, pues los medicamentos se constituyen, hoy por hoy, en uno de los productos de mayor consumo en el mundo.

El aumento de productos farmacológicos disponibles, principalmente desde la mitad del siglo pasado, y la información creciente acerca de su efectividad y seguridad son una consecuencia del desarrollo científico-técnico de la sociedad actual e instrumento imprescindible en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las enfermedades cuando se utilizan de manera racional, correcta y segura^{298,304}. El éxito y la eficiencia de la terapia medicamentosa radican en un proceso complejo que incluye decisiones y acciones en la que participan médicos, enfermeras, industria farmacéutica, pacientes y familiares³⁰⁵.

La farmacología, rama de la medicina que estudia la acción de los fármacos en el organismo humano, tiene bien definidas dos áreas fundamentales: la farmacocinética y la farmacodinamia²⁹⁸. La farmacocinética, que en términos sencillos, estudia “lo que el cuerpo le hace al fármaco”, es decir, todas aquellas modificaciones que el medicamento sufre durante su paso por el organismo (absorción, eliminación, metabolismo, distribución).

La farmacodinamia por su lado estudia “lo que el fármaco le hace al cuerpo”. Esto implica estudiar las modificaciones que el medicamento le ocasiona al organismo al actuar en sitios específicos (células blanco, cambios bioquímicos y celulares, efectos terapéuticos, efectos tóxicos). Conocer y entender los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos permite aumentar la efectividad o reducir la toxicidad de una terapia, ya sea en un paciente individual o en un grupo especial de pacientes^{298,299}.

Aunque la cronofarmacología es un área de desarrollo reciente que vincula la farmacología y el uso de medicamentos a conceptos de la cronobiología, existe evidencia que desde épocas antiguas ya se tenían en cuenta conceptos de este tipo; tema que ha causado curiosidad y preocupación en los profesionales de la salud desde la antigüedad.

En Grecia se tenía conocimientos acerca de estos ritmos biológicos, como lo menciona el poeta Hesíodo el año 700 a.C.: “las enfermedades caen sobre los hombres, algunas de día y otras por la noche” e Hipócrates que aconsejaba “investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas” y además “administrar las purgas de arriba hacia abajo en el verano, y de abajo hacia arriba en el invierno”¹¹⁸.

Los primeros trabajos de Halberg y colaboradores^{122,124} mostraron como, dependiendo de la hora de administración, el efecto de los medicamentos variaba.

En los últimos años, el campo de la cronofarmacología se ha ampliado y se han desarrollado áreas como la *cronofarmacocinética*, que estudia la variabilidad temporal de los parámetros farmacocinéticos debidos a la variación rítmica en la secreción gastrointestinal, flujo sanguíneo hepático y regional así como la filtración glomerular)²⁹⁷⁻²⁹⁹, *cronofarmacodinámica* que investiga la interacción fármaco-receptor (F-R), la *cronoestesia* que estudia el fenómeno (F-R) considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día y la *cronotoxicología* que estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos, siendo esto importante cuando se utilizan fármacos muy tóxicos como los agentes antitumorales disminuyendo los efectos secundarios y aumentando su efectividad”²⁹⁷⁻²⁹⁹.

La administración de medicamentos es una actividad cotidiana del profesional de enfermería, debiendo ser considerada como momento de cuidado, espacio de interrelación

humana del personal de enfermería con el paciente, la familia del paciente, grupo de enfermería y equipo interdisciplinario, a partir de un clima de confianza responsable y de enorme responsabilidad legal³⁰⁵.

Esta actividad, que debe estar sustentada en términos de calidad, oportunidad y seguridad para los pacientes, se logra mediante la organización de procesos y la gestión de un plan terapéutico, donde el profesional de Enfermería es responsable de los últimos pasos en el proceso de administración de medicamentos^{242,305}.

Varios autores enfatizan la complejidad de este paso, e incluso afirman que ésta es la responsabilidad más importante asignada al profesional en Enfermería, dada su proximidad al paciente, la relación de cercanía y afectividad que se establece. Por lo tanto, la administración de medicamentos se debe hacer de manera correcta y segura, evitando errores que requiere para esto una formación profesional idónea³⁰⁵.

La formación en Enfermería se basa en un amplio sistema de teorías, que buscan desarrollar en el futuro profesional opiniones, criterios, conocimientos y habilidades basadas en el pensamiento lógico y en el método científico. Este método científico de actuación, constituye un plan de trabajo diario en el ejercicio de la práctica clínica, y se basa en las capacidades cognoscitivas, técnicas e interpersonales los cuales deben ser aplicados en el campo de la administración de medicamentos³⁰⁵.

Por tanto, es necesario que los fundamentos teóricos del personal de enfermería contemple teorías de las ciencias básicas y ciencias biomédicas, que incluyan la enseñanza de contenidos de morfología, fisiología, bioquímica y farmacología que deben integrarse de forma pertinente y coherente en los programas, que garanticen en un futuro profesionales de calidad que puedan brindar atención de calidad a los pacientes^{242,305}.

La enseñanza de farmacología brinda conocimientos que proporcionan una base racional para el tratamiento farmacológico de los pacientes con problemas de salud complejos. Además, el profesional de enfermería debe conocer los mecanismos de acción de los fármacos a nivel celular y sistémico y los resultados fisiológicos (farmacodinámica), los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos (farmacocinética), y el uso clínico de los medicamentos en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad (farmacoterapia)^{242,305}.

Debido al auge de la cronofarmacología²⁹³ en los últimos tiempos, el personal de enfermería debe conocer los cambios producidos en los parámetros que caracterizan a los ritmos biológicos con respecto a tratamientos farmacológicos, en cuanto a dosificación y administración en función de la ritmicidad biológica, pudiendo facilitar una mayor efectividad del mismo fármaco con la misma dosis, previniendo al paciente de los potenciales efectos tóxicos provocados por los fármacos.

Además, es necesario por parte del profesional en enfermería, conocer la variabilidad en la respuesta terapéutica de los fármacos según las diferentes edades, principalmente en niños y ancianos, con el fin de realizar ajustes que determinen una terapéutica farmacológica efectiva, segura y racional. En neonatos, lactantes y niños, por ejemplo, se requiere el conocimiento de las diferencias en el mecanismo de acción, absorción, metabolismo y excreción que aparecen durante el crecimiento y desarrollo, debido a que virtualmente, todos los parámetros farmacocinéticos se modifican con la edad^{242,305,306}.

Otra situación que requiere un conocimiento erudito y continuo de la farmacología, debido a los cambios fisiológicos que la acompañan, es el proceso biológico de envejecimiento que afectan los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos.

Estos cambios son muy variables y difíciles de predecir, pues las variaciones farmacocinéticas en algunos casos se deben a la edad, pero en otros, se deben a la combinación entre edad, hora del día de administración del fármaco, enfermedades asociadas, medicamentos adicionales administrados y circunstancias del medio ambiente, a veces impredecibles^{306,307}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis Tesis Doctoral

Existe ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto de miocardio así como un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria.

Objetivos Tesis Doctoral

- Analizar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto agudo de miocardio.
- Estudiar la existencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria: trombólisis precoz y angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPp).

Objetivos Primera publicación

- Analizar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto agudo de miocardio atendido por un servicio de emergencias prehospitalaria
- Estudiar la influencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular como modificadores de ese patrón circadiano.

Objetivos Segunda publicación

- Estudiar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de la terapia trombolítica administrada a pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST (IAMCEST) en un servicio de emergencias prehospitalario.

Objetivos Tercera publicación

- Estudiar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de la angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPp) realizada a pacientes con IAMCEST así como en su extensión y presencia de complicaciones durante la hospitalización.

PUBLICACIONES

4. PUBLICACIONES

1. *Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario.*

AUTORES: **María Cristina Barneto Valero**^a, José Ramón Garmendia Leiza^b, Julio Ardura Fernández^c, Juan Pablo Casaseca de la Higuera^c, Jesús María Andrés de Llano^b, Ervigio Corral Torres^d.

^aDepartamento de Operaciones, SAMUR-PC, Madrid, España

^bGrupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^cDepartamento de Teoría de la Señal, Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^dSubdirección General, SAMUR-PC, Madrid, España

REVISTA: Medicina Clínica. Volumen 139, Número 4, Noviembre 2012, Páginas: 515-521. ISSN: 0025-7753

FACTOR DE IMPACTO (2012): 1.399

CATEGORIA: MEDICINA

POSICION: 2er. Cuartil (Q2)

Resumen en español:

Fundamento y objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto agudo de miocardio atendido por un sistema de emergencias prehospitalario, y la influencia en dicho ritmo de algunos factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables como posibles moduladores de ese patrón circadiano.

Pacientes y método: Análisis retrospectivo de 709 pacientes con diagnóstico clínico confirmado *in situ* de infarto agudo de miocardio. Se analizan las variables: hora de inicio de los síntomas, edad, sexo, cardiopatía isquémica previa, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. El análisis de ritmo se ha efectuado utilizando un test simple de igualdad de series basado en el análisis cosinor de múltiples sinusoides, eligiendo 3 armónicos (24, 12 y 8 h) para su ajuste.

Resultados: La hora de inicio del infarto muestra ritmo circadiano ($p < 0,001$), con un pico máximo a las 10.39 y un valle a las 4.28, mostrando una curva sinusoidal ajustada de aspecto bimodal, con un pico matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud. Todos los subgrupos categorizados por la presencia de las variables analizadas presentaron ritmo circadiano, con una curva sinusoidal similar a la de la población global. Los pacientes fumadores muestran un pico vespertino predominante.

Conclusiones: El infarto de miocardio presenta ritmo circadiano. El tabaquismo y la diabetes modifican el patrón de ritmo circadiano habitual del infarto.



Original

Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario

María Cristina Barneto Valero^{a,*}, José Ramón Garmendia Leiza^b, Julio Ardura Fernández^b, Juan Pablo Casaseca de la Higuera^c, Jesús María Andrés de Llano^b y Ervigio Corral Torres^d

^a Departamento de Operaciones, SAMUR-PC, Madrid, España

^b Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^c Departamento de Teoría de la Señal, Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Telecomunicaciones, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

^d Subdirección General, SAMUR-PC, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2011

Aceptado el 20 de septiembre de 2011

On-line el 27 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Ritmo circadiano

Infarto agudo de miocardio

Factores de riesgo cardiovascular

Sistema de emergencias prehospitalario

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto agudo de miocardio atendido por un sistema de emergencias prehospitalario, y la influencia en dicho ritmo de algunos factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables como posibles moduladores de ese patrón circadiano.

Pacientes y método: Análisis retrospectivo de 709 pacientes con diagnóstico clínico confirmado *in situ* de infarto agudo de miocardio. Se analizan las variables: hora de inicio de los síntomas, edad, sexo, cardiopatía isquémica previa, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. El análisis de ritmo se ha efectuado utilizando un test simple de igualdad de series basado en el análisis cosinor de múltiples sinusoides, eligiendo 3 armónicos (24, 12 y 8 h) para su ajuste.

Resultados: La hora de inicio del infarto muestra ritmo circadiano ($p < 0,001$), con un pico máximo a las 10.39 y un valle a las 4.28, mostrando una curva sinusoidal ajustada de aspecto bimodal, con un pico matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud. Todos los subgrupos categorizados por la presencia de las variables analizadas presentaron ritmo circadiano, con una curva sinusoidal similar a la de la población global. Los pacientes fumadores muestran un pico vespertino predominante.

Conclusiones: El infarto de miocardio presenta ritmo circadiano. El tabaquismo y la diabetes modifican el patrón de ritmo circadiano habitual del infarto.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service

ABSTRACT

Background and objectives: The aim of this study is to analyze the presence of circadian rhythm in the time of onset of symptoms of acute myocardial infarction treated by a prehospital emergency system and the influence of modifiable cardiovascular risk factors and non-modifiable as modulators of that circadian rhythm.

Patients and methods: Retrospective analysis of 709 patients clinically diagnosed with acute myocardial infarction on-site in the prehospital setting. The variables were time to onset of symptoms, age, sex, previous ischemic heart disease, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and smoking. We analyzed the rhythm with cosinor multiple sinusoid method, with 3 harmonics (24, 12 and 8 h) for the adjustment.

Results: The time of onset of pain showed circadian rhythm ($P < .001$), peaking at 10.39 and a valley at 4.28, showing a sinusoidal curve fitting bimodal aspect with a predominant morning peak and another

Keywords:

Circadian rhythm

Acute myocardial infarction

Cardiovascular risk factors

Prehospital emergency system

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisbarneto@hotmail.com (M.C. Barneto Valero).

evening one of lower amplitude. All subgroups categorized by the study variables showed circadian rhythm, with a cosine curve similar to the global infarction. Smokers had a predominantly evening peak. **Conclusions:** Acute myocardial infarction shows a circadian rhythm. Smoking and diabetes mellitus can modify the standard incidence rate of occurrence of myocardial infarction.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, la cronobiología y la cronopatología cardiovascular han despertado un interés creciente debido a la investigación de las bases fisiológicas y fisiopatológicas de la enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado la existencia de variabilidad circadiana en la aparición de eventos cardiovasculares y la influencia de sucesos externos (sociales, laborales, medioambientales, etc.) e internos (relojes biológicos) sobre aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular¹⁻⁵.

Los ritmos biológicos constituyen una característica endógena de la mayoría de las especies conocidas, estando determinados por «relojes internos» capaces de establecer unos patrones rítmicos, expuestos a condicionantes externos igualmente cíclicos, permitiendo un proceso adaptativo del ser humano a su entorno, fundamental para su supervivencia^{1,3,5}.

Los diferentes ritmos biológicos se reproducen en torno a la duración de su período. Hablamos así de *ritmo circadiano* en aquellos cuya duración es igual o superior a 20 horas o inferior a 28 horas, ritmos internos que poseen una duración análoga a la del día. En ellos se producen una serie de ajustes que permiten adaptarnos mediante sincronizadores al período dominante en el medioambiente, como día/noche, luz/oscuridad, etc., e incluso reproducirlos en ausencia total de referencias externas medioambientales⁶⁻⁸.

Por otro lado, se han evidenciado períodos de vulnerabilidad cardiaca, atribuibles a mecanismos disparadores o *triggers*^{5,8-12}, que reproducen un patrón cíclico y temporal de eventos fisiopatológicos y que, actuando sinérgicamente, aumentan el riesgo matutino de padecer eventos cardiovasculares (infarto de miocardio [IM], isquemia miocárdica transitoria y muerte súbita, entre otros)¹³⁻²¹. Estos cambios fisiológicos confieren al período inmediatamente posterior al despertar un estado de mayor vulnerabilidad cardiaca, reproducido diariamente según un patrón cíclico^{2,13,20,22}.

En este sentido, investigaciones sucesivas han intentado identificar factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial [HTA], dislipidemia, cardiopatía isquémica previa, etc.) y grupos de edad que pudieran modificar esa predisposición a padecer más eventos cardiovasculares en las primeras horas del día^{11,13,16,20,22-24}.

En este trabajo analizaremos la presencia de patrón circadiano en el IM atendido por un sistema de emergencias prehospitalario, en la ciudad de Madrid, con sus características particulares (atención *in situ* en vía pública, población activa, grupos de edad, medio urbano, etc.), así como la influencia de los distintos factores de riesgo y grupos de edad como modificadores de ese patrón circadiano.

Pacientes y método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el Servicio de Emergencias Prehospitalario (SAMUR-PC) de la ciudad de Madrid entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009.

La población de estudio está constituida por aquellos pacientes atendidos por Unidades de Soporte Vital Avanzado (USVA), en la vía pública de Madrid, con diagnóstico de IM. Los criterios

diagnósticos de IM utilizados fueron los definidos por la OMS, avalados por la *American College of Cardiology*²⁵.

El diagnóstico de IM se realiza clínicamente *in situ* por 2 facultativos presentes en el lugar de la atención (el médico de la USVA y el Jefe de Guardia), coincidiendo ambos en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de infarto. En caso de discordancia en el diagnóstico, se procede al contacto telefónico con el cardiólogo de guardia de la Unidad Coronaria de referencia para la valoración de criterios clínicos y terapéuticos individualizados. El diagnóstico clínico y electrocardiográfico prehospitalario se completa con la determinación sanguínea urgente de marcadores de daño miocárdico (troponinas I), mediante método iSTAT, Art: 714363-04G.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas, sujeta a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal vigente, garantizando la confidencialidad absoluta por parte del equipo investigador. La revisión la realizó un único miembro del equipo investigador, recogiendo las siguientes variables: edad (< 70 o ≥ 70 años, de acuerdo con el criterio mayoritario observado en la bibliografía), sexo, hora de inicio de los síntomas de IM (hora de comienzo de síntomas según verbalización del paciente y/o su familia, registrada por el facultativo de la USVA en la historia clínica), HTA, dislipidemia, cardiopatía isquémica previa (cualquier presentación clínica diagnosticada mediante anamnesis o electrocardiograma), tabaquismo y diabetes.

Análisis estadístico

La caracterización de la población de estudio se ha realizado con la estadística descriptiva básica: media para las variables continuas y porcentajes o distribución de frecuencias para las variables discretas.

Para analizar la presencia de ritmo circadiano en cada variable y para la comparación de los ritmos de la población en función de la presencia o no de dichas variables, se ha clasificado a la población en distintos subgrupos según la presencia o no de la variable a analizar.

Se utilizó la prueba de hipótesis o bondad de ajuste para una variable: dado que cada uno de los grupos de población está definido por una sola variable cualitativa, se intenta probar si la distribución de las frecuencias de los episodios observada en cada grupo sigue una determinada ley, es decir, si se ajusta a una distribución de frecuencias esperada. Se trata de probar si, en la variable correspondiente, sus frecuencias se distribuyen según un patrón determinado.

La demostración de la existencia de ritmo circadiano o sus armónicos puede realizarse a través del método cosinor (de coseno-vector)²⁶. Con dicho método se obtiene una curva coseno adaptada en la que se identifican parámetros como el MESOR, la amplitud, la acrofase y la batifase. Los términos utilizados en el análisis cronobiológico a través del método de cosinor pueden ser descritos como:

- Ritmo: periodicidad de un patrón que oscila en el tiempo. Si el patrón de variación no es periódico, carece de ritmo.
- Período: tiempo necesario para completar el ciclo de un fenómeno rítmico, inverso de la frecuencia.
- Circadiano: ritmo con un período aproximado de 24 horas.
- Frecuencia: número de ciclos que se completan en una determinada unidad de tiempo.

MESOR (*midline estimating statistic of rhythm*): valor medio entre los valores máximos y mínimos de la curva sinusoidal, en torno al cual oscilan todas las mediciones del fenómeno experimental.

- Amplitud: medida del pico de un ritmo por encima del umbral medio estimado por una función matemática. Mide la diferencia entre el valor mayor y menor en la curva coseno.
- Acrofase: tiempo en el cual se verifica el valor máximo de la variable en la curva coseno adaptada.
- Batifase: tiempo en el cual se verifica el valor mínimo de la variable en la curva coseno adaptada.
- Análisis del coseno: adaptación de una curva coseno a un ritmo, por el método de regresión de los mínimos cuadrados.

El método de cosinor simple permite, mediante el test de amplitud nula, confirmar la existencia de ritmo, y mediante el test de amplitud-acrofase, comparar distintos ritmos entre sí. Esta metodología puede extenderse al caso de múltiples componentes para dotar de mayor flexibilidad al proceso de ajuste. En este caso, expresando el argumento de cada coseno como la suma de términos en seno y coseno, está claro que el método cosinor de múltiples componentes es un método de regresión múltiple²⁷; tal regresión sería lineal si los períodos de cada componente se anticipasen (y es así como se ha procedido en el artículo), o no lineal si tales períodos constituyen parámetros libres y sus valores se obtuviesen a partir del proceso de optimización correspondiente.

Con el fin de perfeccionar el método de cosinor, se han desarrollado procedimientos que incluyen la utilización de los armónicos más relevantes en la variable a estudiar. Así, las curvas ajustadas con el período fundamental y otros armónicos reproducen con mayor fidelidad la distribución de la variable a lo largo del tiempo. En este trabajo, se ha optado por utilizar el método desarrollado por Alberola-Lopez y Martin-Fernandez sobre una plataforma Matlab[®] (versión 6.1.0.450 Release 12.1, número de licencia 147972)²⁸.

Tanto para la valoración de la existencia de ritmo como para la comparación entre grupos se aceptó un nivel de significación alfa del 5%.

Resultados

La población de estudio está constituida por 709 pacientes diagnosticados de IM entre el 1 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009.

La **tabla 1** recoge la distribución de la población total con sus características generales y los factores de riesgo cardiovascular. En

Tabla 1
Características generales de la población y distribución de los factores de riesgo cardiovascular

Variable	N	Porcentaje
<i>Global</i>	709	100
<i>Sexo</i>		
Varón	598	84,3
Mujer	111	15,7
<i>Edad</i>		
< 70 años	500	70,5
≥ 70 años	205	29,5
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>		
Cardiopatía isquémica previa	140	19,7
Hipertensión arterial	183	25,8
Diabetes mellitus	59	8,3
Dislipidemia	91	12,2
Fumador	144	20,3

la **tabla 2** se exponen los datos resultantes de la aplicación del análisis ritmométrico.

La población estudiada, en su conjunto, presenta ritmo circadiano ($p < 0,001$) en la hora de inicio de los síntomas de IM. El pico máximo de incidencia –acrofase– se detecta a las 10.39 y el nadir –batifase– a las 4.28. El patrón circadiano es sinusoidal (**fig. 1**).

Los subgrupos resultantes de la división por las variables de categorización edad y sexo muestran también ritmo circadiano, con acrofase y batifase similares al patrón de la población total mostrado en la **figura 1**.

Los subgrupos resultantes de la categorización por factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica previa, HTA, diabetes, dislipidemia y tabaquismo) presentan ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IM, con un trazado similar a la curva sinusoidal global estándar observada en la **figura 1**. Se observa un patrón bimodal, con doble pico de incidencia, uno matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud. La variable tabaquismo es la única que muestra un pico de incidencia vespertino de mayor amplitud que el matinal (**fig. 2**).

Discusión

La existencia de una variabilidad temporal en los episodios de IM es un hecho referido en estudios publicados en los últimos años^{12,20,22,29}. Nuestra población muestra ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IM. Todos los subgrupos resultantes de la categorización por grupos mostraron igualmente un ritmo circadiano estadísticamente significativo y clínicamente relevante.

Durante el día se reproducen patrones circadianos endógenos, con una agudización matinal de alteraciones fisiológicas que, interactuando sobre la placa de ateroma vulnerable, pueden contribuir a explicar la mayor incidencia de IM entre las 6 y 12 de la mañana^{23,24}. Este riesgo podría cuantificarse según algunos estudios hasta en 2-3 veces mayor en las primeras 3 horas después del despertar^{6,8,9,13,19}.

A lo largo de los años, numerosas publicaciones han mostrado cómo los diferentes fenómenos fisiológicos pueden influir en la variabilidad de aparición de eventos isquémicos miocárdicos por el efecto del envejecimiento^{18,23,30,31}. Son conocidas las variaciones en los valores plasmáticos de catecolaminas en relación a otros factores como la edad, la actividad física, el peso, la dieta y la actividad isquémica coronaria previa^{6,11,15,16,19}.

La secreción de catecolaminas presenta igualmente una fluctuación circadiana durante el día, siendo el comienzo de la actividad que se produce al despertarse y los cambios ortostáticos (decúbito a bipedestación), los principales responsables de su incremento matutino y actividad del sistema nervioso simpático^{3,8,32}. Además, esta variabilidad de catecolaminas se correlaciona con el ritmo circadiano de la agregación plaquetaria. En las primeras horas de la mañana aumentan la viscosidad sanguínea y los valores plasmáticos de fibrinógeno e inhibidores del plasmínógeno, provocando un estado de hipercoagulabilidad^{6,12,29,33}, con una mayor probabilidad de que ocurra una oclusión vascular trombótica. Dicho mecanismo contribuiría a la variabilidad circadiana de eventos cardiovasculares graves (IM, angina de pecho) con mayor incidencia en las primeras horas del día.

Algunos de los resultados obtenidos en nuestra serie contradicen datos previamente publicados, en los que se manifestó la ausencia de ritmo circadiano en algunos subgrupos de población. La metodología utilizada en el análisis ritmométrico de dichos estudios y sus reducidos tamaños muestrales podrían ser algunas de las causas por las que no se encontraba ritmo circadiano en dichas poblaciones.

Tabla 2

Parámetros descriptivos del ritmo circadiano en la población según marcadores de riesgo y factores de riesgo cardiovascular no modificables

Variables	Presencia de ritmo circadiano				Comparativa de ritmo (p)
	Sí/no	Acrofase (IC 95%)	Batifase (IC 95%)	p	
IM global	Sí	10.39 (10.19-11.01)	04.28 (1.21-5.10)	< 0,001	
Edad					
< 70 años	Sí	10.19 (9.54-10.46)	03.06 (0.03-4.21)	< 0,001	Igual (0,075)
≥ 70 años	Sí	11.12 (10.37-11.50)	05.42 (1.50-6.28)	< 0,001	
Sexo					
Varón	Sí	10.33 (10.03-11.07)	03.08 (0.04-4.33)	< 0,001	Igual (0,189)
Mujer	Sí	10.52 (10.19-11.28)	23.18 (22.33-17.33)	< 0,001	
Factores de riesgo cardiovascular					
<i>Cardiopatía isquémica previa</i>					
Sí	Sí	11.03 (9.56-20.05)	04.59 (2.25-6.27)	< 0,001	Igual (0,748)
No	Sí	10.38 (10.35-11.01)	00.42 (21.10-5.39)	< 0,001	
<i>Hipertensión arterial</i>					
Sí	Sí	10.40 (10.18-11.02)	04.43 (23.02-5.23)	< 0,001	Igual (0,306)
No	Sí	10.43 (10.19-11.14)	00.43 (23.24-5.23)	< 0,001	
<i>Diabetes mellitus</i>					
Sí	Sí	11.18 (9.34-13.05)	01.03 (18.05-7.58)	0,016	Igual (0,652)
No	Sí	10.37 (10.49-10.59)	04.19 (22.57-5.27)	< 0,001	
<i>Dislipidemia</i>					
Sí	Sí	10.23 (9.13-12.17)	04.09 (0.13-5.48)	0,002	Igual (0,838)
No	Sí	10.44 (10.01-11.02)	00.39 (20.02-4.45)	< 0,001	
<i>Fumador</i>					
Sí	Sí	17.26 (15.50-19.00)	02.34 (21.20-4.29)	< 0,001	Distintas (< 0,001)
No	Sí	10.52 (8.50-11.17)	04.42 (2.15-3.46)	< 0,001	

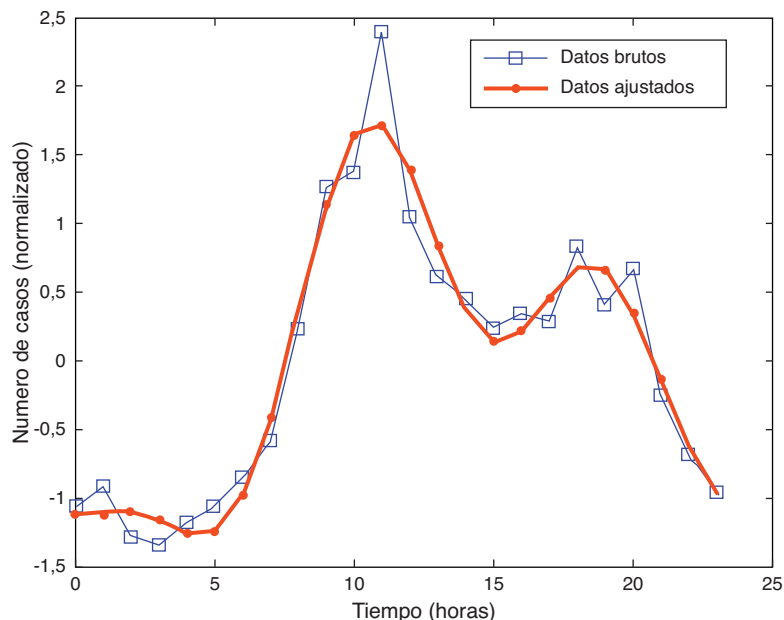
Significación estadística: $p < 0,05$.Comparativa de ritmo, $p > 0,05$: ritmos iguales; $p < 0,05$: ritmos distintos.

IM: infarto de miocardio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

El grupo clasificado según la edad (< 70 o ≥ 70 años) presenta ritmo circadiano con una curva ajustada de tipo «estándar», con un doble pico de incidencia, matinal y vespertino, similar al observado en los IM globales. No encontramos diferencias significativas entre ambos subgrupos (< 70 o ≥ 70 años). El grupo categorizado por sexo muestra ritmo circadiano, con una curva sinusoidal ajustada superponible a la «estándar», sin encontrarse diferencias significativas entre varones y mujeres.

Los estudios que analizan el ritmo circadiano por subgrupos de edad y sexo aportan resultados muy dispares. La mayoría de ellos muestran ritmo circadiano con un patrón bimodal, un pico

matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud^{11,13,16,19,22}. Hjalmarson et al. encontraron ritmo circadiano con una distribución también bimodal, aunque con 2 picos casi iguales³⁰. Kawakami et al., en un medio de transporte de emergencia en ambulancia (División Médica de Emergencia de la Oficina de Yokohama), observaron ritmo circadiano, con un patrón bimodal, con un pico predominante matinal en pacientes > 65 años, y 2 picos, matinal y nocturno, de igual amplitud, en los pacientes más jóvenes²³. Kinjo et al.¹⁸ muestran un único pico matinal en mujeres ≥ 65 años y un único pico nocturno en varones < 65 años con hábito tabáquico e ingesta alcohólica. En

**Figura 1.** Ritmo circadiano de la población general. Patrón bimodal, con un doble pico de incidencia, matinal y vespertino, de distinta amplitud en cada caso.

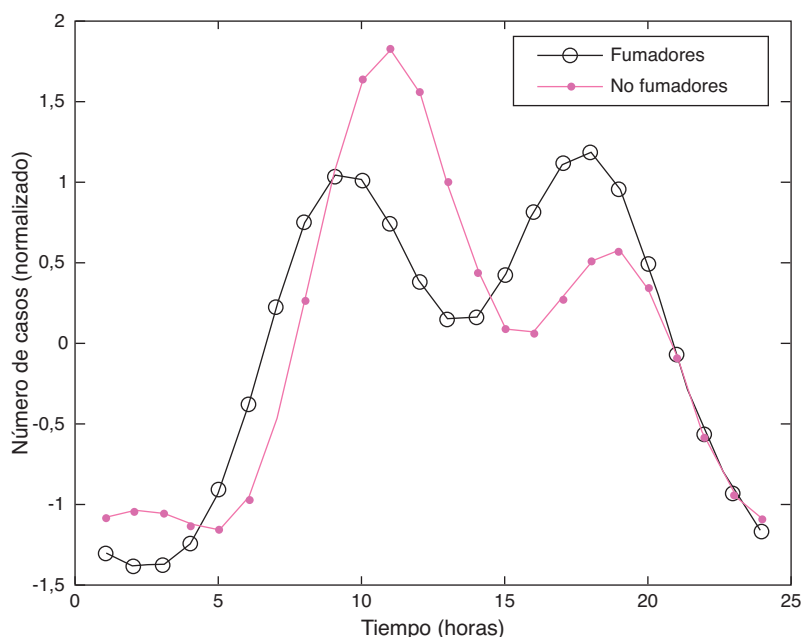


Figura 2. Comparativa entre el ritmo circadiano en pacientes fumadores y no fumadores. Observamos un patrón bimodal en ambos casos, con un pico de incidencia vespertino de mayor amplitud que el pico matutino en los fumadores.

el estudio ISIS-2 se demostró la existencia de ritmo circadiano, con un único pico matutino, para los subgrupos edad y sexo.

Los pacientes que han presentado cardiopatía isquémica previa muestran un ritmo circadiano con un patrón de incidencia bimodal (pico matutino dominante y vespertino de menor amplitud), con una curva ajustada similar a la de la población global, no encontrándose diferencias significativas según la presencia o no de este factor de riesgo cardiovascular.

En cuanto a la bibliografía, los resultados comunicados son contradictorios. López Messa et al.¹³ y Hansen et al.¹⁶ encuentran ritmo circadiano en los pacientes con reinfarctos, con un patrón similar al de nuestra serie, mostrando doble pico de incidencia, matutino y vespertino. Hjalmarson et al. no pudieron demostrar que hubiera ritmo circadiano en los pacientes con un IM previo, los cuales presentaban un ciclo diario distinto en función de que el IM actual fuera con o sin onda Q³⁰. Behar et al. encontraron ritmo circadiano en una serie de 477 reinfarctos, con un pico matutino muy marcado¹¹. Estas variaciones podrían explicarse por la distinta metodología utilizada en dichos trabajos, así como por otras variables no controladas ni comparables en algunos casos (tamaños muestrales distintos, tratamientos farmacológicos utilizados, etc.).

En los pacientes hipertensos, el IM presenta una curva ajustada estándar, con un doble pico de incidencia, matutino y vespertino, similar al observado en la figura 1, sin encontrarse diferencias significativas según la presencia o no de este factor de riesgo cardiovascular.

La monitorización constante de la presión arterial y la frecuencia cardíaca desvela una fluctuación circadiana estrechamente asociada al ciclo sueño-vigilia, caracterizada por un aumento de ambas, antes de despertar y al despertar, respectivamente. Este hecho podría verse favorecido por el pico máximo de secreción de cortisol matutino, junto con el ritmo circadiano observado en otras sustancias (vasopresina, hormona liberadora de corticotropina, hormona adenocorticotropa y glucocorticoides), sincronizado al ciclo luz-oscuridad, con una disminución paulatina durante el día, siendo mínimo antes de dormir^{2,3,7,29}.

La dislipidemia presenta un comportamiento muy similar a los anteriores descritos, con una curva ajustada estándar al de infartos globales.

Los pacientes que padecen diabetes mellitus muestran un ritmo circadiano con un patrón bimodal, matutino y vespertino, similar al trazado estándar de los IM globales, no encontrándose diferencias significativas según la presencia o no de este factor de riesgo cardiovascular, aunque en el grupo de diabéticos, el pico de incidencia de menor amplitud se hace más tardío que en el grupo de no diabéticos (fig. 3).

El patrón bimodal de nuestra serie podría explicarse por la influencia de la disregulación autonómica que sufren los pacientes diabéticos en su desarrollo. Factores íntimamente relacionados con la patogenia de los episodios trombóticos del IM sufrirían alteraciones, tanto en su variabilidad circadiana como en la intensidad de dichas acciones. La variabilidad circadiana de la frecuencia cardíaca podría disminuir, el descenso nocturno de la presión arterial atenuarse, aumentaría el umbral de agregación plaquetaria matutina, se reduciría la actividad fibrinolítica y aumentaría la trombogenicidad vascular durante el día, entre otros^{11,15,24,32}.

En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus, los datos bibliográficos publicados son muy heterogéneos. Por un lado, Behar et al. y Zarich et al. afirman que los síntomas del IM en pacientes diabéticos presentan un ritmo circadiano con un único pico de incidencia matutino^{11,32}. En el estudio de Zarich et al. se deja de observar ese ritmo circadiano en los pacientes con una moderada-grave disfunción reguladora del sistema nervioso autónomo³². Hjalmarson et al. hallan un patrón circadiano de doble pico matutino y nocturno de similar intensidad. El grupo investigador del estudio ISIS-2 comunicó que el subgrupo de pacientes diabéticos presentaba un patrón circadiano distinto del de los no diabéticos, sin que se demostrara un ritmo significativo³⁰. Por último, otros autores comunican la ausencia de ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas en los pacientes diabéticos^{24,32}.

La alteración que se produce en la regulación autonómica del sistema nervioso vegetativo en los pacientes diabéticos puede ser una de las principales causas de la pérdida de patrón estándar en

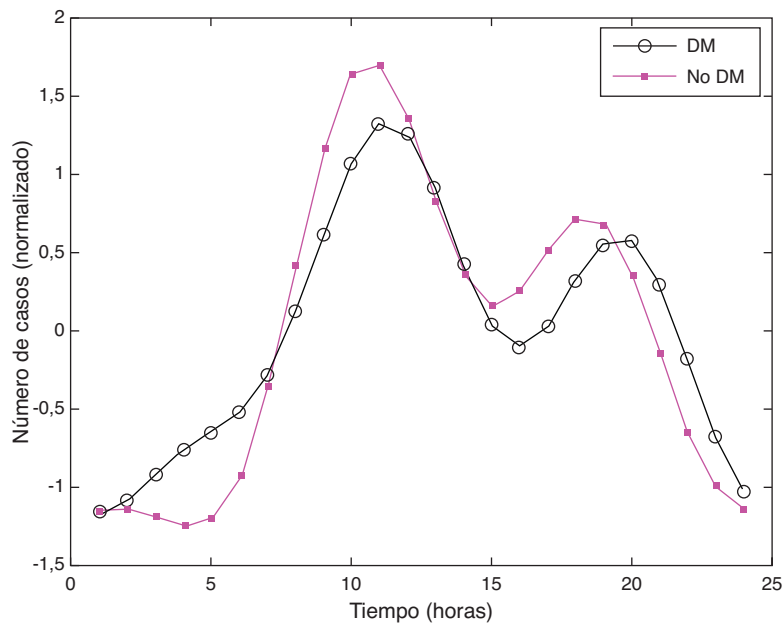


Figura 3. Comparativa entre el ritmo circadiano en pacientes diabéticos y no diabéticos. Observamos un patrón bimodal en ambos casos, con un pico de incidencia de menor amplitud más tardío que en el grupo de no diabéticos. DM: diabetes mellitus.

ellos. La aparición del doble pico de incidencia podría ser reflejo de dicha alteración, junto con una mayor sensibilidad de los receptores adrenérgicos fuera del horario matinal de máxima incidencia descrito en otros subgrupos. Además, se debe tener en cuenta la frecuente asociación entre la diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular, con lo que podrían mostrarse interacciones frecuentes entre dicha variable y los tratamientos farmacológicos asociados a otros factores de riesgo cardiovascular.

El subgrupo formado por fumadores presenta un ritmo circadiano distinto del observado en los no fumadores, encontrándose diferencias significativas. La curva ajustada para los pacientes fumadores muestra un patrón circadiano con un pico de incidencia vespertino algo más prominente que el matinal, con una acrofase a las 17.44 (fig. 2). Los pacientes no fumadores muestran una curva estándar con un pico de incidencia matinal predominante y otro pico vespertino de menor amplitud, con patrón similar al de infartos globales (fig. 1).

Los datos publicados por López Messa et al. muestran un patrón circadiano con una amplitud disminuida y un doble pico diurno, con un primer pico matinal y una meseta de incidencia vespertina menos prominente hacia las 16.00, presente únicamente en los pacientes fumadores¹³. Hansen et al. y Hjalmarson et al. coinciden en la observación de un doble pico de incidencia en el caso de los pacientes fumadores^{16,30}. Por otro lado, el trabajo de Kinjo et al. muestra un único pico nocturno en varones jóvenes fumadores, dato que en nuestra serie no hemos encontrado, manteniéndose en este subgrupo el doble pico de incidencia vespertino y matinal (fig. 2)¹⁸. Según algunos autores, el tabaquismo podría aumentar la agregabilidad plaquetaria. Es clara la relación entre fumar un cigarrillo y la activación de los mecanismos simpáticos del sistema nervioso vegetativo. La influencia mantenida del tabaco durante el día podría favorecer la aparición de una distribución de incidencia en meseta o prominencia vespertina más marcada³³.

Podemos finalmente concluir que la hora de inicio del IM atendido por el sistema de emergencias prehospitalario SAMUR-PC presenta ritmo circadiano, con una curva sinusoidal ajustada de aspecto bimodal, con un pico matinal prominente y otro pico vespertino de menor amplitud. En el análisis estratificado según la edad, el sexo, la cardiopatía isquémica previa (factores no modificables), la HTA, la diabetes mellitus, la dislipidemia y el

tabaquismo (factores de riesgo modificables), los casos conservan el patrón sinusoidal con un doble pico de incidencia, de diferente amplitud. Todos los subgrupos analizados presentan ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IM. Sin embargo, los casos con diabetes presentan el pico de menor amplitud más tardío y los casos de tabaquismo invierten el pico máximo de incidencia, siendo el pico vespertino de mayor amplitud que el matinal. El conocimiento de la variabilidad circadiana del IM debe ayudar a la correcta planificación de las jornadas de trabajo en un sistema de emergencias prehospitalario que inicia el tratamiento del IM *in situ*, observándose la mayor incidencia diurna de dicha patología y su doble pico de aparición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martínez-Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:230-5.
- Hernández FE, Coelho D, Missel Jr C, Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:117-22.
- Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:2569-80.
- Figueras J, Heras M, Baigorri F, Elosua R, Ferreira I, Santalo M. Resultados del III registro IAM CAT de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en Cataluña. Comparación con los registros IAM CAT I y II. *Med Clin (Barc)*. 2009;133:694-701.
- Jiménez-Conde J, Roquer J. Los ritmos del ictus isquémico: factores externos que contribuyen a modular el momento de aparición de los eventos. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:671-6.
- Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:15-29.
- Boari B, Salmi R, Gallerani M, Manfredini R. Circadian rhythms and cardiovascular diseases: clinical perspectives. *Recent Prog Med*. 2006;97:727-32.
- Willich SN, Jiménez AH, Tofler GH, Desilva RA, Müller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin Investig*. 1992;70 Suppl 1:S73-8.
- Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329:1684-90.

10. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The Milis Study). *Am J Cardiol.* 1990;66:22–7.
11. Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. Sprint Study Group. *Am J Med.* 1993;94:395–400.
12. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation.* 1989;79:733–43.
13. López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano J.M., Alberola López C, Ardura Fernández J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:850–8.
14. González Hernández E, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J, López Merino V, Sanjuán Mañez R, Echánove Errazti I, et al. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:12–9.
15. Cooke-Ariel H. Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. *Am J Health Syst Pharm.* 1998;55 Suppl 3:S5–11.
16. Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol.* 1992;69:1003–8.
17. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, Quyyumi A, Crean P, Park A, et al. Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet.* 1988;2:755–9.
18. Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, et al. Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998–1999: characterization of morning and nighttime peaks. *Jpn Circ J.* 2001;65:617–20.
19. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J.* 2000;21:315–20.
20. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1985;313:1315–22.
21. Garmendia-Leiza J, López-Messa JB, Andrés-de-Llano JM, Berola-López C, Ardura-Fernández J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med Clin (Barc).* 2004;123:641–6.
22. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, López CA, Fernández JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int.* 2007;24:129–41.
23. Kawakami C, Ohshige K, Tochikubo O. Circadian variation in cardiovascular emergencies among the elderly. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30:23–31.
24. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Absence of circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetic subjects. *Br Heart J.* 1995;74:370–2.
25. Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document Of The Joint European Society Of Cardiology/American College Of Cardiology Committee For The Redefinition Of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–13.
26. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia.* 1979;6:305–23.
27. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, Lee JK, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia.* 1982;9:397–439.
28. Alberola-Lopez C, Martin-Fernandez M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing.* 2003;134:3–8.
29. Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2009;11:289–95.
30. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1989;80:267–75.
31. Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C. Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol.* 1997;32:603–14.
32. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:956–62.
33. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1987;316:1514–8.

2. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria

AUTORES: **María Cristina Barneto Valero**¹, José Ramón Garmendia Leiza², Jesús María Andrés de Llano², Ervigio Corral Torres³, José María García de Buen¹, Arturo Alfonso Blas de Blas¹.

¹Departamento de Operaciones, SAMUR-PC, Madrid, España

²Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España

³Subdirección General, SAMUR-PC, Madrid, España

REVISTA: Emergencias. Volumen 25, Número 4, Agosto 2013, páginas: 255-262

ISSN: 1137-6821

FACTOR DE IMPACTO (2013): 2,895

CATEGORIA: EMERGENCIAS

POSICION: 1er. Cuartil (Q1)

Resumen en español:

Objetivo: Investigar si la hora del día influye en la efectividad de la terapia trombolítica prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Método: Estudio observacional de cohortes retrospectivo con pacientes diagnosticados de IAMCEST a quienes se les realizó trombolisis precoz prehospitalaria. Se analizaron, como variables predictoras independientes de la efectividad de la terapia trombolítica, la hora del día de administración de la terapia trombolítica (variable principal), divididos en periodos horarios de 6 h y de 12 h, la edad, el sexo, la hora inicio del dolor torácico, tiempo de evolución del infarto, los factores de riesgo cardiovascular y el área de localización del infarto. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y del seguimiento de preavisos hospitalarios a las 24 h.

Resultados: Se incluyó a 206 pacientes. Dos variables se muestran como predictores independientes de la efectividad de la trombolisis prehospitalaria: la hora del día de administración de la terapia trombolítica, en el rango de cronorriesgo cardiovascular de 6 a 12 h, con respecto al resto de franjas horarias (0-6 h, 12-18 h, 18-24 h) [$p = 0,005$ *odds ratio* (OR) = 2,46; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,30-4,64] y presentar cardiopatía isquémica previa) ($p = 0,003$, OR = 5,30; IC del 95%, 1,74-16,15).

Conclusiones: Encontramos variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico prehospitalario administrado a los pacientes con IAMCEST, independientemente del agente trombolítico empleado, de manera que existe una tromborresistencia matinal (6-12 am) al tratamiento y una mayor efectividad de reperfusión coronaria cuando se administra en el resto de franjas horarias diurnas, especialmente en la de tarde (12-18 h).

Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria

MARÍA CRISTINA BARNETO VALERO¹, JOSE RAMÓN GARMENDIA LEIZA²,
JESÚS MARÍA ANDRÉS DE LLANO², ERVIGIO CORRAL TORRES³, JOSE MARÍA GARCÍA DE BUEN¹,
ARTURO ALFONSO BLAS DE BLAS¹

¹Departamento de Operaciones, SAMUR-Protección Civil, Madrid, España. ²Grupo de Investigación Reconocido de Cronobiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ³Subdirección General, SAMUR-Protección Civil, Madrid, España.

CORRESPONDENCIA:

María Cristina Barneto Valero
C/ Ronda de la Provincias, s/n
28011 Madrid, España
E-mail:
Crisbarneto@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN:

26-9-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

29-10-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Objetivo: Investigar si la hora del día influye en la efectividad de la terapia trombolítica prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).

Método: Estudio observacional de cohortes retrospectivo con pacientes diagnosticados de IAMCEST a quienes se les realizó trombolisis precoz prehospitalaria. Se analizaron, como variables predictoras independientes de la efectividad de la terapia trombolítica, la hora del día de administración de la terapia trombolítica (variable principal), divididos en periodos horarios de 6 h y de 12 h, la edad, el sexo, la hora inicio del dolor torácico, tiempo de evolución del infarto, los factores de riesgo cardiovascular y el área de localización del infarto. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y del seguimiento de preavisos hospitalarios a las 24 h.

Resultados: Se incluyó a 206 pacientes. Dos variables se muestran como predictores independientes de la efectividad de la trombolisis prehospitalaria: la hora del día de administración de la terapia trombolítica, en el rango de cronorriesgo cardiovascular de 6 a 12 h, con respecto al resto de franjas horarias (0-6 h, 12-18 h, 18-24 h) [$p = 0,005$ *odds ratio* (OR) = 2,46; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,30-4,64] y presentar cardiopatía isquémica previa ($p = 0,003$, OR = 5,30; IC del 95%, 1,74-16,15).

Conclusiones: Encontramos variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico prehospitalario administrado a los pacientes con IAMCEST, independientemente del agente trombolítico empleado, de manera que existe una tromborresistencia matinal (6-12 am) al tratamiento y una mayor efectividad de reperfusión coronaria cuando se administra en el resto de franjas horarias diurnas, especialmente en la de tarde (12-18 h). [Emergencias 2013;25:255-262]

Palabras clave: Infarto de miocardio. Trombolisis. Ritmo circadiano. Sistema de emergencias prehospitalario.

Introducción

Los ritmos biológicos constituyen una característica endógena de la mayoría de las especies, que están determinados por "relojes internos" situado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), capaces de establecer patrones rítmicos sincronizados a condicionantes externos, igualmente cíclicos, que permiten así un proceso adaptativo del ser humano a su entorno^{1,3,5}.

Sin embargo, en la década de los 90 la clona-

ción de genes reveló que el reloj biológico tiene expresión en varios tipos de células, lo que sugiere que cada órgano pueda poseer un reloj interno altamente específico, llamado reloj periférico, cuya base de regulación es idéntica al del reloj central, como se muestra en muchos de los componentes del tejido cardiovascular y hemostático (cardiomiocitos, musculatura lisa vascular, endotelio vascular), que son capaces de mantener una persistencia circadiana, independientemente de las aportaciones del NSQ^{2,3,5,16}.

Se han demostrado variaciones circadianas en la función del endotelio intacto, como son la regulación de la hemostasia primaria, la coagulación de la sangre y fibrinólisis, además del control local del tono vasomotor, que median un mecanismo cardioprotector de superficie vascular no trombogénica, y contrarresta los potenciales efectos adversos derivados de los cambios hematológicos, tanto protrombóticos como fibrinolíticos^{1,4}.

Por tanto, la integridad de la función endotelial es uno de los mecanismos homeostáticos más importantes que influyen en el riesgo cardiovascular. Asocia la disfunción endotelial, que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria, con una disfunción vasomotora que conlleva un aumento de la actividad protrombótica y vasoconstrictora, todo ello en un contexto de sinergia con otros mecanismos disparadores, tanto endógenos (aumento matutino de los niveles plasmáticos de catecolaminas, cortisol, presión arterial, frecuencia cardíaca y resistencias vasculares) como exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación o inicio de la actividad). Estos factores contribuyen de forma determinante al patrón circadiano de vulnerabilidad cardíaca que incrementa el riesgo de padecer eventos cardiovasculares en las primeras horas de la mañana^{1,4,13,18,20}.

Aunque el descubrimiento de que la actividad fibrinolítica muestra una marcada variación circadiana fue enunciado por primera vez por Fearnley en 1957³⁴, estudios recientes han establecido que algunos de los componentes del sistema fibrinolítico, como el activador tisular del plasminógeno (tPA) y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), son los componentes individuales responsables de la marcada variación circadiana de la actividad fibrinolítica en el plasma, con niveles plasmáticos de PAI-1 más altos durante la mañana y más bajos durante la tarde las cuales están estrecha e inversamente relacionados con los de niveles de tPA en el plasma, además de la variabilidad circadiana de algunos de los componentes hemostáticos^{1-3,8,9,14,17,21-23,27,28,35}.

También se han reportado variaciones circadianas clínicamente significativas en la eficacia del tratamiento trombolítico administrado en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)^{5,6}, este conocimiento, compatible con las variaciones circadianas en los niveles de tPA y el PAI-1, sugiere una potencial mejora de la trombolisis en las horas de la tarde-noche y una tromborresistencia al tratamiento trombolítico en las horas de

la mañana, que coincide con los niveles de PAI-1 en su pico más alto^{5,6,9,10,14,17,26}. Por tanto, se obtienen mejores tasas de reperfusión cuando se administra la terapia trombolítica entre el mediodía y la medianoche respecto a la administración entre medianoche y el mediodía^{6,9,10,36}.

En este estudio se pretende analizar, según los antecedentes descritos, si la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica en el paciente con infarto de miocardio, en un servicio de emergencias médicas (SEM) prehospitalario, puede influir en su efectividad, entendida por su capacidad de reperfusión coronaria tras la obstrucción trombótica.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el SEM prehospitalario de la ciudad de Madrid (SAMUR-Protección Civil –PC–), entre el 1 de mayo de 2005 y el 31 de diciembre de 2011. Incluyó los pacientes atendidos en la vía pública de Madrid por unidades de soporte vital avanzado (USVA), con diagnóstico de IAM con elevación del ST (IAMCEST). Los criterios diagnósticos son los definidos por la Organización Nacional de la Salud (OMS), avalados por el *American College of Cardiology*. Dichos paciente deben cumplir criterios de adecuación individualizados al procedimiento de reperfusión precoz de SAMUR-PC (IAMCEST \leq 2 horas de evolución desde el inicio de los síntomas y que se enmarquen en el seno de los criterios de inclusión y exclusión), avalados por el Colegio de Médicos de Madrid y las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Fueron excluidos de la muestra aquellos pacientes sobre los que no se pudo obtener datos sobre la efectividad de la trombolisis y/o realización de la angioplastia de rescate en los tiempos reglados, así como los casos en los que se descartó un IAMCEST en el centro hospitalario, tras la realización de pruebas complementarias.

El diagnóstico de IAMCEST se realiza *in situ* por 2 facultativos presentes en el lugar de la atención (médico de la unidad de soporte vital avanzado –USVA– y el jefe de guardia), y ambos tienen que coincidir en el diagnóstico clínico y electrocardiográfico de infarto. En caso de discrepancia diagnóstica o terapéutica, se procede al contacto telefónico con el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria de referencia para la valoración de criterios clínicos y terapéuticos individualizados. El diagnóstico clínico y electrocardio-

gráfico se completa con la determinación sanguínea urgente de marcadores de daño miocárdico (troponinas I), mediante método iSTAT (Art: 714363-04G).

La terapia trombolítica prehospitalaria del paciente con IAMCEST consiste en la administración precoz de una dosis inicial de 30 mg de enoxaparina intravenosa seguida a los 15 minutos de una dosis subcutánea de 1 mg/kg (o ajustada a edad de paciente ≥ 75 años) y una dosis única de tecteplase ajustada al peso del paciente y administrada en 10 segundos, además de la farmacoterapia común a todos los pacientes con infarto.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y el seguimiento del preaviso hospitalario del paciente a las 24 h, realizado por un único miembro del equipo investigador, sujeto a la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal vigente. Se garantizaron los criterios éticos-científicos que marca la comisión de investigación de SAMUR-PC.

Se dividió el día en periodos de 6 horas (0-6, 6-12, 12-18 y 18-24 h) según franjas horarias definidas por cronorriesgo cardiovascular basado en la bibliografía. Se consideró como variable principal la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica. En un análisis adicional se dividió el día en dos periodos de 12 horas (0-12 y 12-24 h). Como variable dependiente, se consideró la efectividad de la trombolisis (que se define como efectiva cuando no se realiza angioplastia de rescate tras 90 minutos postterapia trombolítica prehospitalaria, valorada por el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria de referencia).

Se recogieron variables independientes que podrían influir en la efectividad de la terapia trombolítica como edad (< 70 o ≥ 70 años, de acuerdo al criterio mayoritario observado en la bibliografía), sexo, hora de inicio de los síntomas de infarto (hora de comienzo de síntomas según verbaliza el paciente y/o sus acompañantes, registrado por el facultativo de la USVA en la historia clínica), tiempo de evolución de infarto (tiempo desde el comienzo de los síntomas de infarto hasta la administración de terapia trombolítica), factores de riesgo cardiovascular (cardiopatía isquémica previa –cualquier presentación clínica diagnosticada mediante anamnesis o electrocardiograma–, hipertensión arterial –HTA–, dislipemia, fumador, diabetes mellitus) y área de localización de infarto (definido por las alteraciones del segmento ST en derivaciones electrocardiográficas).

La caracterización de la población de estudio se ha realizado con estadística descriptiva básica: las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y números de casos y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar. La proximidad a la distribución normal de la población fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el test de la ji al cuadrado para analizar la relación entre las variables independientes y la efectividad de la trombolisis. El estudio multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística, al utilizar el modelo más adecuado y consistente resultante de la prospección realizada con las variables analizadas. La inclusión de las variables elegidas en este análisis multivariante se realizó según tuvieran significación estadística en el estudio univariante. Los resultados de las comparaciones se expresan mediante los valores *p* y *odds ratio* (OR), con su intervalo de confianza (IC) del 95% y se aceptó que había diferencias significativas cuando $p < 0,05$ o el IC del 95% de la OR excluyó el valor 1. Todos los test se realizaron con una aproximación bilateral. El paquete estadístico utilizado para el análisis de datos es el SPSS versión 17.0 para Windows.

Resultados

De los 227 pacientes que fueron diagnosticados de IAMCEST en los que se les realizó trombolisis prehospitalaria en SAMUR-PC durante el periodo de estudio, fueron excluidos 21 pacientes (13 por falta de datos concluyentes sobre la efectividad de la terapia trombolítica y/o realización de angioplastia de rescate en los tiempos reglados y 8 por quedar descartado el IAMCEST tras las pruebas complementarias intrahospitalarias). Con ello la población de estudio quedó constituida por 206 pacientes. Las características clínico-epidemiológicas de esta población se recogen en la Tabla 1.

El estudio univariante (Tabla 2) mostró que la efectividad de la trombolisis prehospitalaria se relaciona directamente con la hora del día en la que se administra la terapia trombolítica, tanto en el análisis principal, que compara la franja horaria de mayor cronorriesgo cardiovascular (6-12 h) respecto al resto de franjas horarias (0-6 h, 12-18 h, 18-24 h), como en el análisis adicional que compara la franja horaria antes del mediodía (0-12 h) y después del mediodía (12-24 h). La Figura 1 muestra que la franja horaria de 6-12 h es

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de la población de estudio

Variable	n = 206 N (%)
Sexo	
Hombre	180 (87,4)
Mujer	24 (11,5)
Edad (media ± DE)	57,57 ± 12,3
< 70 años	163 (79,9)
≥ 70 años	41 (20,1)
Hora administración terapia trombolítica (horas)	
0:01-6 h	12 (5,9)
6:01-12 h	57 (27,8)
12:01-18 h	84 (41)
18:01-24 h	52 (25,4)
Hora de inicio dolor torácico	
0:01-6 h	13 (6,3)
6:01-12 h	86 (42)
12:01-18 h	69 (33,7)
18:01-24 h	37 (18)
Tiempo evolución del infarto (media ± DE)	62,09 ± 21,5
0-30 min	11 (5,3)
31-60 min	101 (49)
61-90 min	71 (34,5)
91-120 min	23 (11,2)
Angioplastia de rescate	
Sí (trombolisis no efectiva)	65 (31,6)
No (trombolisis efectiva)	141 (68,4)
Factores de riesgo cardiovascular	
Cardiopatía isquémica previa	39 (19,1)
Hipertensión arterial	64 (31,4)
Diabetes mellitus	18 (8,8)
Dislipemia	49 (24)
Fumador	67 (32,8)
Área de localización del infarto	
Infarto anterior, anterolateral	76 (37,2)
Infarto inferior, inferoposterior, inferolateral	127 (62,8)

DE: desviación estándar.

la de una de menor ratio de efectividad de la terapia trombolítica comparada con el resto de franjas horarias del día³. En cuanto al resto de variables independientes, únicamente la cardiopatía isquémica previa como el factor de riesgo cardiovascular, se relaciona de forma independiente con la efectividad de la trombolisis prehospitalaria.

En el modelo multivariante (Tabla 3), la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica,

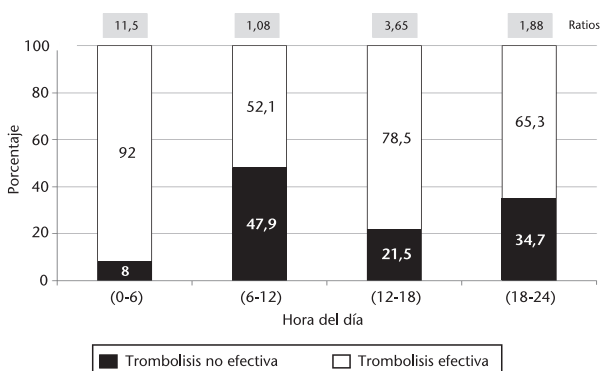


Figura 1. Distribución proporcional y ratios de efectividad de la trombolisis por franjas horarias.

Tabla 2. Análisis univariante del efecto de las diferentes variables independientes en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria en el paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

Variable	Trombolisis efectiva N (%)	Trombolisis no efectiva N (%)	p
Sexo			0,476
Hombre	120 (85,1)	60 (92,3)	
Mujer	19 (13,5)	5 (7,7)	
Edad			0,322
< 70 años	108 (77,7)	55 (84,6)	
≥ 70 años	31 (22,3)	10 (15,4)	
Hora administración terapia trombolítica			0,005
0:01-6 h	11 (7,8)	1 (1,5)	
6:01-12 h	30 (21,3)	27 (41,5)	
12:01-18 h	66 (46,8)	18 (27,7)	
18:01-24 h	34 (24,1)	18 (27,7)	
Hora administración terapia trombolítica			0,030
0:01-12 h	41 (29,1)	28 (43,8)	
12:01-24 h	100 (70,9)	36 (56,2)	
Hora de inicio dolor torácico			0,124
0:01-6 h	11 (7,8)	2 (3,1)	
6:01-12 h	57 (40,4)	29 (45,3)	
12:01-18 h	48 (34,0)	21 (32,8)	
18:01-24 h	25 (17,7)	12 (18,8)	
Tiempo evolución del infarto			0,248
0-30 min	6 (4,3)	5 (7,7)	
31-60 min	71 (50,4)	30 (46,2)	
61-90 min	45 (31,9)	26 (40,0)	
91-120 min	19 (13,5)	4 (6,2)	
Cardiopatía isquémica previa			0,003
Sí	35 (25,0)	4 (6,2)	
No	105 (75,0)	61 (93,8)	
Hipertensión arterial			0,652
Sí	45 (32,4)	19 (29,2)	
No	94 (67,6)	46 (70,8)	
Dislipemia			0,829
Sí	34 (24,5)	15 (23,1)	
No	105 (74,5)	50 (76,9)	
Fumador			0,397
Sí	43 (30,9)	24 (36,9)	
No	96 (69,1)	41 (63,1)	
Diabetes mellitus			0,697
Sí	13 (9,4)	5 (7,7)	
No	126 (89,4)	60 (92,3)	
Área de localización del infarto			0,468
Infarto anterolateral	23 (16,3)	7 (10,8)	0,291
Infarto anterior	30 (21,3)	16 (24,6)	0,925
Infarto inferolateral	12 (8,5)	10 (15,4)	0,618
Infarto inferoposterior	33 (23,4)	15 (23,1)	0,525
Infarto inferior	40 (28,4)	17 (26,2)	0,545

en el rango de cronorriesgo cardiovascular (6-12 h) respecto al resto de franjas horarias, y padecer cardiopatía isquémica previa son las únicas variables predictoras independientes de no efectividad de la trombolisis prehospitalaria en la regresión logística. Así, administrar la terapia trombolítica en la franja horaria de 6-12 h respecto a la de 12-18 h, y padecer cardiopatía isquémica previa aumenta 3,7 y 5,3 veces más el riesgo de trombolisis no efectiva, respectivamente. El modelo multivariante clasifica correctamente al

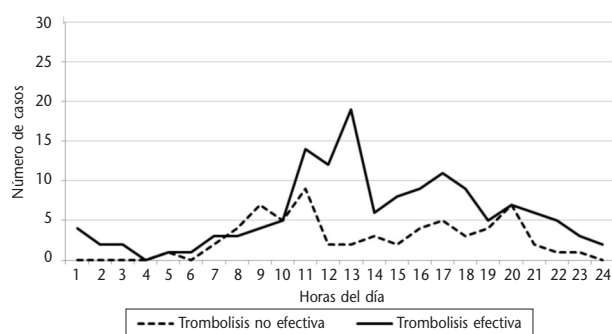


Figura 2. Distribución horaria según la efectividad de la terapia trombolítica.

84,3% de la trombolisis efectiva y queda validado por el test de Hosmer y Leveshow ($p = 0,805$).

Discusión

En primer lugar, es necesario destacar que en este estudio se recoge una perspectiva visionaria de la importancia de la cronofarmacología en el tratamiento del paciente con cardiopatía isquémica, en un medio con especial idiosincrasia, como son los SEM prehospitalarios, a diferencia de mayoría de estudios publicados que fueron realizados en servicios de urgencias hospitalarios y/o unidades de cuidados críticos^{6,7,9,17,23}. Por tanto, resulta dificultosa la comparación de resultados, al no existir estudios previos equiparables en cuanto a semejanzas por tipo de centro asistencial.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios^{11,24,27} que muestran una variabilidad temporal en los episodios de infarto de miocardio, al reproducir durante el diapatrones circadianos endógenos con una acentuación matinal de alteraciones fisiológicas que interactúan sinérgicamente sobre la placa de ateroma vulnerable, que podrían explicar el patrón circadiano de vulnerabilidad cardiaca, al incrementar el riesgo de padecer un infar-

to de miocardio entre las 6 y las 12 horas del día. Barneto *et al.*¹¹, en un estudio previo mostraron que los pacientes atendidos con IAM por el SEM prehospitalario SAMUR-PC muestran un ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas, con un pico máximo de incidencia a las 10:39 h y un valle a las 4:28 h que establece un patrón bimodal, uno matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud.

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas obtenidas en nuestra población de estudio hay que hacer una serie de consideraciones. El perfil demográfico (edad y sexo) de los pacientes que tras un infarto de miocardio reciben terapia trombolítica es muy similar al que describen la mayoría de estudios^{6,7,9,14,17,26,36} (mayor incidencia de infarto en hombres de mediana edad^{24,27,36} que cumplen los criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento trombolítico). La localización inferior del IAM es la de mayor frecuencia de presentación en nuestra población, al igual que en la mayoría de referencias bibliográficas consultadas^{6,9,14,17,26}, a excepción de la de Kono *et al.*⁷ donde la localización anterior es la más frecuente.

Tanto el estudio de Kono *et al.*⁷ como el estudio TIMI³⁶ y el de Reisin *et al.*¹⁷, muestran una distribución de factores de riesgo cardiovascular muy similar a la obtenida en nuestra serie de datos: el tabaquismo y la HTA fueron los factores más prevalentes, aunque en porcentajes ligeramente inferiores a nuestra serie. La diabetes mellitus es el factor de riesgo cardiovascular menos frecuente, al igual que en nuestra población. No recogen la cardiopatía previa como factor de riesgo, por lo que no es posible su comparación.

Desde el punto de vista metodológico, en este estudio hay que destacar varios aspectos que difieren en diseño con otros de objetivos similares y de especial importancia para justificar la comparación de resultados. En la mayoría de estudios^{6,7,9,26}, se define la variable trombolisis efectiva en base a criterios angiográficos coronarios por la capacidad del agente trombolítico para permeabilizar la arteria coronaria obstruida a los 90 minutos postratamiento. Así, se establece el flujo TIMI 3 como fibrinólisis efectiva y flujo TIMI 0, 1 ó 2 como tromborresistente a la terapia trombolítica. Nuestro estudio, al ser realizado en un SEM prehospitalario y por tanto no poder disponer *in situ* de criterios angiográficos para evaluar la efectividad del tratamiento trombolítico administrado, se utilizan criterios clínicos (cese dolor torácico) y electrocardiográficos (descenso del segmento ST, al menos en un 50%) fundamentalmente, además de valores plasmáticos de enzimas cardiacas, para la con-

Tabla 3. Modelo multivariante del efecto de las diferentes variables independientes en predecir el fracaso de la trombolisis prehospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)

Variables	p	OR (IC 95%)
Hora administración terapia trombolítica*		
0-6 h	0,068	0,134 (0,01-1,16)
12-18 h	0,001	0,271 (0,12-0,58)
18-24 h	0,162	0,565 (0,25-1,25)
Cardiopatía isquémica previa**	0,003	5,306 (1,74-16,15)

IC: Intervalo de confianza. *La categoría de referencia es rango horario 6-12 h. **La categoría de referencia es la ausencia de cardiopatías isquémicas.

veniencia de aplicar angioplastia de rescate tras 90 minutos postratamiento, en caso de trombolisis no efectiva, todo ello evaluado por el cardiólogo de guardia de la unidad coronaria en la cual se transfiere al paciente. Únicamente, Reisin *et al.*¹⁷ evalúa la efectividad de la terapia trombolítica en base a la normalización de segmento ST como criterio único de reperfusión coronaria tras 90 minutos postratamiento. Por otro lado, estudios previos, con objetivos similares^{5,6,7,9,10,14,15,17,21,29,32} utilizan diferentes agentes trombolíticos: el tPA, la estreptoquinasa y la uroquinasa, pero no hay ningún estudio previo que utilice tenecteplase. El grupo de estudio TIMI^{9,10,36} mostró especial interés en el tenecteplase como fármaco trombolítico (debido a su resistencia 80 veces superior a PAI-1), capaz de suprimir la tromborresistencia matinal que el resto de agentes trombolíticos no habían sido capaces de contrarrestar.

En el análisis de las variables principales, hemos evaluado la efectividad de la terapia trombolítica segmentando las franjas horarias diurnas en cuatro grupo de 6 horas, para poder estudiar la tromborresistencia de la franja horaria de 6-12 h respecto al resto de franjas horarias del día y corroborar, al igual que en el estudio Barneto *et al.*, realizado en el mismo SEM prehospitalario, que la franja horaria de 6-12 h no sólo supone un periodo de mayor cronriesgo de padecer IAM, si no también un periodo de tromborresistencia al tratamiento trombolítico en el paciente con IAM-CEST. Sin embargo, en la mayoría de estudios^{6,7,9,14,23,36} se segmenta las horas del día en meridianos, desde la medianoche al mediodía y desde el mediodía hasta la medianoche, para evaluar la efectividad de la terapia trombolítica, y por ello también se hizo este análisis en nuestro estudio.

En nuestra serie de datos, ninguna de las variables demográficas (edad y sexo) se relaciona de forma independiente con la efectividad de la fibrinólisis, al igual que otros estudios^{6,7,9,17,23} que no han podido establecer esta relación, a pesar que algunos autores como Fearnley³⁴ o Buckell³⁵, en la década de los 50, apuntaban a que el aumento diurno de la actividad fibrinolítica pudiera quedar mitigada por la edad³⁵, con una correlación positiva entre los niveles de PAI-1 y la edad¹⁴. Goldhammer *et al.*²⁶ referencian marcadas diferencias cuando se compara la edad media de los pacientes con trombolisis fallidas ($71,62 \pm 6,58$) respecto a los de trombolisis exitosa ($60,52 \pm 11,9$), a favor de los pacientes más jóvenes. No encontró diferencias en las tasas de éxito de la trombolisis entre hombres y mujeres.

Revisiones bibliográficas^{3,5-7,17,23} concluyen variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico administrado a los pacientes con IAMCEST, independientemente del agente trombolítico empleado, con una resistencia a la trombolisis durante las horas de la mañana (0-12 am) y un resultado satisfactorio de permeabilidad coronaria en las horas de la tarde (12-24 pm). En nuestra serie de casos, se muestra un marcado patrón circadiano de eficacia trombolítica, y el periodo matinal de 6-12 es un periodo de tromborresistencia al tratamiento y mayor riesgo de fibrinólisis no efectiva, respecto al periodo de 12-18 h. Igualmente eran esperables, desde el punto de vista conceptual, diferencias significativas respecto a la franja horaria de 0-6 h, con un marcado patrón circadiano de eficacia trombolítica. Estas diferencias no pudieron concluirse, probablemente por el insuficiente tamaño de la muestra de pacientes que padecieron IAM-CEST en esta franja horaria.

La fibrinólisis exitosa ha sido considerablemente mayor de 12-24 (70,95%) de 0-12 (29,1%, $p = 0,030$) basada en criterios clínicos y electrocardiográficos, fundamentalmente. Kurnink *et al.*⁶ describen la misma tendencia exitosa, en el subgrupo de pacientes que reciben el tPA dentro de las primeras 2 h del inicio de los síntomas, [basada en criterios angiográficos de permeabilidad coronaria (TIMI 2 o 3)], aunque no significativa (65% de 0-12 h) vs (81% de 12-24 h, $p = 0,055$). Reisin *et al.*¹⁷ basado exclusivamente en criterios electrocardiográficos para evaluar la efectividad de la fibrinólisis, muestra proporciones similares a nuestros resultados, a pesar de segmentar en franjas horarias diferentes, con un beneficio claramente exitoso de administrar la fibrinólisis entre las 10-22 h (68%) vs 22-10 h (32%, $p = 0,004$).

Esta resistencia transitoria a la trombolisis durante la mañana, coincidente con el periodo de máxima incidencia de IAM, queda ampliamente justificada por fenómenos circadianos fisiopatológicos como el aumento de los niveles plasmáticos de PAI-1^{1-3,8,9,14,17,21-23,28,35}, que incrementan en más del doble los tiempo de lisis de los coágulos de la sangre³⁴, aumento de agregación y adhesión plaquetaria y viscosidad de la sangre^{1,3,6,7,13,24}, así como altas concentraciones de marcadores de generación de trombina y factores de coagulación^{3,5,8,12,17,19,31}, respecto al resto de horas del día. Ello parece contribuir a un estado de hipercoagulabilidad relativa de la sangre por la mañana, que favorece la formación de trombos y asocia una mayor incidencia de eventos trombóticos y un estado de hipocoagulabilidad durante la tarde-noche.

Según se concluye en nuestro estudio, y a pesar de los buenos presagios que se manifestaron en el estudio TIMI³⁶ respecto al tenecteplase, éste no es capaz de suprimir la tromborresistencia matinal, al igual que ocurría con otros agentes trombolíticos (tPA o estreptoquinasa), que no disponen de ningún otro estudio similar realizado con tenecteplase, para poder contrastar nuestros resultados.

En numerosos estudios referenciados^{5-7,9,17,23}, la permeabilidad coronaria es más exitosa cuanto más precozmente se administra el tratamiento trombolítico desde el inicio de los síntomas de IAM (clínicamente significativa en un periodo ≤ 2 horas). En nuestra serie de casos, la resistencia matinal a la trombolisis fue independiente del tiempo de evolución del IAM, a diferencia de los resultados de la mayoría de estudios, que pueden quedar justificados por que la terapia trombolítica en nuestro servicio de emergencias sólo se aplica, con criterios muy restrictivos de tiempos, exclusivamente a pacientes con un tiempo máximo de evolución de infarto de 2 horas tras el comienzo de los síntomas, lo cual controla este factor confusor.

Al analizar los factores de riesgo cardiovascular, numerosos estudios han reportado que individuos con antecedentes de enfermedad coronaria tienen niveles elevados de actividad PAI-1 en comparación con los sanos (estudios evidencian en más del doble) al incrementar el riesgo de trombosis coronaria^{7,9,14} y que la actividad PAI-1 aumenta durante y después del IAM, sobre todo en la mañana^{7,8,14,15,20, 21,24,25,28,30,32,33}, en parte debido a la estimulación de síntesis endotelial de PAI-1 por la activación plaquetaria. Ello puede justificar el patrón circadiano de una mayor frecuencia de aparición de IAM en la mañana y mayor eficacia de la terapia trombolítica por la tarde^{7,15}. En nuestra serie de casos, la cardiopatía isquémica previa es el único factor de riesgo que se relaciona de forma independiente con la efectividad de la terapia trombolítica: aumenta el riesgo de fibrinólisis no efectiva. Ello está en contra de lo que cabría esperar. Así pues, la dosis de tenecteplase, a pesar de su resistencia 80 veces más superior a PAI-1, no es suficiente para contrarrestar la alta inducción de síntesis de PAI-1 en el área de oclusión trombótica^{9,36}. Respecto al resto de factores de riesgo cardiovascular, ninguno de ellos se relaciona con la efectividad de la fibrinólisis, y con ligeras discrepancias respecto a las conclusiones de Kono *et al.*⁷, que describe un pico de resistencia a la trombolisis por la tarde, probablemente justificable por el gran número de fumadores en su población de

estudio, que no encontramos en nuestra serie de casos. Reisin *et al.*¹⁷, describen que ninguno de los factores de riesgo cardiovascular se relaciona con la efectividad de la fibrinólisis. Walters *et al.*¹, concluye que los pacientes diabéticos mantienen el ritmo circadiano en los niveles de PAI-1 y tPA, aunque con un estado de hiperagregabilidad plaquetaria sostenida durante el día, que puede atenuar la protección relativa de los eventos trombóticos durante la tarde y la noche.

En conclusión, la variación circadiana en la resistencia a la trombolisis es un factor de especial interés en los pacientes con IAMCEST, con importantes implicaciones terapéuticas. Los eventos cardiovasculares presentan una ritmicidad circadiana, con una incidencia máxima en las horas de la mañana, coincidente con el momento de máxima resistencia a la terapia trombolítica. Por tanto, la atención del paciente con IAMCEST requiere un tratamiento individualizado precoz, al elegir entre las diferentes opciones terapéuticas disponibles (angioplastia vs trombolisis) en función de la hora del día y riesgo hemorrágico del paciente, y ajustar las dosis de agentes líticos al patrón circadiano de eficacia.

Bibliografía

- Walters J, Skene D, Hampton SM, Ferns GA. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 2003;9:RA1-8.
- Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. *J Pharmacol Sci.* 2007;103:155-8.
- Montagnana M, Salvagno GL, Lippi G. Circadian variation within hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:23-33.
- Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:107-11.
- Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:966-84.
- Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation.* 1995;91:1341-6.
- Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:774-8.
- Chrusciel P, Goch A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J, Goch JH. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit.* 2009;15:RA203-208.
- Kurnik PB. Practical implications of circadian variations in thrombolytic and antithrombotic activities. *Cardiol Clin.* 1996;14:251-62.
- Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation.* 1995;91:1604-6.
- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura Fernández J, Casaseca de la Higuera JP, Andrés de Llano JM, Corral Torres E. Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service. *Med Clin (Barc).* 2012;139:515-21.
- Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation.* 1997;96:19-21.
- Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am Heart J.* 2003;145:779-86.
- Angleton P, Chandler WL, Schnmer G. Diurnal variation of tissue-

- type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*. 1989;79:101-6.
- 15 Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, Yu Q, Misumi I, Sakamoto T, et al. Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J*. 1994;71:156-61.
 - 16 Bertolucci C, Pinotti M, Colognesi I, Foà A, Bernardi F, Portaluppi F. Circadian rhythms in mouse blood coagulation. *J Biol Rhythms*. 2005;20:219-24.
 - 17 Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. Circadian fluctuations in the success and efficacy of streptokinase thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Harefuah*. 1999;136:434-7.
 - 18 Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest*. 2007;132:1337-47.
 - 19 Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1789-95.
 - 20 Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, et al. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*. 2004;109:2507-10.
 - 21 Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, et al. Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1988;60:372-6.
 - 22 Kluff C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb Haemost*. 1988;59:329-32.
 - 23 Garmendia-Leiza J, López-Messa JB, Andrés-de-Llano JM, Alberola-López C, Ardura-Fernández J. Differential circadian rhythms in myocardial infarction according to its extent by electrocardiogram. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:641-6.
 - 24 Sakata K, Hoshino T, Yoshida H, Ono N, Ohtani S, Yokoyama S, et al. Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor 1 antigens in vasospastic angina. *Am Heart J*. 1992;124:854-60.
 - 25 Thøgersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998;98:2241-7.
 - 26 Kharash LM, Goldkammer EI, Abinader EG. The clinical aspects of thrombolytic therapy with streptokinase in myocardial infarct. *Ter Arkh*. 1996;68:53-7.
 - 27 López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López C, Ardura Fernández J; Grupo de Estudio ARIAM. Cardiovascular risk factors in the circadian rhythm of acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:850-8.
 - 28 Chen ZY. A study on the circadian variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor inpatients with coronary heart disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 1993;21:163-4.
 - 29 Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafari J, Yosefy C, et al. Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction-isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology*. 2004;55:257-63.
 - 30 Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P, Tarnok A. Diurnal variation of soluble E -and P- selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology*. 2004;102:194-9.
 - 31 Fujimura A, Ohashi K, Ebihara A. Daily variations in platelet aggregation and adhesion in healthy subjects. *Life Sci*. 1992;50:1043-7.
 - 32 Fujita M, Araie E, Yamanishi K, Miwa K, Kida M, Nakajima H. Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:1369-71.
 - 33 Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan Med Bull*. 1993;40:383-408.
 - 34 Fearnley GR, Balmforth G, Fearnley E. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin Sci (Lond)*. 1957;16:645-50.
 - 35 Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int*. 1991;8:336-51.
 - 36 Toller GH, Muller JE, Stone PH, Forman S, Solomon RE, Knatterud GL, et al. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1049-55.

Circadian modulation of effectiveness in prehospital thrombolysis

Barneto Valero MC, Jose Ramón Garmendia Leiza JR, Andrés De Llano JM, Corral Torres E, García De Buen JM, Alfonso Blas De Blas A

Objective: To study whether time of day influences the effectiveness of prehospital thrombolysis in patients who have had acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

Methods: Observational study of retrospective cohorts. We included patients diagnosed with STEMI who received early application of prehospital thrombolytic therapy. The main variable studied as an independent predictor of effectiveness was the time of day the thrombolytic agent was administered; this variable was studied in 6-hour periods and 12-hour periods. Additional independent variables were patient age and sex, onset of chest pain, duration of pain from onset until administration of the thrombolytic agent, cardiovascular risk factors, and location of infarction. Data were extracted from patient records and ambulance pre-alert calls in the next 24 hours.

Results: Two hundred six patients were studied. The 2 independent variables that predicted the effectiveness of prehospital thrombolysis were administration of the thrombolytic agent at a time of day within the period of greatest cardiovascular risk (6 AM to 12 noon) in comparison with the other time frames (12 midnight to 6 AM, 12 noon to 6 PM and 6 PM to midnight) (odds ratio [OR], 2.46; 95% CI, 1.30-4.64; $P=.005$) and history of ischemic heart disease (OR, 5.30; 95% CI, 1.74-16.15; $P=.003$).

Conclusions: We found that circadian rhythm had a clinically significant effect on the effectiveness of prehospital thrombolysis in STEMI patients. The effect was present regardless of which thrombolytic agent was used. The greatest resistance to therapy was observed in the morning hours between 6 AM and 12 noon. The response was greater in the remaining time frames and greatest in the hours between noon and 6 PM. [*Emergencias* 2013;25:255-262]

Key words: Myocardial infarction. Thrombolysis. Circadian rhythm. Prehospital emergency health services.

3. Variabilidad circadiana de la efectividad de la técnica de reperfusión y del pronóstico del infarto de miocardio con elevación del ST tratado mediante angioplastia primaria.

AUTORES: **María Cristina Barneto Valero**¹, José Ramón Garmendia Leiza², Daniel Bautista Encarnación³, Juan Vicente Benéit Montesinos⁴, Antonio Fernández Ortiz^{5,6}, Aida Suárez Barrientos³, José Luis García Klepzig⁵, Cristina Fernández Pérez⁵, María Dolores Aguilar García⁷, Borja Ibáñez⁸.

¹SAMUR-PC, Madrid, España.

²Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España. GIR Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

³Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁴Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España.

⁷EAP Aguilar del Campo, Palencia, España.

⁸Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), IIS Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

REVISTA: Emergencias. Volumen 28, Número 5, Octubre 2016, páginas: 515-521

ISSN: 0025-7753

FACTOR DE IMPACTO (2012): 2.917

CATEGORIA: EMERGENCIAS

POSICION: 1er. Cuartil (Q1)

Resumen en español:

Objetivo. Estudiar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTPp) del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), así como su relación con la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Método. Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp en un hospital terciario universitario entre marzo 2003 y agosto 2009. La variable de estudio fue la hora de inicio de los síntomas del IAMCEST, agrupando en periodos de riesgo cronobiológico de 6 horas. La variable de resultado principal fue la efectividad de ACTPp. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Resultados. Se incluyeron 522 pacientes con una edad media de 62,3 (DE 13,6) años, de los cuales 404 (77,4%) fueron hombres. La franja horaria entre las 6-12 h fue la que presentó una mayor frecuencia de IAMCEST tratado con ACTPp (201 casos, 38,5%) ($p < 0,001$). Del total, 122 casos (23,4%) mostraron una ACTPp no efectiva. La franja horaria de 6-12 h fue un factor independiente de ACTPp no efectiva (OR 1,79; IC95% 1,09-2,94; $p = 0,012$). Además, se asoció con la extensión del infarto, aunque no con la presencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario.

Conclusiones. La hora de inicio de infarto de miocardio, en la franja de 6-12 h, es un predictor independiente de ACTPp no efectiva y de una mayor extensión del infarto, pero no de complicaciones intrahospitalarias.

ORIGINAL

Variabilidad circadiana de la efectividad de la técnica de reperfusión y del pronóstico del infarto de miocardio con elevación del ST tratado mediante angioplastia primaria

María Cristina Barneto Valero¹, José Ramón Garmendia Leiza², Daniel Bautista Encarnación³, Juan Vicente Benéit Montesinos⁴, Antonio Fernández Ortiz^{5,6}, Aida Suárez Barrientos³, José Luis García Klepzig⁵, Cristina Fernández Pérez⁵, María Dolores Aguilar García⁷, Borja Ibáñez⁸

Objetivo. Estudiar la presencia de un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTPp) del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), así como su relación con la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Método. Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp en un hospital terciario universitario entre marzo 2003 y agosto 2009. La variable de estudio fue la hora de inicio de los síntomas del IAMCEST, agrupando en periodos de riesgo cronobiológico de 6 horas. La variable de resultado principal fue la efectividad de ACTPp. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto y la presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Resultados. Se incluyeron 522 pacientes con una edad media de 62,3 (DE 13,6) años, de los cuales 404 (77,4%) fueron hombres. La franja horaria entre las 6-12 h fue la que presentó una mayor frecuencia de IAMCEST tratado con ACTPp (201 casos, 38,5%) ($p < 0,001$). Del total, 122 casos (23,4%) mostraron una ACTPp no efectiva. La franja horaria de 6-12 h fue un factor independiente de ACTPp no efectiva (OR 1,79; IC95% 1,09-2,94; $p = 0,012$). Además, se asoció con la extensión del infarto, aunque no con la presencia de complicaciones durante el ingreso hospitalario.

Conclusiones. La hora de inicio de infarto de miocardio, en la franja de 6-12 h, es un predictor independiente de ACTPp no efectiva y de una mayor extensión del infarto, pero no de complicaciones intrahospitalarias.

Palabras clave: Infarto de miocardio. Ritmo circadiano. Angioplastia primaria. Efectividad.

Circadian variation in the effectiveness of reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty and circadian associations with prognosis

Objectives. To explore circadian variation in the effectiveness of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) to treat ST-elevation myocardial infarction (STEMI) To explore the effects of circadian variation on infarct extension and in-hospital complications.

Methods. Observational retrospective cohort study including patients with PTCA-treated STEMI in a tertiary care university hospital between March 2003 and August 2009. The independent variable of interest was the time of onset of STEMI symptoms, grouped in 6-hour time frames. The main outcome variable was PTCA effectiveness. Secondary outcome variables were infarct extension and the presence of in-hospital complications.

Results. A total of 522 patients records were studied. The mean (SD) age was 62.3 (13.6) years and 404 (77.4%) were men. The largest proportion of PTCA-treated STEMI cases first experienced symptoms between 6 AM and 12 PM (201 cases, 38.5%) ($P < .001$). PTCA was ineffective in 122 (23.4%). The 6 AM to 12 PM time frame was an independent predictor of PTCA ineffectiveness (odds ratio, 1.79; 95% CI, 1.09–2.94; $P = .012$). Onset in this interval was also associated with infarct extension but not with in-hospital complications.

Conclusions. A time of onset of STEMI between 6 AM and 12 PM predicts the ineffectiveness of PTCA and greater infarct extension but not in-hospital complications.

Keywords: Myocardial infarction. Circadian rhythm. Primary angioplasty. Effectiveness.

Introducción

Numerosos estudios han mostrado la presencia de variabilidad circadiana a la hora de presentación del infarto agudo de miocardio (IAM)¹⁻¹². Entre las posibles causas, se

ha documentado la disfunción endotelial, que aparece en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria, y que actuaría como determinante del aumento de la actividad protrombótica y vasoconstrictora^{3,4}. Este mecanismo se produce en un con-

Filiación de los autores:

¹SAMUR-PC, Madrid, España.
²Complejo Asistencial Universitario de Palencia, Palencia, España. GIR Laboratorio de Procesado de Imagen, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
³Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
⁴Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España.
⁷EAP Aguilar del Campo, Palencia, España.
⁸Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), IIS Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Contribución de los autores: Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

María Cristina Barneto Valero
 SAMUR-PC
 Ronda de las Provincias, s/n
 28011 Madrid, España

Correo electrónico:
 crisbarneto@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 23-2-2016
 Aceptado: 14-7-2016
 Online: 9-9-2016

Editor responsable:

Francisco Javier Martín Sánchez,
 MD, PhD.

texto de sinergia con otros procesos circadianos endógenos, como la secreción neurohormonal y los mediadores metabólicos e inflamatorios, y también exógenos, como el ciclo vigilia-sueño, que contribuyen de forma determinante a una mayor incidencia y extensión del IAM¹⁻¹⁹.

En esta misma línea argumental, el presente estudio pretende analizar la importancia de la cronobiología, no solo en cuanto a incidencia y/o extensión del infarto de miocardio, sino que aborda la hipótesis sobre la variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento. La angioplastia primaria (ACTPp), definida como intervención coronaria percutánea urgente, en el contexto del infarto agudo con elevación del segmento ST (IAMCEST) sin tratamiento fibrinolítico previo, es considerada como la estrategia de reperfusión coronaria de elección, siempre que se realice sin demora excesiva (< 120 minutos desde el diagnóstico de IAMCEST), por personal experto y en un centro con programa de ACTPp con un volumen adecuado de procedimientos²⁰⁻²². Estudios previos han mostrado una mayor tromborresistencia a la terapia fibrinolítica entre las 6-12 horas de la mañana^{11,13,14}, pero existe escasa evidencia sobre la revascularización coronaria con ACTPp. Por tanto, el objetivo fue estudiar el efecto circadiano en la efectividad del tratamiento con ACTPp del IAMCEST, así como en su extensión y en presencia de complicaciones durante la hospitalización.

Método

Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp en un hospital terciario universitario entre marzo 2003 y agosto 2009. El estudio fue aprobado por el Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos (HCAC) y el Comité de Ética en Investigación de dicho centro. El área sanitaria del HCSC tiene una población de referencia de 363.532 habitantes y la disponibilidad de cardiología intervencionista 24 horas al día los 7 días de la semana. Se incluyeron pacientes diagnosticados de IAMCEST, según criterios de la American College of Cardiology Foundation y adoptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²², que fueron tratados mediante ACTPp, tras visualizar en la coronariografía una oclusión de la arteria epicárdica implicada con lesión total o subtotal. Se excluyeron todos aquellos casos en los que se descartó IAMCEST tras la realización de pruebas complementarias, los tratados con estrategias terapéuticas diferentes a la ACTPp, así como aquellos que tenían datos clínicos incompletos o no se disponía de acceso al archivo de imagen de la coronariografía. Se consideró ACTPp al tratamiento inicial de reperfusión coronaria, mediante balón y *stents* convencionales, realizado en las primeras 24 horas de los síntomas de pacientes con IAMCEST, bajo tratamiento farmacológico previo estandarizado [ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg más clopidogrel 600 mg y más heparina no fraccionada 100 mg/kg peso]²⁰⁻²².

La recogida de datos se realizó por 2 investigadores independientes, un residente de cardiología y un *urgenciólogo*, a partir de la historia clínica hospitalaria y de la repro-

ducción de la coronariografía. La variable clasificadora del estudio fue la hora del día de inicio de los síntomas de IAM registrada en la historia clínica hospitalaria, dividida en periodos de 6 horas (0-6 h, 6-12 h, 12-18 h, 18-24 h). La variable de resultado principal fue la efectividad de la ACTPp, definida según un flujo de reperfusión coronaria TIMI 3 y un índice de flujo coronario TIMI Frame Count corregido (TFCC) < 18 frame/segundo²³⁻²⁶. Las variables de resultado secundarias fueron la extensión del infarto estimada con las concentraciones pico de biomarcadores enzimáticos séricos [creatina quinasa (CK), creatina quinasa isoenzima MB (CK MB) y troponina I (TNI)] medidos cada 4 horas desde la admisión del paciente hasta su descenso y las complicaciones tras el infarto ocurridas durante la hospitalización [fallecimiento, fibrilación ventricular (FV), asistolia, y reinfarto mediante la constatación, tras las primeras 24 horas de evolución del infarto, de una nueva elevación enzimática asociada o no a dolor torácico y/o cambios electrocardiográficos], *shock* cardiogénico (cuadro clínico de presión arterial sistólica \leq 90 mmHg con signos de hipoperfusión tisular atribuibles al infarto), edema agudo de pulmón, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 50) y clasificación Killip-Kimball (Killip > 2). Se recogieron las variables independientes que podrían tener efecto en las variables resultado, como los datos demográficos (edad y sexo), los factores de riesgo cardiovascular [hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus (DM), cardiopatía isquémica previa], el tiempo de evolución de infarto desde el comienzo de los síntomas del infarto hasta la ACTPp agrupados en tiempos de evolución óptimos de indicación de ACTPp (120 minutos), la arteria coronaria responsable del infarto (descendente anterior, coronaria derecha, circunfleja), y los fármacos administrados en la fase aguda del infarto y/o durante la ACTPp (antiagregantes, anticoagulantes, inhibidores de los receptores plaquetarios IIb/IIIa, antiarrítmicos, nitratos, betabloqueantes adrenérgicos (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), estatinas y/o aminas vasoactivas).

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas, la media y desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartil (RIC) en función de si cumplían los principios de normalidad. Todas las comparaciones se realizaron mediante la prueba de ji cuadrado para las variables categóricas y el análisis de la varianza (ANOVA) para las variables continuas paramétricas o prueba de suma de rangos de Wilcoxon para no paramétricas. También se calculó la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% cruda y ajustada para las variables relacionadas con la efectividad de la ACTPp, la extensión del infarto y la presencia de complicaciones. Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de p era inferior a 0,05 o cuando el IC 95% de la OR no incluía el valor 1. Los paquetes estadísticos utilizados fueron el SPSS 19.0 y STATA 11.0.

Resultados

De los 600 pacientes con IAMCEST tratados con ACTPp, se incluyeron finalmente 522 casos. Se excluyeron

6 casos por descartarse el diagnóstico de IAMCEST y 72 por no disponer de la coronariografía. La edad media fue de 62,3 (DE 13,6) años, de los cuales 404 (77,4%) fueron hombres. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio. La franja horaria entre las 6-12 h es la que presentó una mayor frecuencia de IAMCEST tratado con ACTP (201 casos, 38,5%), siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto al resto de tramos horarios ($p < 0,001$). La Tabla 2 refleja la comparación de las características según las franjas de 6 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de HTA ($p = 0,030$), DM ($p = 0,020$) y el tiempo de evolución del infarto ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias, según el tipo de arteria coronaria implicada, el número de vasos afectados, ni los fármacos

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

	N = 522 n (%)
Demográficos	
Edad media (años) [media (DE)]	62,3 (13,6)
Sexo masculino	404 (77,4)
Antecedentes cardiovasculares	
Hipertensión arterial	247 (47,3)
Diabetes mellitus	116 (22,2)
Dislipemia	214 (41,0)
Fumador	268 (51,3)
Cardiopatía isquémica	11 (2,1)
Franja horaria de inicio de síntomas infarto	
0:01-6:00 h.	104 (19,9)
6:01-12:00 h.	201 (38,5)
12:01-18:00 h.	132 (25,3)
18:01-24:00 h.	85 (16,3)
Arteria coronaria principal afectada	
Descendente anterior	214 (40,9)
Coronaria derecha	241 (46,1)
Circunfleja	67 (12,8)
Número de arterias coronarias afectadas	
Ninguna arteria coronaria	27 (1,9)
1 arteria coronaria	298 (59,1)
2 arterias coronarias	126 (25,0)
3 arterias coronarias	71 (14,0)
Tratamiento con stent	
ACTPp efectiva (TIMI 3 y TFCc < 18)	400 (76,6)
Fármacos previos o durante la coronariografía	
Antiagregante	504 (96,5)
Anticoagulante	522 (100)
Inhibidor receptores plaquetarios IIb/IIIa	284 (54,4)
Nitroglicerina	259 (49,6)
Betabloqueantes	390 (74,7)
Aminas vasopresoras	22 (4,9)
Amiodarona	17 (3,2)
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto	
Fallecimientos	33 (6,3)
Reinfarto	6 (1,1)
Shock cardiogénico	35 (6,7)
Edema agudo de pulmón	26 (4,9)
Disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 50)	245 (47,2)
KILLIP < 2	356 (68,1)
Fibrilación ventricular	45 (8,6)
Asistolia	8 (1,5)
Biomarcadores enzimáticos [mediana (RIC)]	
CPK pico UI/L	1.832 (953-3.129)
CPK MB pico UI/L	138 (64-232)
Troponina I pico UI/L	61 (30-132)

*DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; ACTPp: angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; i TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TFCc: TIMI FRAME COUNT corregido; FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo; CPK: creatina quinasa.

utilizados durante o tras coronariografía, entre los distintos tramos horarios estudiados. En cuanto a la efectividad de la ACTPp, 122 casos (23,4%) tuvieron una ACTPp no efectiva. La hora del día de inicio de síntomas de infarto de miocardio se relacionó significativamente con la efectividad de la ACTPp ($p = 0,019$), siendo la franja horaria de riesgo cronobiológico de 6-12 h la que se mostró como un factor predictivo independiente de ACTPp no efectiva, respecto al resto de franjas horarias (OR 1,8; IC95% 1,1-2,9; $p = 0,012$) (Tabla 3). En lo que respecta al pronóstico del infarto de miocardio, la franja de 6-12 h se mostró como un factor independiente asociado con la mayor extensión del infarto de miocardio, aunque no con la presencia de complicaciones intrahospitalarias respecto al resto de franjas horarias (Tablas 2 y 4).

Discusión

Este estudio muestra, al igual que ocurría con la terapia trombolítica^{11,13,14}, un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de la ACTPp, siendo la hora de infarto de miocardio comprendida entre las 6-12 h la que se muestra como un factor predictor de ACTPp no efectiva respecto al resto de franjas horarias. Esta tromborresistencia matinal, entre las 6-12 h, podría explicarse por la presencia de mecanismos fisiopatológicos, como el aumento matinal de concentraciones plasmáticas de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), trombina, y factores de coagulación, agregación y adhesión plaquetaria, respecto al resto de horas del día^{1,2,4,10-12,14}. Estos fenómenos contribuyen a un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis matinal, asociándose una mayor incidencia de eventos tromboticos y un estado de tromborresistencia sobre las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria.

Respecto a las características clínico-epidemiológicas de nuestra población, el perfil demográfico fue muy similar al que describe la mayoría de estudios^{10,16,17,27,28}. Se documentó una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía previa y una mayor proporción de infarto anterior en este periodo respecto al resto de franjas horarias. Esto contrasta con otros estudios que han documentado mayor frecuencia en la franja horaria de 0-6 h, coincidiendo con una mayor extensión, complicaciones y mortalidad del infarto^{4-6,9,10,16,17,27}.

En el presente estudio nos encontramos con una cortapisa importante, ya que son escasos los estudios previos que hayan analizado el impacto de la cronobiología en la efectividad de la ACTPp. Por similitudes, aunque en un análisis secundario y con metodología diferente, Lairez *et al.*²⁹ comunicaron la influencia del ritmo circadiano biológico en los resultados de ACTPp, al comparar el riesgo de mortalidad en función de días laborales, fines de semanas y noches. Domínguez *et al.*¹⁹ comenzaron una línea de investigación sobre el impacto de la cronobiología y la melatonina en los pacientes con IAMCEST sometidos a ACTPp y documentaron que la melatonina actuaría como agente cardioprotector frente a la lesión isquémica y podría influir en la reperfusión, tamaño y remodelación del infarto.

En cuanto al impacto de la hora del día sobre el pro-

Tabla 2. Comparación de las características según franjas horarias

	Hora de inicio del síntoma				p
	0:01-6:00 h N = 104 n (%)	6:01-12:00 h N = 201 n (%)	12:01-18:00 h N = 132 n (%)	18:01-24:00 h N = 85 n (%)	
Demográficos					
Edad ≥ 70 años	29 (27,9)	79 (39,3)	52 (39,4)	21 (24,7)	0,121
Sexo masculino	86 (82,7)	153 (76,1)	98 (74,2)	67 (78,8)	0,263
Tiempo evolución infarto (min) [Mediana (RIC)]	240 (80-1.110)	210 (119-990)	180 (120-660)	210 (450-870)	<0,001
Antecedentes cardiovasculares					
Cardiopatía isquémica	2 (2,0)	4 (4,8)	1 (0,8)	4 (2,0)	0,252
Hipertensión arterial	43 (41,3)	115 (57,2)	57 (43,2)	32 (37,6)	0,030
Diabetes mellitus	20 (19,2)	54 (26,9)	28 (21,2)	14 (16,5)	0,020
Dislipemia	40 (38,5)	79 (39,3)	60 (45,5)	35 (41,2)	0,376
Fumador	53 (49,0)	96 (52,2)	69 (47,7)	50 (41,2)	0,204
Arteria coronaria principal afectada					
Descendente anterior	44 (42,3)	92 (46,0)	48 (36,6)	30 (35,3)	0,271
Coronaria derecha	47 (45,2)	90 (45,0)	65 (49,6)	39 (44,7)	0,754
Circunfleja	13 (12,5)	19 (9,5)	18 (13,7)	17 (20,0)	0,143
Nº de arterias coronarias afectadas					
1 arteria coronaria	63 (62,4)	108 (56,3)	80 (62,5)	47 (56,6)	0,403
2 arterias coronarias	21 (20,8)	54 (28,1)	28 (21,9)	23 (27,7)	0,349
3 arterias coronarias	17 (16,8)	26 (13,5)	16 (12,5)	12 (14,5)	0,168
Tratamiento con <i>stent</i>	11 (10,6)	18 (9,0)	14 (10,7)	10 (11,8)	0,761
ACTPp efectiva (TIMI 3 y TFCc < 18)	81 (77,9)	145 (72,1)	107 (81,1)	67 (78,8)	0,019
Tratamiento farmacológico					
Antiagregante	102 (98,1)	194 (96,5)	125 (94,7)	83 (97,6)	0,298
Anticoagulante	104 (100,0)	201 (100,0)	132 (100,0)	85 (100,0)	0,460
Inhibidor receptor plaquetario IIb/IIIa	55 (52,9)	108 (53,7)	68 (51,5)	53 (62,4)	0,263
Nitroglicerina	48 (46,2)	92 (45,8)	79 (59,8)	40 (47,1)	0,512
Betabloqueantes	80 (76,9)	152 (75,6)	94 (71,2)	64 (75,3)	0,747
Aminas vasopresoras	4 (4,5)	8 (4,7)	5 (4,3)	5 (7,2)	0,125
Amiodarona	4 (3,8)	7 (3,5)	4 (3,0)	2 (2,4)	0,937
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto					
Fallecimientos	8 (7,7)	12 (6,0)	6 (4,5)	7 (8,2)	0,741
Reinfarto	1 (1,0)	3 (1,5)	2 (1,5)	0 (0,0)	0,655
<i>Shock</i> cardiogénico	8 (7,7)	15 (7,5)	4 (3,0)	8 (9,4)	0,176
Edema agudo de pulmón	7 (6,7)	8 (4,0)	5 (3,8)	6 (7,1)	0,497
Disfunción ventrículo izquierdo (FEVI ≤ 50)	57 (54,8)	104 (53,5)	47 (35,9)	37 (43,5)	0,121
KILLIP < 2	71 (69,6)	130 (65,7)	94 (71,8)	61 (72,6)	0,651
Fibrilación ventricular	8 (7,7)	22 (10,9)	9 (6,8)	6 (7,1)	0,712
Asistolia	1 (1,0)	5 (2,5)	1 (0,8)	1 (1,2)	0,441
Biomarcadores [mediana (RIC)]					
CPK pico UI/L	1.791 (1.336-3.959)	1.950 (637-4.470)	1.725 (2.504-3.430)	1.832 (204-4.800)	0,010
CPK MB pico UI/L	120 (140-487)	161 (39-668)	143 (214-118)	123 (268-196)	0,028
Troponina I pico UI/L	52,4 (86-247)	70,9 (11-219)	60,4 (72-148)	55,5 (8-490)	0,010

TDEH: tiempo de estancia hospitalaria; NYHA: New York Heart Association; FGe: filtrado glomerular; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; UCE: unidad de corta estancia; CPK: creatina quinasa; RIC: rango intercuartil. Otros factores precipitantes distintos a infección, fibrilación auricular rápida, anemia, crisis hipertensiva, falta de cumplimiento al tratamiento o SCASEST.

nóstico del infarto en lo que respecta a la extensión y las complicaciones posteriores, existen actualmente dos líneas de investigación divergentes. Una de ellas, que parece la más válida por el tamaño de la población de estudio y la consistencia de los hallazgos, muestra un mayor tamaño de infarto (estimado únicamente por CPK pico), peores resultados clínicos (insuficiencia cardíaca y revascularización fallida) y mayor mortalidad en el periodo de transición sueño-vigilia (0-6 h) respecto al resto de franjas horarias^{4,6,9,16,17}. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que la franja horaria de 6-12 h es la que se muestra como predictor independiente de mayor extensión de infarto, estimada por CPK pico, CPKmb y troponina I. Estos resultados son coincidentes con otros estudios que muestran una mayor incidencia y tamaño del infarto en la franja horaria de 6-12 h^{2,3,10-12}. Es necesario reseñar que nuestro estudio fue realizado en el mismo centro sanitario que el de Suárez *et al.*¹⁰, y aunque

con metodologías diferentes, la conclusión de mayor extensión de infarto en la franja horaria de 6-12 h es coincidente. Estas discrepancias de resultados en las franjas horarias podrían explicarse por la prevalencia de pacientes con DM, HTA, tabaquismo y cardiopatía previa e infarto de localización anterior en la franja horaria de 6-12 h que encontramos en nuestra serie de casos, a diferencia de los observados por Seneviratna *et al.*⁹, Fournier *et al.*^{5,16} y Mahmoud *et al.*¹⁷ que describen mayor prevalencia de dichos factores en la franja horaria de 0-6 h. Se puede inferir que estas divergencias no dependa tanto de la franja horaria de comienzo de infarto, sino de otros factores "constitucionales y no temporales", como factores de riesgo cardiovascular modificables, arteria coronaria implicada (arteria descendente anterior) y función ventricular tras el infarto (insuficiencia cardíaca y/o edema agudo de pulmón), cuya distribución e impacto en las diferentes franjas horarias podría ser determinante

Tabla 3. Medidas de efecto crudas y ajustadas respecto a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTPp) no efectiva

Variable	Angioplastia primaria % (efectiva/total)	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada
Demográficos			
Edad ≥ 70 años	71,2 (129/181)	1,56 (1,03-2,36)	1,06 (0,63-1,78)
Sexo masculino	77,2 (312/404)	1,15 (0,71-1,85)	1,06 (0,59-1,96)
Antecedentes cardiovasculares			
Cardiopatía isquémica	68,2 (56/82)	1,36 (0,15-3,43)	2,08 (0,26-16,68)
Hipertensión arterial	73,6 (182/247)	1,36 (0,91-2,05)	1,07 (0,57-1,53)
Diabetes mellitus	68,9 (80/116)	1,67 (1,05-2,65)	1,83 (1,07-3,11)
Dislipemia	76,1 (163/214)	1,04 (0,69-1,57)	1,03 (0,60-1,59)
Fumador	77,9 (209/268)	1,16 (0,77-1,75)	1,19 (0,68-2,09)
Franja horaria de inicio de infarto (6 h)			
0:01-6:00 h	22,1 (28/121)	1,09 (0,65-1,82)	1,17 (0,59-2,31)
6:01-12:00 h	27,9 (51/184)	2,34 (1,06-1,95)	1,79 (1,09-2,94)
12:01-18:00 h	18,9 (25/132)	1,41 (0,86-2,31)	1,07 (0,55-2,08)
18:01-24:00 h	21,2 (18/85)	1,16 (0,66-2,04)	1,31 (0,36-1,59)
Franja horaria de inicio de infarto (12 h)			
0:01-12:00 h	74,1 (226/305)	2,01 (1,02-2,38)	1,23 (0,62-2,40)
Tiempo evolución infarto (dolor torácico-angioplastia)			
30-120 min	13,9 (11/79)	1,96 (0,99-3,86)	1,03 (0,20-5,20)
121-360 min	25 (111/443)	1,14 (1,02-1,47)	2,64 (1,26-5,54)
Arteria coronaria principal afectada			
Descendente anterior	82,6 (176/213)	1,56 (1,03- 2,36)	1,87 (1,06-3,28)
Coronaria derecha	79,1 (190/240)	1,31 (0,50-1,14)	1,27 (0,89-2,28)
Circunfleja	79,1 (32/67)	4,60 (2,69-7,84)	5,69 (3,08-10,51)

Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para la ACTPp no efectiva de cada una de las variables estudiadas, tanto en un análisis univariable (cruda) como multivariable (ajustada) por edad ≥ 70 años, antecedentes personales de diabetes mellitus e hipertensión arterial, tiempo de evolución del infarto > 120 minutos, arteria descendente anterior (DA) implicada en el infarto, arteria circunfleja (Cx) implicada en el infarto. ACTPp: Angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria; TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction; TFCC: TIMI FRAME COUNT corregido.

en la extensión del infarto. Todo esto determina nuevas líneas de investigación a explorar^{4-6,9,16,17,27,28}. En cuanto a las complicaciones tras el infarto durante la hospitalización, la hora de inicio del infarto no fue una variable predictiva de aumento de complicaciones en nuestro estudio, lo cual difiere de numerosos trabajos previos^{5-10,16-18,27,29,30}. Esta discrepancia podría atribuirse a las diferencias en cuanto a diseño metodológico.

En nuestro estudio encontramos una serie de limitaciones que han restringido la comparación de resultados con estudios similares precedentes. En primer lugar, son escasos los trabajos científicos publicados hasta el momento que estudien el impacto de la cronobiología en la efectividad de la ACTPp, analizando las franjas horarias de riesgo

cronobiológico. En segundo lugar, la variable resultado en nuestro estudio, ACTPp efectiva, ha sido definida según criterios cualitativos (flujo TIMI 3) y cuantitativos de flujo epicárdico (TFCC), siendo más objetiva, precisa y reproducible que el análisis únicamente cualitativo llevado a cabo en estudios previos^{6,17,19,26-28}. En lo que respecta al diseño del propio estudio, la variable inicio de los síntomas del infarto es una variable referida por el propio paciente y/o familiares acompañantes, y por tanto sujeta en todo caso a una carga subjetiva importante. Además, los datos sobre la farmacoterapia, se registraron como grupo farmacológico y de forma cualitativa, no pudiendo determinarse la influencia de distintos fármacos del mismo grupo ni de las dosis terapéuticas. La variabilidad circadiana observada,

Tabla 4. Pronóstico del infarto de miocardio (complicaciones y extensión postinfarto) según franjas de riesgo cronobiológico de 6 horas

Variable de resultado	0:01-6:00 h		6:01-12:00 h		12:01-18:00 h		18:01-24:00 h	
	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada	OR (IC 95%) cruda	OR (IC 95%) ajustada
Complicaciones intrahospitalarias tras el infarto								
Fallecimientos	1,3 (0,57-2,99)	1,9 (0,72-5,42)	1,1 (0,53-2,29)	1,0 (0,48-2,44)	1,5 (0,63-3,87)	2,3 (0,90-10,42)	1,4 (0,59-3,38)	2,1 (0,81-5,63)
Reinfarto	1,2 (0,14-10,79)	1,1 (0,13-10,23)	1,6 (0,32-8,03)	1,6 (0,31-8,34)	1,4 (0,26-8,20)	2,3 (0,98-10,48)	1,0 (0,94-1,02)	1,2 (0,24-7,72)
Shock	1,2 (0,53-2,74)	1,0 (0,39-3,02)	1,2 (0,60-2,42)	1,2 (0,68-2,67)	2,7 (0,95-7,98)	1,6 (0,29-9,17)	1,5 (0,69-3,60)	1,9 (0,81-4,70)
Edema agudo de pulmón	1,5 (0,62-3,70)	1,9 (0,71-5,26)	1,4 (0,61-3,30)	1,6 (0,65-3,94)	1,4 (0,53-3,91)	1,4 (0,52-4,20)	1,5 (0,61-4,08)	1,6 (0,61-4,39)
FEVI ≤ 50	1,4 (0,94-2,24)	1,4 (0,87-2,34)	2,1 (0,86-2,99)	1,2 (0,86-1,92)	1,8 (0,98-2,81)	1,7 (0,71-1,90)	1,1 (0,75-1,91)	1,0 (0,65-1,90)
KILLIP > 2	1,0 (0,64-1,64)	1,0 (0,56-1,59)	1,2 (0,88-1,90)	1,2 (0,51-1,26)	1,1 (0,76-1,83)	1,2 (0,77-1,95)	1,2 (0,76-2,05)	1,1 (0,64-1,91)
Fibrilación ventricular	1,1 (0,52-2,54)	1,2 (0,53-2,93)	1,5 (0,83-2,94)	1,7 (0,94-3,35)	1,3 (0,65-2,96)	1,5 (0,69-3,32)	1,2 (0,52-3,15)	1,2 (0,52-3,22)
Asistolia	1,7 (0,21-14,41)	1,4 (0,17-11,99)	2,7 (0,63-11,44)	2,5 (0,59-11,20)	2,3 (0,29-19,64)	2,5 (0,30-21,43)	1,3 (0,16-11,2)	1,4 (0,16-11,87)
Biomarcadores enzimáticos								
CPK pico	1,1 (0,73-1,65)	1,3 (0,83-2,13)	1,3 (1,13-1,96)	1,4 (1,10-2,23)	1,1 (0,78-1,72)	1,0 (0,68-1,57)	1,2 (0,66-1,88)	1,3 (0,80-2,11)
CPK Mb pico	1,4 (0,87-2,55)	1,7 (0,98-3,17)	1,3 (1,09-2,16)	1,2 (1,02-2,35)	1,0 (0,65-1,68)	1,2 (0,76-2,05)	1,2 (0,66-1,16)	1,4 (0,76-2,59)
Troponina I pico	1,4 (0,91-2,19)	1,3 (1,02-2,61)	1,5 (1,05-2,24)	1,5 (1,07-2,30)	1,0 (0,68-1,52)	1,1 (0,74-1,72)	1,4 (0,87-2,25)	1,4 (0,91-2,42)

Odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para las complicaciones y extensión postinfarto, según franjas de riesgo cronobiológico de hora de inicio de infarto, tanto crudas (univariable) como ajustadas (multivariable) por edad ≥ 70 años, sexo, antecedentes personales de diabetes mellitus e hipertensión arterial tiempo de evolución del infarto > 120 minutos, arteria descendente anterior (DA) implicada en el infarto. FE-VI: fracción eyección ventrículo izquierdo; Killip: clasificación Killip-Kimball; CK: creatina quinasa; CK MB: creatina quinasa isoenzima MB.

tanto en la incidencia de infarto de miocardio como en la efectividad de la ACTPp, con resultados más desfavorables en la franja horaria de 6-12 h, muestra la influencia de la cronobiología en el desarrollo de la cardiopatía isquémica aguda. La hora del día de infarto de miocardio es una variable determinante en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización miocárdica (angioplastia primaria vs. trombolisis) y pronóstico del infarto, tamaño del infarto y función ventricular, con implicaciones pronósticas determinantes en la calidad de vida del paciente. Este conocimiento inducirá el establecimiento de futuras líneas de investigación en las que se deberán tener en cuenta los fenómenos circadianos y su influencia en todos los niveles de la organización biológica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los autores declaran la no existencia de financiación externa del presente artículo.

Responsabilidades éticas

El Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid aprobó la realización del estudio.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Bibliografía

- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura FJ, Casaseca de la Higuera JP, Andres de Llano JM, Corral TE. Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Med Clin. (Barc)* 2012;139:515-21.
- Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol*. 2015;6:71.
- Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int J Cardiol*. 2014;174:417-9.
- Durgan DJ, Puliniikunnill T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, et al. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ Res*. 2010;106:546-50.
- Fournier S, Taffe P, Radovanovic D, Von EE, Morawiec B, Stauffer JC, et al. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day—a large multicenter study. *PLoS One*. 2015;10:e0119157.
- Fournier S, Muller O. Circadian aspects of myocardial infarction among young STEMI patients. *Eur J Intern Med*. 2016;27:e5-e6.
- Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin Med Res*. 2013;11:66-72.
- Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, López CA, Fernández JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int*. 2007;24:129-41.
- Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh TH, et al. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. *PLoS. One*. 2015;10:e0128526.
- Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nuñez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart*. 2011;97:970-6.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the morning excess in cardiovascular events? *Chest*. 2007;132:1337-47.
- Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol*. 2015;6:77.
- Barneto Valero MC, Garmendia Leiza J, Andrés de Llano JM, Corral TE, García de Buen JM, Blas de Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias*. 2013;25:52-62.
- Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafary J, Yosefy C, et al. Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction—isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology*. 2004;55:257-63.
- Cubeddu RJ, Palacios IF, Blankenship JC, Horvath SA, Xu K, Kovacic JC, et al. Outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention during on- versus off-hours (a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial substudy). *Am J Cardiol*. 2013;111:946-54.
- Fournier S, Eekhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, et al. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012;163:208-13.
- Mahmoud KD, Nijsten MW, Wieringa WG, Ottervanger JP, Holmes DR, Jr., Hillege HL, et al. Independent association between symptom onset time and infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Chronobiol Int*. 2015;32:468-77.
- Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med Clin. (Barc)* 2004;123:641-6.
- Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez P. Outcome of primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. Results of a single-center in Spain. *Int J Cardiol*. 2007;119:227-9.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu BK, et al. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol*. 2011;40:139-46.
- Pérez de PA, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón JC, Gibson CM. Angiografía conoraria: más allá de la anatomía coronaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:596-608.
- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-88.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:1909-13.
- Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:666-71.
- Ammirati E, Cristell N, Cianflone D, Vermi AC, Marenzi G, De MM, et al. Questing for circadian dependence in ST-segment-elevation acute myocardial infarction: a multicentric and multiethnic study. *Circ Res*. 2013;112:e110-e114.
- Graham MM, Ghali WA, Southern DA, Traboulsi M, Knudtson ML. Outcomes of after-hours versus regular working hours primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:60-7.
- Lairez O, Roncalli J, Carrie D, Elbaz M, Galinier M, Tauzin S, et al. Relationship between time of day, day of the week and in-hospital mortality in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:811-20.
- Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, Yu Q, Misumi I, Sakamoto T, et al. Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br Heart J*. 1994;71:156-61.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En la última década son numerosos los estudios que muestran el papel crucial que desempeñan los ritmos biológicos en la fisiopatología cardiovascular^{21,26,27,84,87,114,226,230}.

La cronopatología cardiovascular describe numerosas funciones que oscilan durante el periodo de 24 h, influenciados por el reloj circadiano central (SCN), orquestando múltiples componentes del tejido cardiovascular y hemostático (cardiomiocitos, musculatura lisa vascular, endotelio vascular..), que actúan como relojes periféricos, en sinergia con otros fenómenos endógenos circadianos (secreción neurohormonal, mediadores metabólicos e inflamatorios^{18,29,113,185,232-239,241,245,302} y exógenos (ciclo sueño-vigilia, bipedestación, inicio de la actividad..-^{13,19,208,226,261,262}.

Sin embargo, estudios experimentales más recientes^{29,113,263}, realizados fundamentalmente en ratas y ratones, han mostrado propiedades intrínsecas de los cardiomiocitos^{1,29}, endotelio vascular^{29,33-35} evidenciando una persistencia circadiana de las funciones del metabolismo cardiovascular, incluso en ausencia de estímulos neurohormonales^{18,29,113,240,267,277,284,288}.

El corazón es un órgano genéticamente diferente durante el día vs noche^{18,113}. Estas variaciones en el metabolismo cardiaco entre los periodos de luz (día) y oscuridad (noche), permite que el corazón pueda modificar sus diferentes sustratos energéticos (principalmente glucosa y ácidos grasos), dependiendo de la disponibilidad a lo largo de periodos de 24 horas^{18,29,113}.

Estudios en animales^{40,43} sugieren que un patrón circadiano de tolerancia isquémica es plausible, observando cómo infartos inducidos en ratones durante diferentes momentos del ciclo de 24 horas pueden variar en tamaño hasta en 3,5 veces.

En los seres humanos, los genes de relojes periféricos en los cardiomiocitos pueden controlar las variaciones diurnas de la actividad metabólica y conferir una mayor protección cardiovascular en determinados momentos del día, lo que lleva a una variabilidad circadiana en la tolerancia isquémica^{29,40,113}.

Se han demostrado variaciones circadianas en la función del endotelio intacto⁵⁴, como son la regulación de la hemostasia primaria, la coagulación de la sangre y fibrinólisis, además del control local del tono vasomotor, que median un mecanismo cardioprotector de superficie vascular no trombogénica, y contrarresta los potenciales efectos adversos derivados de los cambios hematológicos, tanto protrombóticos como fibrinolíticos^{54,64,209}.

Por tanto, la integridad de la función endotelial es uno de los mecanismos homeostáticos más importantes que influyen en el riesgo cardiovascular⁵⁵, asociando la disfunción endotelial, que aparece fundamentalmente en las primeras horas de la mañana y en las fases tempranas de la enfermedad coronaria^{53,54,64,205}, con una disfunción vasomotora que conlleva un aumento de la actividad protombótica y vasoconstrictora^{62,68-70,230,234}.

Los ritmos biológicos, que observamos en múltiples sistemas de la fisiología cardiovascular y que nos permiten la adaptación al periodo medioambiental dominante, - día/noche, luz/oscuridad.-, reproducen patrones circadianos endógenos, siendo, el comienzo de la actividad, -despertarse y los cambios ortostáticos a bipedestación-, los principales responsables de este incremento matutino de la actividad del SNC, produciendo un aumento matinal de funciones fisiológicas como niveles séricos de catecolaminas y cortisol^{13,19,21,27,82,226,261,262}, FC²⁶⁰, PA^{246,256-260}, resistencias vasculares^{236,238,239,249}, contractibilidad cardíaca²⁵³⁻²⁵⁵, aumento del tono vasomotor coronario^{185,236,253-255}, agregación y adhesión plaquetaria²⁴⁴, viscosidad de la sangre^{248,252,288}, hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis plasmática^{109,113,248,252,288}, con niveles más bajos durante el resto del día.

Estas fluctuaciones fisiológicas circadianas, interactuando sobre la placa de ateroma vulnerable, podría contribuir a explicar el incremento de riesgo de padecer eventos cardiovasculares graves en las primeras horas de la mañana, con máxima incidencia en la franja horaria de 6-12 horas^{17,20-22,25,41,90,91,223,226}, como describen numerosos estudios, algunos de los cuales incluso cuantifican hasta en 2-3 veces mayor en las primeras 3 horas tras el despertar^{13,18,19,26,157,226,261,262}.

En los últimos años, la investigación en cronopatología cardiovascular ha evidenciado periodos de cronorriesgo, que reproducen un patrón circadiano de diversos eventos cardiovasculares a lo largo del día, tales como arritmias cardíacas^{36,87}, aterosclerosis^{51,53}, infarto de miocardio^{17,20-22,25,41,90,91,223,226} muerte súbita^{87-90,226,227}, insuficiencia cardíaca tras infarto⁴⁰, atribuyendo al periodo inmediatamente posterior al despertar un estado de mayor

vulnerabilidad cardíaca^{18,19,26,27,87,226,288}, respecto al resto de franjas horarias, descrita por primera vez por Muller et al²⁵ en 1985, sobre la isquemia miocárdica e infarto de miocardio^{13,19,226,261,262}.

Un desajuste entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico, mediada por una respuesta vasoconstrictora paradójica del endotelio aterosclerótico^{13,19,226,261,262} y coincidente con una mayor agregabilidad plaquetaria, hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis y niveles pico de PAI-1 más altos en la mañana, contribuye de forma determinante a que ocurra una oclusión trombotica vascular e infarto agudo de miocardio en las primeras horas de la mañana (6-12 horas)^{17,20-22,25,41,90,91,223,226}.

La existencia de variabilidad temporal en los episodios de infarto de miocardio es un hecho referido en numerosos estudios científicos publicados en los últimos años^{17,20-22,25,41,89,91,223,226} casi todos ellos circunscritos a servicios sanitarios hospitalarios (servicios de urgencias y cuidados críticos), por lo que en la presente investigación nos planteamos la hipótesis de que esa variabilidad circadiana en los episodios de IAM pudieran ser extrapolables a un SEM prehospitalario, al existir escasos estudios^{28,36} previos, de similar metodología, en este ámbito de atención sanitaria.

Los resultados de la secuencia de 3 estudios científicos que componen esta investigación, sobre el impacto de la cronobiología en el IAM y estrategias terapéuticas de revascularización coronaria, coinciden con numerosos estudios publicados en los últimos años, mostrando ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IAMCEST, con una curva de aspecto bimodal, con un pico matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud^{15,17,19,23-26,28,81,84}.

Barneto et al.²⁸ mostró un pico máximo de incidencia –acrofase– a las 10.39 y un valle –batifase– a las 4.28 en un SEM (Servicio de Emergencias Médicas) prehospitalario.

Numerosas investigaciones^{292,294-296} han intentado identificar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que pudieran modificar esa predisposición circadiana de que ocurra mayor número de eventos cardiovasculares en las primeras horas del día.

En nuestra serie de casos, los subgrupos resultantes de la categorización por FRCV no modificables, *edad* (< 70 o ≥70 años) y *sexo*, muestran también ritmo circadiano, con una

curva bimodal ajustada superponible a la global de infartos, sin encontrarse diferencias significativas entre varones/mujeres y jóvenes/ancianos.

Estos resultados podrían justificarse, en nuestro estudio, por la especial idiosincrasia de la población de estudio, predominantemente varones jóvenes (< 70 años el 70,5% y varones el 84,3%) y activos que sufren un IAM y son atendidos por un SEM prehospitalario, en momentos de mayor actividad (laboral, deportiva, labores domésticas..), y que además coinciden con la mayoría de estudios^{15,17,23-26,28,81,84}, que muestran ritmo circadiano, con un patrón bimodal, y pico matinal predominante, en cuanto a las variables demográficas edad y sexo.

Estos resultados son parcialmente coincidentes a los que describe Kawakami et al³⁶, en un medio de transporte de emergencia en ambulancia (División Médica de Emergencia de la Oficina de Yokohama), similar al nuestro, donde observaron ritmo circadiano con un patrón bimodal, matinal y nocturno, ambos de igual amplitud en los pacientes más jóvenes y con un pico predominante matinal en los pacientes > 65 años y Hjalmarson et al²⁷⁰ encontrando una distribución también bimodal, aunque con 2 picos casi iguales.

En cuanto a los subgrupos resultantes de la categorización por FRCV modificables (CI previa, HTA, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo), en nuestra serie de casos, observamos la existencia de ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas de IM, con un trazado similar de patrón bimodal, con doble pico de incidencia, uno matinal predominante y otro vespertino de menor amplitud en la cardiopatía isquémica previa, HTA, diabetes y dislipemia, no encontrándose diferencias significativas según la presencia o no de este factor de riesgo cardiovascular.

Los resultados obtenidos, en pacientes con CI previa son coincidentes al de autores como López Messa et al.²⁴ y Hansen et al.⁸³ que encuentran ritmo circadiano en los pacientes con reinfartos, con un patrón similar al de nuestra serie, mostrando doble pico de incidencia, matinal y vespertino.

Hjalmarson et al.²⁷⁰ no pudieron demostrar que hubiera ritmo circadiano en los pacientes con un IM previo, los cuales presentaban un ciclo diario distinto en función de que el IAM fuera con o sin onda Q. En otros estudios²⁴, los pacientes que han sufrido específicamente

un IAM previo muestran aumentos significativos en el número y la duración global de los episodios de isquemia durante las horas de la tarde (18.00 a 24.00 h).

En cuanto a la diabetes mellitus, nuestros resultados muestran ritmo circadiano con un patrón bimodal, aunque con un pico de incidencia matinal de menor amplitud y más tardío que en el grupo de no diabéticos, y otro vespertino de menor amplitud, que podría estar justificado por la desregulación autonómica del sistema nervioso vegetativo (SNV) en los pacientes diabéticos y mayor sensibilidad de los receptores adrenérgicos con un aumento de la trombogenicidad vascular durante el día, entre otros, que podría causar la pérdida de patrón estándar circadiano.

Otros autores también muestran resultados muy heterogéneos respecto a la diabetes mellitus: Behar et al¹³ y Zarich et al²⁴¹ muestran que los síntomas del IM en pacientes diabéticos presentan un ritmo circadiano con un único pico de incidencia matinal. En el estudio de Zarich et al²⁴¹ no observan ritmo circadiano en los pacientes diabéticos con una moderada-grave disfunción del sistema nervioso autónomo. Hjalmarson et al.²⁴¹ hallan un patrón circadiano bimodal, matinal y vespertino de similar intensidad. El grupo investigador del estudio ISIS-2²⁹⁶ mostró que el grupo de pacientes diabéticos presentaba un patrón circadiano distinto del de los no diabéticos, sin que se demostrara un ritmo significativo.

En nuestra investigación, el factor de riesgo tabaquismo es el único factor de riesgo cardiovascular que modifica el patrón circadiano bimodal estándar de infarto globales, con diferencias significativas entre fumadores y no fumadores.

La curva ajustada para los pacientes fumadores muestra un patrón circadiano, con un pico de incidencia vespertino algo más prominente que el matinal, con una acrofase a las 17.44. Los pacientes no fumadores muestran una curva estándar con un patrón de incidencia bimodal, superponible al patrón de infartos globales.

Diversas investigaciones^{9,29,290,292} sugieren que el tabaquismo podría aumentar la agregabilidad plaquetaria. Es clara la relación entre fumar un cigarrillo y la activación de los mecanismos simpáticos del SNV. La influencia mantenida del tabaco durante el día podría favorecer la aparición de una distribución de incidencia en meseta o prominencia vespertina más marcada.

Otros autores también describen variaciones del patrón circadiano de distribución del IAM estándar cuando el paciente es fumador: así López Messa et al.²⁴, Hansen et al.⁸³ y Hjalmarson et al.²⁴¹ muestran un patrón circadiano con una amplitud disminuida y un doble pico diurno, con un primer pico matinal y otro menos prominente hacia las 16.00 h, presente únicamente en los pacientes fumadores. Por otro lado, el trabajo de Kinjo et al.⁸⁴ muestra un único pico nocturno en varones jóvenes fumadores, dato que en nuestra serie no hemos encontrado.

Tras hacerse evidente en las últimas décadas una marcada actividad circadiana de algunos de los componentes hemostáticos y actividad fibrinolítica en el plasma^{6,7,9,39,95,103,109,146,229,244,247,248,250,275,277,280-284}, han sido múltiples los estudios^{39,86,91,93-112,285} que en los últimos años han investigado el impacto de la cronobiología en la efectividad de una de las primeras estrategias de revascularización coronaria tras IAMCEST como es la terapia trombolítica farmacológica.

Numerosos estudios han reportado variaciones circadianas clínicamente significativas en la efectividad del tratamiento trombolítico administrado a pacientes con IAMCEST^{39,86,91,93-112,285}, compatibles con las variaciones circadianas en los niveles de tPA y el PAI-1, que sugiere una tromborresistencia al tratamiento trombolítico en las primeras horas de la mañana, cuando los niveles de PAI-1 están en su pico más alto y una mayor efectividad en las tasas de reperfusión coronaria cuando se administra entre el mediodía y la medianoche respecto a la administración entre la medianoche y el mediodía^{39,86,91,93-112,285}.

Por tanto, en el segundo estudio¹⁰⁶ de la secuencia que compone esta investigación nos planteamos si los resultados obtenidos por numerosos estudios, en cuanto a la existencia de variabilidad circadiana en la efectividad de la terapia trombolítica tras IAMCEST, realizados todos ellos en medios hospitalarios, eran extrapolables a la trombolisis prehospitalaria en un SEM, con su especial idiosincrasia, en cuanto a características de la población de estudio, ya que eran escasos los estudios precedentes similares en este medio sanitario.

En nuestra serie de casos, tanto el perfil demográfico (edad y sexo) de los pacientes que tras un IAMCEST reciben terapia trombolítica prehospitalaria –hombres de mediana edad^{20,24,31,32,38,42,83,84,268}, como la localización inferior del infarto^{103,107,231}, como la más frecuente, así como la distribución de los FRCV^{20,24,31,32,38,42,102,270} más frecuentes –tabaquismo e HTA-, es similar a la de la mayoría de referencias bibliográficas consultadas^{102,103,107,108,285} a pesar de realizarse en centros sanitarios hospitalarios (servicios de urgencias y cuidados).

En nuestro segundo estudio observamos cómo la hora del día a la que se administra la terapia trombolítica prehospitalaria, tanto en franjas horarias de riesgo cronorriesgo de 6 horas, como de 12 horas, se relaciona de forma independiente con la efectividad de la misma, siendo la franja horaria de 6-12 horas, la que muestra un menor ratio de efectividad de la terapia trombolítica, comparada con el resto de franjas horarias y un riesgo incrementado de 3,7 veces más de trombolisis no efectiva, cuando se la compara con la franja horaria de 12-18 horas, resultados coincidente con la mayoría de estudios similares publicados, aunque en medios hospitalarios^{29,39,91,93-112,285}.

Metodológicamente, este estudio difiere de otros precedentes similares, no sólo por el medio de asistencia prehospitalario en que fue realizado, sino también porque la variable resultado, trombolisis no efectiva, no se estableció en base a criterios angiográficos de flujo epicárdico -flujo TIMI 3-, como realiza la mayoría de estudios^{29,94-98,101-103,107-109,111,270,285}, sino en base a criterios clínicos –cese del dolor torácico y normalización del descenso del segmento ST, al menos un 50%, evaluado por cardiólogo de guardia-, similar al estudio realizado por Reisin et al³⁹.

Además el tipo de agente trombolítico empleado para la trombolisis prehospitalaria –tecnoplasa (por ser más tromboespecífico y resistencia 80 veces superior a PAI-1), en nuestro estudio, difiere al administrado en la mayoría de estudios precedentes (estreptoquinada y uroquinasa)^{39,86,91,93-112,285}.

Es destacable, además, que la mayoría de referencias bibliográficas previas consultadas, segmenta las horas del día en meridianos, desde la medianoche al mediodía (00:00-12:00h a.m) y desde el mediodía hasta la medianoche (12:00-00:00 p.m) para evaluar la efectividad de la terapia trombolítica^{39,86,91,93-112,285}, y sin embargo, en nuestro estudio, segmentamos la hora del día en franjas horarias de cronorriesgo de 6 horas (0-6, 6-12, 12-18, 18-24 h), para poder equiparar el periodo de cronorriesgo de 6-12h, de mayor incidencia de infarto, con la posibilidad que esta misma franja horaria coincida y se correlacione con la hipótesis de una menor efectividad de la terapia trombolítica, como finalmente pudimos confirmar.

Estos resultados quedan ampliamente justificados por los fenómenos circadianos fisiopatológicos como el aumento matinal de los niveles plasmáticos de PAI-1^{86,93,94,96-98,104,109,111}, que incrementan en más del doble los tiempos de lisis de los coágulos de la

sangre^{8,9}, aumento de agregación y adhesión plaquetaria y viscosidad de la sangre^{39,95,99,100,103,109,244,248,250,283,284}, así como altas concentraciones de marcadores de generación de trombina y factores de coagulación^{95,109,111,283}, respecto al resto de horas del día. Todo esto parece contribuir a un estado de hipercoagulabilidad relativa de la sangre por la mañana, que favorece la formación de trombos y asocia una mayor incidencia de eventos tromboticos y tromborresistencia a la terapia trombolítica^{39,86,91,93-112,285}.

Además en este segundo estudio observamos resultados previamente mencionados por otros estudios^{39,93,95,97,98,102,103,107-109,283,285,291} en cuanto a los FRCV, como es la relación significativa entre padecer CI previa y la efectividad de la trombolisis, en contexto de IAMCEST, incrementando hasta en 5 veces más el riesgo de trombolisis no efectiva¹⁰². Esto parece estar justificado, en base, a los niveles más elevados de PAI-1 que tienen estos pacientes, después de un infarto, y fundamentalmente en las primeras horas de la mañana, en comparación con los sanos, incrementando el riesgo de trombosis coronaria debida a la estimulación de síntesis endotelial de PAI-1 por la activación plaquetaria^{102,103,107,108,285}.

No observamos variabilidad circadiana en la efectividad de la trombolisis por ningún otro FRCV estudiado en nuestro estudio.

Siguiendo la misma línea argumental, en el tercer estudio de la secuencia que compone esta memoria, nos planteamos investigar la importancia de la cronobiología, no sólo en cuanto a incidencia^{2,15,17-19,21-43} y/o extensión del IAM^{24,30-33,38-40,42,43,191} como recogen la mayoría de estudios, sino que ahonda en la posibilidad de que la variabilidad circadiana en la efectividad del tratamiento trombolítico, en el contexto de IAMCEST, mostrada en diversos estudios^{39,86,91,93-112,285}, y corroborado por los mismos autores del presente estudio, Barneto et al¹⁰⁶, pueda hacerse extensivo al tratamiento gold estándar (ACTPp) de revascularización coronaria, según recomiendan las guías clínicas internacionales de atención al IAMCEST^{70-72,74-79,308}, mensurando la supremacía de la cronopatología cardiovascular sobre la efectividad de un procedimiento mecánico de revascularización, realizado en condiciones óptimas, y su exigua capacidad de suprimir la tromborresistencia matinal, como ya se describía en la estrategia trombolítica^{39,86,91,93-112,285}.

En este tercer estudio observamos, al igual que ocurría con la terapia trombolítica^{39,86,91,93-112,285}, un patrón de variabilidad circadiana en la efectividad de la ACTPp, siendo la hora de inicio de IAMCEST, comprendida en el periodo de cronorriesgo de 6-12 h, la

que se muestra como factor predictor independiente de ACTPp no efectiva respecto al resto de franjas horarias (0-6, 12-18, 18-24h).

Esta tromborresistencia matinal (6-12h) a la revascularización coronaria, tanto con terapias trombolíticas como mecánicas –ACTPp-, podría quedar justificada por la preponderancia de fenómenos circadianos fisiopatológicos, con un aumento matinal de niveles plasmáticos de PAI-1^{29,93,94,96-98,104,109,111}, agregación y adhesión plaquetaria^{39,95,99,100,103,109,244,248,250,283,284}, trombina y factores de coagulación^{95,109,111,283}, respecto al resto de horas del día, contribuyendo a un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis de la sangre, por la mañana^{6,7,9,39,95,103,109,146,229,244,247,248,250,275,277,280-284}, asociando una mayor incidencia de eventos trombóticos y un estado de tromborresistencia sobre las estrategias terapéuticas de revascularización coronaria (ACTPp y trombólisis,) en sinergia con fenómenos endógenos circadianos de secreción neurohormonal, disfunción endotelial y mediadores metabólicos e inflamatorios^{18,29,113,185,232-239,241,245,302}.

Sin embargo, encontramos una limitación comparativa importante en el presente trabajo y son los escasos trabajos científicos publicados hasta el momento, que estudien el impacto de la cronobiología en la efectividad de la ACTPp, en base a franjas horarias de cronorriesgo de 6 horas o 12 horas.

Los estudios revisados^{30-32,38,266,269,272,309-311} están diseñados y realizados según los horarios laborales de rutina o no rutina en la unidad hemodinámica (8-18/ 18-8 h), fundamentalmente, con franjas horarias estudiadas poco comparables a las de nuestro estudio.

Por similitudes, aunque en un análisis secundario y con metodología diferente, Lairez et al³¹¹, comunicaron la influencia del ritmo circadiano biológico en los resultados de ACTPp, al comparar el riesgo de mortalidad en función de días laborales, fines de semanas y noche.

En los últimos años, Domínguez et al^{31,312-314}, comenzaron una línea de investigación sobre impacto de la cronobiología y la melatonina (hormona que regula el reloj biológico humano) en los pacientes con IAMCEST sometidos a ACTPp, como agente cardioprotector frente a la lesión isquemia-reperusión e implicaciones en la reperusión, tamaño y remodelación del infarto, que se perfila como una futura y prometedora línea de investigación sobre el abordaje terapéutico del infarto de miocardio, desde la perspectiva de la cronobiología.

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas de nuestra serie de casos, el perfil demográfico (edad y sexo) es muy similar al que describe la mayoría de estudios^{30,97,263,269,309,311} (mayor incidencia de infarto en varones de edad avanzada).

Respecto a los FRCV, observamos mayor prevalencia en la franja horaria de 6-12h, llegando casi a duplicarse la CI previa, la HTA, diabetes mellitus y dislipemia, además de una mayor proporción de infartos de localización anterior, respecto al resto de franjas horarias, al igual que describe Lairez et al³¹¹ hallazgo que otros estudios^{19,30,39,40,42,92,266,269,272,309-311} observan en la franja horaria de 0-6 h, coincidiendo además con una mayor extensión, complicaciones y/o mortalidad del infarto.

Además, en este estudio, analizamos el riesgo cronobiológico de ACTPp no efectiva, no sólo en relación con la hora de inicio de los síntomas de IM, sino también en la hora de realización de la ACTPp.

Numerosos estudios^{24,30-32,38,41,263,266,269,315} y metaanálisis²⁶⁹ han investigado la relación entre la hora de realización de ACTPp tras IAMCEST, diferenciando horarios de rutina y no rutina en la sala hemodinámica, con los resultados de la ACTPp –éxito de revascularización y evolución clínica-.

En un metaanálisis, Graham et al²⁶⁹ estiman un escaso riesgo relativo de 1,23 de angioplastia no exitosa (IC 95%: 1,00 a 1,52) cuando ésta se realiza en horarios de no rutina laboral, sin asociar un aumento significativo de la mortalidad.

En nuestra serie de casos, al igual que concluye el metaanálisis²⁶⁹, la hora del día a la que se realiza la ACTPp no se relaciona con su efectividad, ni en franjas horarias de riesgo cronobiológico de 6 o 12 horas, ni horario de rutina o no rutina laboral (8-18 h, 18-8 h)^{38,97,263,266,269,311}, justificable, en parte, por la disponibilidad técnica y de profesionales expertos, durante todo el día en un hospital de tercer nivel.

Sin embargo, varios estudios del metaanálisis²⁶⁹ con resultados discrepantes, muestran mayor incidencia de angioplastia fallida y peor evolución clínica (mayor tamaño del infarto y/o mortalidad)^{97,311}, en las franjas horarias de no rutina laboral (18-8 h) y en franjas horarias de 0-6 horas^{33,34,38,40,42,92,263,266,269}, observando además, mayor prevalencia de FRCV -diabetes mellitus^{94,272,311}, hipertensión y tabaquismo³¹¹, además de infartos de localización anterior⁹⁷ y mayor tiempo de evolución de infarto³¹¹ en estas franjas horarias.

Estos resultados difieren de la distribución observada en nuestro estudio -mayor prevalencia de CI previa, HTA, diabetes mellitus y dislipemia y mayor proporción de infartos de localización anterior, en la franja horaria de 6-12 h-, al igual que describe Lairez et al³¹¹, que podrían justificar los resultados más adversos asociados a las diferentes franjas horarias, en los diferentes estudios.

Además, en nuestro estudio nos planteamos como objetivo secundario estudiar el impacto de la hora del día con el pronóstico del IAM -tamaño y complicaciones posteriores-, existiendo actualmente dos líneas de investigación diferenciadas en estudios previos realizados.

Una de ellas, la más consistente por resultados coincidentes y tamaño de la población de estudio, -6223³³ y 6799 pacientes³⁸ respectivamente-, muestran mayor tamaño de infarto -estimado por CPK pico-, peores resultados clínicos (insuficiencia cardíaca y revascularización fallida) y mayor mortalidad en el periodo de transición sueño-vigilia (0-6 h)^{2,33,34,38,40,42,263,266,269} respecto al resto de franjas horarias.

En nuestro estudio, observamos que la hora del día de inicio de síntomas de infarto se relaciona con la extensión del IAM -estimado por CPK pico, CPKmb y Troponina I-, siendo, la franja horaria de 6-12h la que se muestra como predictor independiente de mayor extensión de infarto, respecto al resto de franjas horarias.

Estos resultados de nuestro estudio son coincidentes con la otra línea de investigación, en la que estudios como el de Suarez et al⁴², muestran una mayor incidencia y tamaño del infarto en la franja horaria de 6-12 h^{1,18,29,35,38,113,263,266,269}. Es necesario destacar, que nuestro estudio fue realizado en el mismo centro sanitario que Suarez et al⁴², y aunque con metodologías diferentes, la conclusión de mayor extensión de infarto en la franja horaria de 6-12 h es coincidente, pudiendo estar sesgado este hallazgo por ser una población de estudio coincidente.

Estas discrepancias de resultados en las diferentes franjas horarias podrían justificarse, en base, a la mayor prevalencia de pacientes con diabetes mellitus, HTA, tabaquismo, CI previa e infarto de localización anterior, en la franja horaria de 6-12 h, que encontramos en nuestra serie de casos, a diferencia de los observados por Seneviratna et al.⁴⁰ y Fournier et al.³² y Mahmoud et al.³⁸ que describen mayor prevalencia de diabetes mellitus, HTA e infarto de localización anterior en la franja horaria de 0-6 h.

Estos resultados discrepantes infieren que la extensión y el pronóstico del IM no dependa tanto de la franja horaria de comienzo del infarto, sino de otros factores “constitucionales y no temporales”, como FRCV modificables, arteria coronaria implicada – arteria descendente anterior – y función ventricular tras infarto –insuficiencia cardiaca y/o EAP-, cuya distribución e impacto en las diferentes franjas horarias podría ser determinante en la extensión del infarto^{30-33,38-40,42,43} y que determina nuevas líneas de investigación a explorar.

En cuanto a las complicaciones post-infarto, en nuestro estudio, ni la hora del día de inicio de infarto y ni hora de realización de ACTPp se muestran como variables predictoras de aumento de complicaciones post ACTPp, resultado que difiere de numerosos estudios previos^{6,11,12,21,25-27,39,43,81,84,114}, pudiendo atribuirse al diseño metodológico tan acotado de nuestra variable clasificadora como variables resultado, en comparación con estudios precedentes similares.

En este tercer estudio encontramos una serie de limitaciones que han restringido la comparación y discusión de resultados con estudios similares precedentes. En primer lugar, variable resultado en nuestro estudio, ACTPp efectiva, ha sido definida tanto según criterios cualitativos de flujo epicárdico (flujo TIMI 3) como cuantitativos (TFCc), siendo más objetiva, precisa y reproducible, a diferencia de estudios similares precedentes^{316,317}, que la definen sólo en base a criterios angiográficos de reperfusión coronaria (flujo TIMI 3) y porcentaje de estenosis residual intraluminal (< 50%)^{316,317}, siendo ésto una importante limitación de comparabilidad.

En cuanto a diseño del propio estudio, la variable inicio de los síntomas del infarto es una variable referida por el propio paciente y/o familiares acompañantes, y por tanto sujeta en todo caso a una carga subjetiva importante. Además los datos sobre la farmacoterapia, fue considerada como grupo farmacológico y de forma cualitativa, no pudiendo determinarse la influencia de distintos fármacos del mismo grupo ni de las dosis terapéuticas

Los resultados obtenidos en los tres estudios que componen la secuencia de esta investigación, como en la oleada de estudios clínicos y experimentales recientes, revelan el impacto de la cronobiología no sólo en cuanto a fisiopatología cardiovascular, ampliamente estudiado en las últimas décadas, sino también en las estrategias de revascularización coronaria en contexto de IAMCEST y las consecuencias adversas que supone alterar los ritmos circadianos en el sistema cardiovascular, como el estudio de Alibhai et al¹¹³ que mostraron

cómo la interrupción de corta duración de los ritmos diurnos después de IAM afectada negativamente la fase inflamatoria temprana de la remodelación ventricular izquierda, alterando el proceso de cicatrización inmune innata, y una inadecuada remodelación cardíaca en ratones.

En contraste, el mantenimiento de los ritmos normales durante todo el curso de la enfermedad conservó una mejor estructura y la función cardíaca. Así, por tanto, el mantenimiento del ritmo diurno normal durante la fase de recuperación después de un IM promueve una respuesta de cicatrización adecuada del infarto con mejores y más eficaces resultados en el paciente.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La hora de inicio de los síntomas de IAM, atendido por un SEM prehospitalario, presenta ritmo circadiano, siendo la franja horaria de 6-12h, la que presenta una mayor incidencia de IAM (franja horaria de cronorriesgo cardiovascular).
2. El tabaquismo y la diabetes mellitus son los únicos FRCV estudiados que modifican el patrón circadiano habitual de infarto: los casos de diabetes mellitus muestran un pico vespertino más tardío y de menor amplitud y los casos de tabaquismo invierten el pico máximo de incidencia, siendo el pico vespertino de mayor amplitud que el matinal.
3. La efectividad de la terapia trombolítica prehospitalaria, administrada a pacientes con IAMCEST, muestra variabilidad circadiana a lo largo del día.

La administración de la terapia trombolítica, en la franja horaria de cronorriesgo de 6-12h, muestra una tromborresistencia matinal al tratamiento y un riesgo incrementado de trombolisis no efectiva, consiguiéndose una mayor efectividad de la reperfusión coronaria cuando se administra en el resto de franjas horarias diurnas, especialmente en la de tarde (12-18 h).

4. La efectividad de la ACTPp realizada a pacientes con IAMCEST, muestra variabilidad circadiana a lo largo del día.

La hora del día de inicio de infarto, en la franja horaria de cronorriesgo de 6-12h, se relaciona con una ACTPp no efectiva, además de una mayor extensión del infarto, respecto al resto de franjas horarias.

5. La variabilidad circadiana observada, tanto en la incidencia de infarto de miocardio como en la efectividad de las estrategias de revascularización coronaria, con resultados más desfavorables en la franja horaria de 6-12 h, refuerzan el impacto de la cronobiología en el devenir de la cardiopatía isquémica aguda.
6. El conocimiento, tanto de la variabilidad circadiana del IAM como las franjas horarias de mayor riesgo cronobiológico cardiovascular, tiene implicaciones importantes en cuanto a la planificación asistencial, por parte de los SEM, que requieren establecer estrategias de intervención dirigidas a reforzar el acceso e identificación telefónica precoz de pacientes con CI, así como la disponibilidad asistencial que permita el envío al lugar del suceso de una unidad de atención sanitaria especializada (USVA), llevando a cabo un tratamiento óptimo individualizado del paciente, evaluando las posibles

estrategias terapéuticas de revascularización coronaria disponibles, según las franjas horarias de riesgo cronobiológico.

7. La identificación de las franjas horarias de mayor cronorriesgo cardiovascular permite al personal sanitario de emergencias desarrollar campañas de Educación para la Salud, –“El infarto tiene horario”-, que permitan instruir al ciudadano de posibles signos de alerta de estar padeciendo un IAM, así como la red sanitaria disponible a la que debe dirigirse, optimizando así los tiempos para un diagnóstico correcto y precoz, así como la elección de la estrategia terapéutica de revascularización coronaria más adecuadas a sus características individuales.
8. La hora del día de inicio de los síntomas de IAM es una variable determinante en la efectividad de las diferentes estrategias de revascularización miocárdica (trombolisis vs ACTPp) y pronóstico del infarto -tamaño del infarto y función ventricular-, con implicaciones pronósticas y terapéuticas importantes, por lo que se hace necesaria una correcta planificación asistencial con toda la red hospitalaria de la Ciudad de Madrid, en el intento de optimizar las vías de comunicación, acceso y disponibilidad terapéutica, entre los SEM prehospitalarios y hospitalarios, que permita optimizar los tiempos de diagnóstico y tratamiento del IAM, en base a las recomendaciones que marcan las guías clínicas internacionales.
9. El estudio de las variaciones circadianas en la actividad de unidades celulares, marcadores y mediadores de inflamación implicados en los SCA abren futuras líneas de investigación que permiten una mayor comprensión del impacto de los fenómenos circadianos en todos los niveles de la organización biológica, cuya proyección clínica está aún por descubrir.

Porque el tiempo, sin duda, está en todos lados. Hasta dentro nuestro.

Entre el día y la noche hay un territorio inexplorado.

No es el sol ni la sombra: es tiempo.

Octavio

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Culic V. Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *Int. J. Cardiol.* 2014; 174: 417-419.
2. Durgan DJ, Pulinilkunnil T, Villegas-Montoya C, Garvey ME, Frangogiannis NG, Michael LH, Chow CW, Dyck JR, Young ME. Short communication: ischemia/reperfusion tolerance is time-of-day-dependent: mediation by the cardiomyocyte circadian clock. *Circ. Res.* 2010; 106: 546-550.
3. Figueras J, Heras M, Baigorri F, Elosua R, Ferreira I, Santalo M. [III Catalan registry of ST elevation acute myocardial infarction. Comparison with former Catalan registries I and II from Catalonia, Spain]. *Med. Clin. (Barc.)* 2009; 133: 694-701.
4. Jimenez-Conde J, Roquer J. [Ischemic stroke rhythms: external factors that contribute to modulate the moment of event's occurrence]. *Med. Clin. (Barc.)* 2009; 132: 671-676.
5. Martinez-Carpio PA, Corominas A. [General introduction to clinical chronobiology and the therapeutic manipulation of biological rhythms]. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 230-235.
6. Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 1789-1795.
7. Bertolucci C, Pinotti M, Colognesi I, Foa A, Bernardi F, Portaluppi F. Circadian rhythms in mouse blood coagulation. *J. Biol. Rhythms* 2005; 20: 219-224.
8. Haus E. Chronobiology of hemostasis and inferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 966-984.
9. Montagnana M, Salvagno GL, Lippi G. Circadian variation within

hemostasis: an underrecognized link between biology and disease? *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35: 23-33.

10. Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. *J. Pharmacol. Sci.* 2007; 103: 155-158.

11. Walters J, Skene D, Hampton SM, Ferns GA. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: RA1-RA8.

12. Sagripanti A, Carpi A. Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed. Pharmacother.* 2000; 54: 107-111.

13. Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, Goldbourt U. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am. J. Med.* 1993; 94: 395-400.

14. Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1994; 51: 2569-2580.

15. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology. *Am. Heart J.* 2003; 145: 779-786.

16. Hernandez FE, Coelho D, Missel C, Jr., Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev. Esp. Cardiol.* 2000; 53: 117-122.

17. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.

18. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khandheria B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507-2510.

19. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the prothrombotic effects of an acute change in posture: a possible mechanism underlying the

morning excess in cardiovascular events? *Chest* 2007; 132: 1337-1347.

20. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, Antman EM, Muller JE. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS study). *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 22-27.

21. Willich SN, Jimenez AH, Tofler GH, DeSilva RA, Muller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin. Investig.* 1992; 70 Suppl 1: S73-S78.

22. Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1684-1690.

23. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, Lopez CA, Fernandez JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol. Int.* 2007; 24: 129-141.

24. Lopez Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar Garcia MD, Andres de Llano JM, Alberola LC, Ardura FJ. [Cardiovascular risk factors in the circadian rhythm of acute myocardial infarction]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 850-858.

25. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T, . Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1315-1322.

26. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 315-320.

27. Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events. *Eur. J. Appl. Physiol* 2010; 108: 15-29.

28. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Ardura FJ, Casaseca de la

Higuera JP, Andres de Llano JM, Corral TE. [Relation between myocardial infarction and circadian rhythm in patients attended in a prehospital emergency service]. *Med. Clin. (Barc.)* 2012; 139: 515-521.

29. Chen L, Yang G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 71.

30. Cubeddu RJ, Palacios IF, Blankenship JC, Horvath SA, Xu K, Kovacic JC, Dangas GD, Witzendichler B, Guagliumi G, Kornowski R, Dudek D, Stone GW, Mehran R. Outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention during on- versus off-hours (a Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction [HORIZONS-AMI] trial substudy). *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 946-954.

31. Dominguez-Rodriguez A, Garcia-Gonzalez M, Abreu-Gonzalez P. Outcome of primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction during routine duty hours versus during off-hours. Results of a single-center in Spain. *Int. J. Cardiol.* 2007; 119: 227-229.

32. Fournier S, Eeckhout E, Mangiacapra F, Trana C, Lauriers N, Beggah AT, Monney P, Cook S, Bardy D, Vogt P, Muller O. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.* 2012; 163: 208-213.

33. Fournier S, Taffe P, Radovanovic D, Von EE, Morawiec B, Stauffer JC, Erne P, Beggah A, Monney P, Pascale P, Iglesias JF, Eeckhout E, Muller O. Myocardial infarct size and mortality depend on the time of day-a large multicenter study. *PLoS. One.* 2015; 10: e0119157.

34. Fournier S, Muller O. Circadian aspects of myocardial infarction among young STEMI patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2015.

35. Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium. *Clin. Med. Res.* 2013; 11: 66-72.

36. Kawakami C, Ohshige K, Tochikubo O. Circadian variation in cardiovascular emergencies among the elderly. *Clin. Exp. Hypertens.* 2008; 30: 23-31.
37. Lopez Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar Garcia MD, Andres de Llano JM, Alberola LC, Ardura FJ. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 850-858.
38. Mahmoud KD, Nijsten MW, Wieringa WG, Ottervanger JP, Holmes DR, Jr., Hillege HL, van 't Hof AW, Lipsic E. Independent association between symptom onset time and infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Chronobiol. Int.* 2015; 32: 468-477.
39. Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafary J, Yosefy C, Blaer Y, Manevich I, Peled R, Scharf S. Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction-isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology* 2004; 55: 257-263.
40. Seneviratna A, Lim GH, Devi A, Carvalho LP, Chua T, Koh TH, Tan HC, Foo D, Tong KL, Ong HY, Richards AM, Yew CK, Chan MY. Circadian Dependence of Infarct Size and Acute Heart Failure in ST Elevation Myocardial Infarction. *PLoS. One.* 2015; 10: e0128526.
41. Shaw E, Tofler GH. Circadian rhythm and cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11: 289-295.
42. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez-Gil I, Franco E, Ruiz-Mateos B, Garcia-Rubira JC, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Ibanez B. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97: 970-976.
43. Tsimakouridze EV, Alibhai FJ, Martino TA. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 77.
44. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 2013; 66: 472-481.

45. Fernandez Capitan MC. [Epidemiology of thromboembolic diseases: atrial fibrillation, venous thromboembolic disease and acute coronary syndrome]. Med. Clin. (Barc.) 2012; 139 Suppl 2: 4-9.

46. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>. 2017.

Ref Type: Electronic Citation

47. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones a corto plazo. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp269&file=inebase&L=0>. 2017.

Ref Type: Electronic Citation

48. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones a largo plazo. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp251&file=inebase&L=0>. 2017.

Ref Type: Electronic Citation

49. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, Aros F, Rodriguez JJ, Sanchez PL, Bueno H. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado). Resultados globales. Rev. Esp. Cardiol. 2008; 61: 803-816.

50. Movahed MR, John J, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Mortality trends for non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the United States from 1988 to 2004. Clin. Cardiol. 2011; 34: 689-692.

51. Dominguez Franco AJ, Perez Caravante M, Jimenez Navarro MF, De Teresa Galvan E. Prevención y tratamiento del síndrome coronario agudo. Rev. Esp. Cardiol. 2006; 36-45.

52. Karel W. Pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. In: Fuster V, Ross A, Topol E, eds. New York: Lippicott Raven, 1996; 1591.
53. Vilariño JO, Esper R, Badimon J.J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 4: 13G-24G.
54. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 40L-48L.
55. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2000; 87: 840-844.
56. Callow AD. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 38: 257-258.
57. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhater MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672.
58. Dalager-Pederson S, Pederson EM, Ringaard S. Coronary artery disease: Plaque vulnerability, disruption, and thrombosis. In: Fuster V. *The vulnerable atherosclerotic plaque.* New York: Futura Publishing Inc, 1999; 1-23.
59. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 114E-120E.
60. Rauch U, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann.*

Intern. Med. 2001; 134: 224-238.

61. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1262-1275.

62. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.

63. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest* 2005; 115: 3378-3384.

64. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 593-600.

65. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718-1720.

66. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1387-1397.

67. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr., Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.

68. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am. Heart J.* 1999; 138: S419-S420.

69. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu BK, Lisheng L. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int.*

J. Epidemiol. 2011; 40: 139-146.

70. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di MC, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't HA, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2569-2619.

71. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Documento de consenso de expertos. Tercera definición universal del infarto de miocardio. *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66: e1-e15.

72. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa UM, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2541-2619.

73. Garcia Del BB, Hernandez HF, Rumoroso Cuevas JR, Trillo NR. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 23rd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2013). *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 2014; 67: 1013-1023.

74. Peiyuan H, Jingang Y, Haiyan X, Xiaojin G, Ying X, Yuan W, Wei L, Yang W, Xinran T, Ruohua Y, Chen J, Lei S, Xuan Z, Rui F, Yunqing Y, Qiuting D, Hui S, Xinxin Y, Runlin G, Yuejin Y. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients >= 75 Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *PLoS. One.* 2016; 11: e0165672.

75. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:

673-682.

76. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell OF, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K, Bogaerts K, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1379-1387.

77. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2012; 79: 453-495.

78. Pinar E, Bardají A. Manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Guías de actuación clínica y el mundo real. Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 9: 71-78.

79. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention.* 2009; 4: 555, 557.

80. Cooke-Ariel H. Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1998; 55 Suppl 3: S5-11.

81. Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. [Differential circadian rhythms in myocardial infarction according to its extent by electrocardiogram]. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 641-646.

82. Gonzalez HE, Cabades OA, Cebrian DJ, Lopez M, V, Sanjuan MR, Echanove E, I, Valencia MJ, Bertomeu M, V. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 12-19.

83. Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 1003-1008.
84. Kinjo K, Sato H, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Ito H, Koretsune Y, Hirayama A, Tanouchi J, Mishima M, Kuzuya T, Takeda H, Hori M. Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998-1999: characterization of morning and nighttime peaks. *Jpn. Circ. J.* 2001; 65: 617-620.
85. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D, Quyyumi A, Crean P, Park A, Wright C, Fox K. Circadian variation of total ischaemic burden and its alteration with anti-anginal agents. *Lancet* 1988; 2: 755-759.
86. Chen ZY. [A study on the circadian variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor in patients with coronary heart disease]. *Zhonghua Xin. Xue. Guan. Bing. Za Zhi.* 1993; 21: 163-4, 188.
87. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 1512-1516.
88. Portaluppi F, Hermida RC. Circadian rhythms in cardiac arrhythmias and opportunities for their chronotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 940-951.
89. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med. Rev.* 2012; 16: 151-166.
90. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1514-1518.
91. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Forman S, Solomon RE, Knatterud GL, Braunwald E. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;

20: 1049-1055.

92. Durgan DJ, Hotze MA, Tomlin TM, Egbejimi O, Graveleau C, Abel ED, Shaw CA, Bray MS, Hardin PE, Young ME. The intrinsic circadian clock within the cardiomyocyte. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* 2005; 289: H1530-H1541.

93. Angleton P, Chandler WL, Schmer G. Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* 1989; 79: 101-106.

94. Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, Binder BR. Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 1988; 60: 372-376.

95. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation* 1997; 96: 19-21.

96. Klufft C, Jie AF, Rijken DC, Verheijen JH. Daytime fluctuations in blood of tissue-type plasminogen activator (t-PA) and its fast-acting inhibitor (PAI-1). *Thromb. Haemost.* 1988; 59: 329-332.

97. Masuda T, Ogawa H, Miyao Y, Yu Q, Misumi I, Sakamoto T, Okubo H, Okumura K, Yasue H. Circadian variation in fibrinolytic activity in patients with variant angina. *Br. Heart J.* 1994; 71: 156-161.

98. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, Hallmans G. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-2247.

99. Chrusciel P, Goch A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J, Goch JH. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular

diseases. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15: RA203-RA208.

100. Fujimura A, Ohashi K, Ebihara A. Daily variations in platelet aggregation and adhesion in healthy subjects. *Life Sci.* 1992; 50: 1043-1047.

101. Fujita M, Araie E, Yamanishi K, Miwa K, Kida M, Nakajima H. Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 1369-1371.

102. Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 774-778.

103. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995; 91: 1341-1346.

104. Munkvad S. Fibrinolysis in patients with acute ischaemic heart disease. With particular reference to systemic effects of tissue-type plasminogen activator treatment on fibrinolysis, coagulation and complement pathways. *Dan. Med. Bull.* 1993; 40: 383-408.

105. Osmancik P, Kvasnicka J, Widimsky P, Tarnok A. Diurnal variation of soluble E- and P-selectin, and intercellular adhesion molecule-1 in patients with and without coronary artery disease. *Cardiology* 2004; 102: 194-199.

106. Barneto Valero MC, Garmendia Leiza JR, Andres de Llano JM, Corral TE, Garcia de Buen JM, Blas de Blas AA. Moduladores cronobiológicos en la efectividad de la trombolisis prehospitalaria. *Emergencias* 2013; 25: 255-262.

107. Goldhammer E, Kharash L, Abinader EG. [Circadian fluctuations in the success and efficacy of streptokinase thrombolytic therapy in acute myocardial infarction]. *Harefuah* 1999; 136: 434-7, 515.

108. Sakata K, Hoshino T, Yoshida H, Ono N, Ohtani S, Yokoyama S, Mori N, Kaburagi T, Kurata C, Urano T, . Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor-1 antigens in vasospastic angina. *Am. Heart J.* 1992; 124:

854-860.

109. Andreotti F, Kluff C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol. Int.* 1991; 8: 336-351.

110. Braunwald E. Morning resistance to thrombolytic therapy. *Circulation* 1995; 91: 1604-1606.

111. Fearnley G, BALMFORTH G, Fearnley R. Evidence of a diurnal fibrinolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis. *Clin. Sci.* 1957; 16: 645-650.

112. Kharash LM, Gol'dkhammer EI, Abinader EG. [The clinical aspects of thrombolytic therapy with streptokinase in myocardial infarct]. *Ter. Arkh.* 1996; 68: 53-57.

113. Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Reitz CJ, Pyle WG, Martino TA. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31: 860-872.

114. Boari B, Salmi R, Gallerani M, Manfredini R. [Circadian rhythms and cardiovascular diseases: clinical perspectives]. *Recenti Prog. Med.* 2006; 97: 727-732.

115. Golombek DA. Breve historia del tiempo (biológico). *Istor: Revista de historia internacional* 44, 17-34. 2011.

Ref Type: Magazine Article

116. Aguilar Roblero R, Granados Fuentes D, Salazar Juárez A, Escobar C. Bases neurales de la cronobiología humana: el sistema circadiano distribuido. In: Golombek DA, ed. *Cronobiología humana*. 2002.

117. Aschoff J. *Handbook of behavioral neurobiology*. New York: 1981.

118. Golombek DA. La máquina del tiempo. *Cronobiología Humana*:

Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Argentina: **Universidad Nacional de Quilmes**, 2002.

119. Cronobiología. <http://www.saha.org.ar/temas/cronobiologia.htm> .
2017.

Ref Type: Electronic Citation

120. Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ. Chronobiology: biological time-keeping, Sunderland-Sinauer edn. 2004.

121. Madrid JA, Rol de Lama MA. Cronobiología básica y clínica. Madrid: 2007.

122. Halberg, F and Cornelissen, G. Introduction to Chronobiology. Library of Congress.

Ref Type: Generic

123. Golombek DA. Breve historia del tiempo (biológico). Istor: Revista de historia internacional 44, 17-34. 2011.

Ref Type: Magazine Article

124. HALBERG F. The 24-hour scale: a time dimension of adaptive functional organization. Perspect. Biol. Med. 1960; 3: 491-527.

125. Guido ME, de la Iglesia H. Bases moleculares de la cronobiología. In: Golombek DA, ed. Cronobiología Humana. Buenos Aires: 2002.

126. Marques MD. Ritmos biológicos y ciclos ambientales: sincronización. In: Golombek DA, ed. Cronobiología Humana. Buenos Aires: 2002.

127. Pittendrigh CS, Takamura T. Latitudinal clines in the properties of a

circadian pacemaker. *J. Biol. Rhythms* 1989; 4: 217-235.

128. Richter HG, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F, Seron-Ferre M. The circadian timing system: making sense of day/night gene expression. *Biol. Res.* 2004; 37: 11-28.

129. Aschoff J. *Handbook of behavioral neurobiology*. New York: 1981.

130. Pittendrigh CS, Takamura T. Latitudinal clines in the properties of a circadian pacemaker. *J. Biol. Rhythms* 1989; 4: 217-235.

131. Halberg F. *Chronobiology*. *Annu Rev Physiol* 1969; 675-725.

132. Halberg F, Barnwell F, Hrushesky W, Lakatua D. *Chronobiology. A science in tune with the rhythms of life.*, Bakkin edn. Minneapolis: 1986.

133. Reinberg AE, Lewy H, Smolensky M. The birth of chronobiology: Julien Joseph Virey 1814. *Chronobiol. Int.* 2001; 18: 173-186.

134. ASCHOFF J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1960; 25: 11-28.

135. Mahe V, Chevalier JF. [Role of biological clock in human pathology]. *Presse Med.* 1995; 24: 1041-1046.

136. Halberg F. A few more points on chronobiology. *Minn. Med.* 2006; 89: 6.

137. Camargo-Sánchez A, Vargas R. Ritmos circadianos: una realidad compleja implícita en algunas obras literarias. *Actual Enferm.* 2011; 14: 42-47.

138. Rietveld WJ. *Chronobiology*. *Horm. Res.* 1990; 33: 53-57.

139. Angeles-Castellano M, Rodriguez K, Salgado R, Escobar C.

Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med UNAM 2007; 6: 238-241.

140. ASCHOFF J. Human circadian rhythms in activity, body temperature and other functions. Life Sci. Space Res. 1967; 5: 159-173.

141. Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. Am. J. Physiol 1986; 250: R737-R752.

142. Albrecht U. The circadian clock, Springer edn. 2010.

143. Foster R and Kreitzman L. Rhythms of life: the biological clocks that control the daily lives of every living thing. 2004. New Haven (Conn.), Yale University Press.

Ref Type: Generic

144. Gruaart A, Delgado JM, Escobar C, and Aguilar-Robledo R. Los relojes que gobiernan la vida. México: Fondo de Cultura Económica . 2002.

Ref Type: Magazine Article

145. Martin C, Moore-Ede F, Sulzman M, and Fuller CA. The clocks that time us: physiology of the circadian timing system. Commonwealth Fund Publications . 1984.

Ref Type: Magazine Article

146. Haus E. Chronobiology in the endocrine system. Adv. Drug Deliv. Rev. 2007; 59: 985-1014.

147. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. Annu. Rev. Physiol 2010; 72: 517-549.

148. ASCHOFF J. [Circadian rhythms in man (author's transl)].

Arzneimittelforschung. 1978; 28: 1820-1827.

149. Smolensky M, Lamberg L. The body clock guide to better health, Henry Holt and Co edn. New York: 2000.

150. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron* 2012; 74: 246-260.

151. Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ. Biological timekeeping. In: Sinauer Associates, ed. *Chronobiology*. Sunderland, Massachusetts: 2004.

152. Albers HE, Liou SY, Stopa EG, Zoeller RT. Neurotransmitter colocalization and circadian rhythms. *Prog. Brain Res.* 1992; 92: 289-307.

153. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1972; 69: 1583-1586.

154. Carpenter GA, Grossberg S. A neural theory of circadian rhythms: Aschoff's rule in diurnal and nocturnal mammals. *Am. J. Physiol* 1984; 247: R1067-R1082.

155. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 457-464.

156. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev.* 2013; 93: 107-135.

157. Garcia Fernandez JM. Los ritmos biológicos y sus fundamentos neurales. In: Delgado Garcia J, Ferrús A, Mora F, Rubia f, eds. *Manual de Neurociencia*. Madrid: 1998; 778-799.

158. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol. Int.* 2009; 26: 1019-1068.

159. LeSauter J, Silver R. Localization of a suprachiasmatic nucleus subregion regulating locomotor rhythmicity. *J. Neurosci.* 1999; 19: 5574-5585.

160. Cardinali, D. Introducción a los Ritmos Biológicos. Fisiología de los ritmos biológicos. 1994. Universidad de Cantabria.

Ref Type: Generic

161. Aschoff J. A survey on biological rhythms. *Handbook of Behavioral Neurobiology.* 1981; 3-11.

162. Cardinali, D. Relojes y calendarios biológicos. La sincronía del hombre con el medio ambiente. 1992. Fondo de cultura económica de Argentina.

Ref Type: Generic

163. Ulmer W. On the role of the interactions of ions with external magnetic fields in physiologic processes and their importance in chronobiology. *In Vivo* 2002; 16: 31-36.

164. Vaze KM, Sharma VK. On the adaptive significance of circadian clocks for their owners. *Chronobiol. Int.* 2013; 30: 413-433.

165. Waterhouse J, De Coursey PJ. The relevance of circadian rhythms for human welfare. In: Dunlap JC, Loros JJ, De Coursey PJ, eds. Massachusetts: 2004; 325-356.

166. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J.* 2012; 26: 3602-3613.

167. Fahey CD, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2006; 29: 989-1007.

168. Albrecht U. The mammalian circadian clock: a network of gene expression. *Front Biosci.* 2004; 9: 48-55.

169. Golombek DA, Ferreyra GA, Agostino PV, Murad AD, Rubio MF, Pizzio GA, Katz ME, Marpegan L, Bekinschtein TA. From light to genes: moving the hands of the circadian clock. *Front Biosci.* 2003; 8: s285-s293.
170. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011; 469: 498-503.
171. Yanovsky MJ, Kay SA. Living by the calendar: how plants know when to flower. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003; 4: 265-275.
172. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004; 5: 407-441.
173. Meijer JH, Schwartz WJ. In search of the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. *J. Biol. Rhythms* 2003; 18: 235-249.
174. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res.* 2002; 309: 193-199.
175. Anea CB, Zhang M, Stepp DW, Simkins GB, Reed G, Fulton DJ, Rudic RD. Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock. *Circulation* 2009; 119: 1510-1517.
176. Ardura J, Andres J, Aldana J, Revilla MA, Aragon MP. Heart rate biorhythm changes during the first three months of life. *Biol. Neonate* 1997; 72: 94-101.
177. Bray MS, Shaw CA, Moore MW, Garcia RA, Zanquetta MM, Durgan DJ, Jeong WJ, Tsai JY, Bugger H, Zhang D, Rohrwasser A, Rennison JH, Dyck JR, Litwin SE, Hardin PE, Chow CW, Chandler MP, Abel ED, Young ME. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* 2008; 294: H1036-H1047.
178. Kung TA, Egbejimi O, Cui J, Ha NP, Durgan DJ, Essop MF, Bray MS, Shaw CA, Hardin PE, Stanley WC, Young ME. Rapid attenuation of circadian clock gene oscillations in

the rat heart following ischemia-reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007; 43: 744-753.

179. Martino TA, Tata N, Belsham DD, Chalmers J, Straume M, Lee P, Pribiag H, Khaper N, Liu PP, Dawood F, Backx PH, Ralph MR, Sole MJ. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization. *Hypertension* 2007; 49: 1104-1113.

180. Reilly DF, Westgate EJ, FitzGerald GA. Peripheral circadian clocks in the vasculature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 1694-1705.

181. Kennaway DJ. Resetting the suprachiasmatic nucleus clock. *Front Biosci.* 2004; 9: 56-62.

182. Refinetti R. *Circadian physiology*, Taylor and Francis edn. Boca Raton: 2006.

183. Smale L, Lee T, Nunez AA. Mammalian diurnality: some facts and gaps. *J. Biol. Rhythms* 2003; 18: 356-366.

184. Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, Wu X, Goh BC, Mynatt RL, Gimble JM. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 2006; 55: 962-970.

185. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* 2013; 304: R1053-R1064.

186. Quintero JE, Kuhlman SJ, McMahon DG. The biological clock nucleus: a multiphasic oscillator network regulated by light. *J. Neurosci.* 2003; 23: 8070-8076.

187. Klein DR, Moore RY, Reppert S. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. New York: 1991.

188. Masubuchi S, Suzuki Y, Honma S. [Crosstalk between central and peripheral biological clocks]. *Nihon Rinsho* 2012; 70: 1127-1132.

189. Aton SJ, Herzog ED. Come together, right...now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron* 2005; 48: 531-534.
190. Escames G, Acuna-Castroviejo D. [Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm]. *Rev. Neurol.* 2009; 48: 245-254.
191. Reiter R, Swingen C, Moore L, Henry TD, Traverse JH. Circadian dependence of infarct size and left ventricular function after ST elevation myocardial infarction. *Circ. Res.* 2012; 110: 105-110.
192. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941.
193. Reiter RJ. Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin. *J. Cell Biochem.* 1993; 51: 394-403.
194. Díez-Noguera A, Cambras T. Determinación de las características del ritmo en variables biológicas. Método de cosinor. *Inf Med Bio* 1989; 25-30.
195. Alonso I, Fernandez JR. Nonlinear estimation and statistical testing of periods in nonsinusoidal longitudinal time series with unequidistant observations. *Chronobiol. Int.* 2001; 18: 285-308.
196. Alberola-Lopez C, Martin-Fernandez M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing* 2003; 1343-1348.
197. Nelson W, Tong YL, Lee JK, HALBERG F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979; 6: 305-323.
198. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, Lee JK, HALBERG F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* 1982; 9: 397-439.

199. Fernandez JR, Mojon A, Hermida RC. Comparison of parameters from rhythmometric models with multiple components on hybrid data. *Chronobiol. Int.* 2004; 21: 469-484.
200. Degano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 2013; 66: 472-481.
201. Bardají A, Merce J, krsticevic L, Valdovinos P. Síndrome coronario agudo. *Medicine* 2009; 10: 2457-2464.
202. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de BM, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De SS, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 943-957.
203. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de FS, Despres JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jimenez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, III, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 447-454.
204. Widimsky P, Kristensen SD. Stent for Life Initiative: where are we standing and where are we going? *Eur. Heart J. Acute. Cardiovasc. Care* 2012; 1: 48-49.
205. Agarwala A, Virani S, Couper D, Chambless L, Boerwinkle E, Astor BC, Hoogeveen RC, Coresh J, Sharrett AR, Folsom AR, Mosley T, Ballantyne CM, Nambi V. Biomarkers and degree of atherosclerosis are independently associated with incident atherosclerotic cardiovascular disease in a primary prevention cohort: The ARIC study. *Atherosclerosis* 2016; 253: 156-163.

206. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damian J, Alvarez R, Marin A. [Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60: 1250-1256.
207. Cequier A. Comments on the 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 2015; 68: 92-97.
208. Ferreira-Gonzalez I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, Heras M, Cunat J, Civeira E, Aros F, Rodriguez JJ, Sanchez PL, Bueno H. MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo. Registro Actualizado) study. General findings. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61: 803-816.
209. Libby P, Zhao DX. Allograft arteriosclerosis and immune-driven angiogenesis. *Circulation* 2003; 107: 1237-1239.
210. Lerman A, Holmes DR, Jr., Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC, Jr. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92: 2426-2431.
211. Nicoletti A, Caligiuri G, Paulsson G, Hansson GK. Functionality of specific immunity in atherosclerosis. *Am. Heart J.* 1999; 138: S438-S443.
212. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86: III1-11.
213. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99: 1780-1787.
214. Badimon JJ, Zaman A, Helft G, Fayad Z, Fuster V. Acute coronary syndromes: pathophysiology and preventive priorities. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 997-1004.
215. Código infarto Madrid. Reperusión del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la comunidad de Madrid. www.madrid.org . 2013.

216. Bakhai A, Ferrieres J, Iniguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, Zeymer U. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. *J. Interv. Cardiol.* 2012; 25: 19-27.

217. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation* 2003; 108: 250-252.

218. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 293, e1-47.

219. Espinosa A, Avila P, Ruiz J, Sánchez PL. Estrategias de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Visión general y descripción de conceptos. Situación actual de la reperfusión farmacológica en España. *Rev Esp Cardiol* 2009; 3-10.

220. Goodman SG, Cantor WJ. Drip-and-ship for acute ST-segment myocardial infarction: the pharmacoinvasive strategy for patients treated with fibrinolytic therapy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 726-730.

221. Liu F, Guo Q, Xie G, Zhang H, Wu Y, Yang L. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS. One.* 2015; 10: e0141855.

222. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-2692.

223. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am. Heart J.* 1999; 137: S1-S8.

224. Stiermaier T, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Reperfusion strategies in ST-segment elevation myocardial infarction. *Minerva Med.* 2013; 104: 391-411.
225. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP, Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114: 2019-2025.
226. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 65-68.
227. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Fersini C. Relationships of the circadian rhythms of thrombotic, ischemic, hemorrhagic, and arrhythmic events to blood pressure rhythms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996; 783: 141-158.
228. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992-996.
229. Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, la CO, Maria MA, Haus E, Manfredini F. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol. Int.* 2005; 22: 417-453.
230. Gonzalez HE, Cabades OA, Cebrian DJ, Lopez M, V, Sanjuan MR, Echanove E, I, Valencia MJ, Bertomeu M, V. [Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC study]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 12-19.
231. Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C. Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp. Gerontol.* 1997; 32: 603-614.
232. von KR, Mausbach BT, Kudielka BM, Orth-Gomer K. Relation of morning serum cortisol to prothrombotic activity in women with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2008; 25: 165-172.
233. Knutsson A, Boggild H. Shiftwork and cardiovascular disease: review of

disease mechanisms. *Rev. Environ. Health* 2000; 15: 359-372.

234. Kohsaka A, Waki H, Cui H, Gouraud SS, Maeda M. Integration of metabolic and cardiovascular diurnal rhythms by circadian clock. *Endocr. J.* 2012; 59: 447-456.

235. Maemura K, Takeda N, Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. *J. Pharmacol. Sci.* 2007; 103: 134-138.

236. Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and vascular function. *Circ. Res.* 2010; 106: 833-841.

237. Rehman JU, Brismar K, Holmback U, Akerstedt T, Axelsson J. Sleeping during the day: effects on the 24-h patterns of IGF-binding protein 1, insulin, glucose, cortisol, and growth hormone. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 163: 383-390.

238. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE, Ming XF, Montani JP, Albrecht U, Yang Z. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007; 115: 2188-2195.

239. Wang CY, Wen MS, Wang HW, Hsieh IC, Li Y, Liu PY, Lin FC, Liao JK. Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene *Per2*. *Circulation* 2008; 118: 2166-2173.

240. Young ME. The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* 2006; 290: H1-16.

241. Zarich S, Waxman S, Freeman RT, Mittleman M, Hegarty P, Nesto RW. Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 956-962.

242. Bridges EJ, Woods SL. Cardiovascular chronobiology: implications for critical care nursing. *Crit Care Nurse* 1998; 18: 49-64.

243. Parker JD, Testa MA, Jimenez AH, Tofler GH, Muller JE, Parker JO, Stone PH. Morning increase in ambulatory ischemia in patients with stable coronary artery disease. Importance of physical activity and increased cardiac demand. *Circulation* 1994; 89: 604-614.

244. Scheer FA, Michelson AD, Frelinger AL, III, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M, Doamekpor LA, Barnard MR, Shea SA. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS. One.* 2011; 6: e24549.

245. Fantidis P, Perez De PT, Fernandez-Ortiz A, Carcia-Touchard A, Alfonso F, Sabate M, Hernandez R, Escaned J, Baelos C, Macaya C. Morning cortisol production in coronary heart disease patients. *Eur. J. Clin. Invest* 2002; 32: 304-308.

246. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol. Int.* 2007; 24: 749-775.

247. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, Sukiennik A, Grabczewska Z, Swiatkiewicz I, Ziolkowski M, Rosc D, Kubica J. Increased morning ADP-dependent platelet aggregation persists despite dual antiplatelet therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: Preliminary report. *Cardiol. J.* 2008; 15: 530-536.

248. May JA, Fox S, Glenn J, Craxford S, Heptinstall S. Platelet function reduces significantly during the morning. *Platelets.* 2008; 19: 556-558.

249. Rudic RD. Time is of the essence: vascular implications of the circadian clock. *Circulation* 2009; 120: 1714-1721.

250. Willich SN, Tofler GH, Brezinski DA, Schafer AI, Muller JE, Michel T, Colucci WS. Platelet alpha 2 adrenoceptor characteristics during the morning increase in platelet aggregability. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 550-555.

251. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002; 44: 369-380.

252. Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Ebensperger R, Mendez N, Campino C, Richter HG, Valenzuela GJ, Seron-Ferre M. Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am. J. Primatol.* 2008; 70: 93-100.
253. Cagampang FR, Okamura H, Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci. Lett.* 1994; 173: 185-188.
254. Nakahashi TK, Kambayashi J, Nakamura T, Le SN, Yoshitake M, Tandon NN, Sun B. Platelets in nonresponders to epinephrine stimulation showed reduced response to ADP. *Thromb. Res.* 2001; 104: 127-135.
255. Nilsson U, Svensson SP, Grenegard M. Synergistic activation of human platelets by lysophosphatidic acid and adrenaline. *Haematologica* 2002; 87: 730-739.
256. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2407-2415.
257. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, FitzGerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2007; 104: 3450-3455.
258. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J. Hypertens. Suppl* 2005; 23: S35-S39.
259. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzeminska-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int. J. Cardiol.* 2002; 83: 133-142.
260. Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdjakova A, HALBERG F. Circadian heart rate and blood pressure variability

considered for research and patient care. *Int. J. Cardiol.* 2003; 87: 9-28.

261. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 2010; 107: 20541-20546.

262. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr. Probl. Cardiol.* 2005; 30: 625-662.

263. Ammirati E, Cristell N, Cianflone D, Vermi AC, Marenzi G, De MM, Uren NG, Hu D, Ravasi T, Maseri A, Cannistraci CV. Questing for circadian dependence in ST-segment-elevation acute myocardial infarction: a multicentric and multiethnic study. *Circ. Res.* 2013; 112: e110-e114.

264. Culic V, Eterovic D, Miric D. Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99: 1-8.

265. D'Negri CE, Nicola-Siri L, Vigo DE, Girotti LA, Cardinali DP. Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population. *BMC. Cardiovasc. Disord.* 2006; 6: 1.

266. De LG, Suryapranata H, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Zijlstra F, de Boer MJ. Circadian variation in myocardial perfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am. Heart J.* 2005; 150: 1185-1189.

267. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999; 96: 271-290.

268. Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 641-646.

269. Graham MM, Ghali WA, Southern DA, Traboulsi M, Knudtson ML. Outcomes of after-hours versus regular working hours primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *BMJ Qual. Saf* 2011; 20: 60-67.

270. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, Blacky AR, Smith SC, Jr., Ricou F, Ross J, Jr. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 267-275.
271. Holmes DR, Jr., Aguirre FV, Aplin R, Lennon RJ, Nestler DM, Bell MR, Rihal CS, Ting HH. Circadian rhythms in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2010; 3: 382-389.
272. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Malagoni AM, Manfredini F. Circadian rhythms and reperfusion in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 2846-2847.
273. Morse D, Sassone-Corsi P. Time after time: inputs to and outputs from the mammalian circadian oscillators. *Trends Neurosci*. 2002; 25: 632-637.
274. Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. Mammalian circadian clock system: Molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2010; 62: 876-884.
275. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, Lakatos E, Epstein SE. Circadian variation in ischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992; 86: 22-28.
276. Reavey M, Saner H, Paccaud F, Marques-Vidal P. Exploring the periodicity of cardiovascular events in Switzerland: variation in deaths and hospitalizations across seasons, day of the week and hour of the day. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 2195-2200.
277. Sato M, Matsuo T, Atmore H, Akashi M. Possible contribution of chronobiology to cardiovascular health. *Front Physiol* 2013; 4: 409.
278. Scheer FA, Ter Horst GJ, van D, V, Buijs RM. Physiological and anatomic evidence for regulation of the heart by suprachiasmatic nucleus in rats. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol* 2001; 280: H1391-H1399.
279. Schroder EA, Lefta M, Zhang X, Bartos DC, Feng HZ, Zhao Y,

Patwardhan A, Jin JP, Esser KA, Delisle BP. The cardiomyocyte molecular clock, regulation of Scn5a, and arrhythmia susceptibility. *Am. J. Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C954-C965.

280. Dalby MC, Davidson SJ, Burman JF, Davies SW. Diurnal variation in platelet aggregation with the PFA-100 platelet function analyser. *Platelets*. 2000; 11: 320-324.

281. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 938-949.

282. Hoffman M, Monroe DM, III. A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 958-965.

283. Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F, Colognesi I, Frigato E, Foa A, Bernardi F. Daily and circadian rhythms of tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 646-649.

284. Westgate EJ, Cheng Y, Reilly DF, Price TS, Walisser JA, Bradfield CA, FitzGerald GA. Genetic components of the circadian clock regulate thrombogenesis in vivo. *Circulation* 2008; 117: 2087-2095.

285. Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Absence of circadian variation in the onset of acute myocardial infarction in diabetic subjects. *Br. Heart J.* 1995; 74: 370-372.

286. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol. Int.* 2013; 30: 17-30.

287. Gonzalez RE, Hernandez A, Dibner C, Koehler BB, Pechere-Bertschi A. [Arterial blood pressure circadian rhythm: significance and clinical implications]. *Rev. Med. Suisse* 2012; 8: 1709-5.

288. Bridges EJ, Woods SL. Cardiovascular chronobiology: do you know what time it is? *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2001; 16: 65-79.

289. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, Smith RN, Wang TJ, Roberts WO, Thompson PD, Baggish AL. Cardiac arrest during long-distance running races. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 130-140.

290. Muller JE, Rude RE, Braunwald E, Hartwell TD, Roberts R, Sobel BE, Ritter C, Parker CB, Jaffe AS, Stone PH, . Myocardial infarct extension: occurrence, outcome, and risk factors in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 1-6.

291. Schroder R, Neuhaus KL, Linderer T, Leizorovicz A, Wegscheider K, Tebbe U. Risk of death from recurrent ischemic events after intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: results from the Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction (ISAM) Study. *Circulation* 1987; 76: II44-II51.

292. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 203-209.

293. Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Int* 2010; 32: 65-69.

294. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 77: 325-329.

295. Woods KL, Fletcher S, Jagger C. Modification of the circadian rhythm of onset of acute myocardial infarction by long-term antianginal treatment. *Br. Heart J.* 1992; 68: 458-461.

296. Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Eur. Heart J.* 1992; 13: 594-598.

297. Ajay JY, Gajula PK, Kalaimagal K, Hari BN. Chronopharmacognosy.

Pharmacogn. Rev. 2012; 6: 6-15.

298. Smolensky MH, Peppas NA. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 828-851.

299. Lemmer B. [Chronopharmacology--importance of the biological clock in drug treatment]. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2009; 32: 419-425.

300. White WB, LaRocca GM. Chronopharmacology of cardiovascular therapy. *Blood Press Monit.* 2002; 7: 199-207.

301. Lemmer B. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease. *Clin. Ter.* 2006; 157: 41-52.

302. Martino TA, Young ME. Influence of the cardiomyocyte circadian clock on cardiac physiology and pathophysiology. *J. Biol. Rhythms* 2015; 30: 183-205.

303. Neutel JM, Smith DH. The circadian pattern of blood pressure: cardiovascular risk and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 250-256.

304. Lemmer B. [Chronobiology and chronopharmacology of cardiovascular diseases]. *Wien. Med. Wochenschr.* 1995; 145: 445-447.

305. Lanuza DM, Dunbar SB. Circadian rhythms: implications for cardiovascular nursing and drug therapy. *J. Cardiovasc. Nurs.* 1993; 8: 63-79.

306. Anwar YA, White WB. Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs* 1998; 55: 631-643.

307. Yerushalmi S, Green RM. Evidence for the adaptive significance of circadian rhythms. *Ecol. Lett.* 2009; 12: 970-981.

308. Garcia Del BB, Rumoroso Cuevas JR, Hernandez HF, Trillo NR. Spanish

cardiac catheterization and coronary intervention registry. 22nd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2012). *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed)* 2013; 66: 894-904.

309. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y, Iwasaka T. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 666-671.

310. Kleiman NS, Schechtman KB, Young PM, Goodman DA, Boden WE, Pratt CM, Roberts R. Lack of diurnal variation in the onset of non-Q wave infarction. *Circulation* 1990; 81: 548-555.

311. Lairez O, Roncalli J, Carrie D, Elbaz M, Galinier M, Tauzin S, Celse D, Puel J, Fauvel JM, Ruidavets JB. Relationship between time of day, day of the week and in-hospital mortality in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009; 102: 811-820.

312. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Kaski JC, Reiter RJ, Jimenez-Sosa A. A unicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of Melatonin as an Adjunct in patients with acute myocardial infarction undergoing primary Angioplasty The Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty (MARIA) trial: study design and rationale. *Contemp. Clin. Trials* 2007; 28: 532-539.

313. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. The role of melatonin in acute myocardial infarction. *Front Biosci. (Landmark. Ed)* 2012; 17: 2433-2441.

314. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Saiz MM, Aldea-Perona A, de la Torre JM, Garcia-Camarero T, Consuegra-Sanchez L. Cardioprotection with melatonin in the acute myocardial infarction: awaiting results of MARIA trial? *Int. J. Cardiol.* 2015; 182: 54-55.

315. Mahmoud KD, Lennon RJ, Ting HH, Rihal CS, Holmes DR, Jr. Circadian variation in coronary stent thrombosis. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 183-190.

316. Garcia Barsotti MA, Corbalan HR, Nazzari NC, Marchant DE, Castro GP, Perez PO, Larrain GG. [Prognostic value of noninvasive markers of coronary reperfusion compared to TIMI 3 flow in patients treated with primary angioplasty]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57: 524-530.

317. Perez de PA, Fernandez-Vazquez F, Cuellas-Ramon JC, Gibson CM. [Coronary angiography: beyond coronary anatomy]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59: 596-608.

