

Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC

^aEnrique González Hernández, ^bAdolfo Cabadés O'Callaghan, ^bJavier Cebrián Doménech, ^cVicente López Merino, ^dRafael Sanjuán Mañez, ^eIldefonso Echánove Errazti, ^fJosé Valencia Martín y ^gVicente Bertomeu Martínez, en representación de los investigadores del estudio PRIMVAC

^aUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital La Plana. Villareal. Castellón. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^cProfesor Emérito de Cardiología. Facultad de Medicina. Valencia.

^dUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

^eServicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

^fServicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Alicante.

^gServicio de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Alicante. España.

Introducción y objetivos. Se ha descrito un aumento en la incidencia del infarto agudo de miocardio durante los meses fríos. Se pretende averiguar si existe un ritmo estacional en los ingresos por infarto en las unidades coronarias y en su mortalidad, y determinar si la edad condiciona el efecto de los factores ambientales.

Pacientes y método. A partir del registro PRIMVAC, se estudió a 8.400 pacientes ingresados consecutivamente por infarto agudo de miocardio desde enero de 1995 a diciembre de 1999 en 12 hospitales de la Comunidad Valenciana. Se analizó el ritmo estacional mediante el estudio de series temporales y la ecuación de regresión Cosinor. El análisis de la influencia de la edad en los ingresos y la mortalidad se realizó mediante el test de la χ^2 .

Resultados. El número de ingresos por infarto agudo de miocardio aumentó en invierno y disminuyó en verano. El pico máximo (acrofase) se produjo en invierno, con 2.183 casos ($r^2 = 0,91$), concretamente en el mes de febrero, con 742 casos ($r^2 = 0,66$). La edad condiciona las variaciones estacionales en el número de ingresos ($p = 0,006$), con diferencias estadísticas a partir de los 65 años. Las variaciones en la mortalidad no alcanzan significación.

Conclusiones. Existe un patrón estacional en los ingresos por infarto agudo de miocardio, con un aumento en el número de casos durante el invierno y un descenso durante el verano. La edad de los pacientes condiciona el efecto de los factores ambientales en el infarto. A partir de los 65 años, los sujetos son más sensibles a los mecanismos causantes del aumento de ingresos en invierno.

Palabras clave: *Infarto agudo de miocardio. Ritmo circadiano. Cronobiología. Variaciones estacionales.*

Correspondencia: Dr. E. González Hernández.
Pintor Ribalta, 28. 46470 Catarroja. Valencia. España.
Correo electrónico: gonzalez_enr@gva.es

Recibido el 29 de mayo de 2003.
Aceptado para su publicación el 27 de octubre de 2003.

Seasonal Variations in Admissions for Acute Myocardial Infarction. The PRIMVAC Study

Introduction and objectives. Some authors have described seasonal variations in the incidence of acute myocardial infarction. The aim of this study was to determine the existence of seasonal rhythms in admissions for acute myocardial infarction to coronary care units, and in mortality, and to analyze the influence of age on environmental factors.

Patients and method. The study included a total of 8400 consecutive patients with acute myocardial infarction admitted to 12 coronary care units in the PRIMVAC registry from January 1995 to December 1999. Seasonal rhythms were analyzed with the time series method and the Cosinor regression equation. The influence of age was analyzed with the χ^2 test.

Results. The total number of admissions increased in winter and decreased in summer. The highest peak (acrophase) occurred in winter, with 2183 cases ($r^2=0.91$), specifically in February, with 742 cases ($r^2=0.66$). The age of the patients conditioned seasonal variations ($P=.006$), and the influence was statistically significant for patients over 65 years of age. Changes in mortality with time did not reach statistical significance.

Conclusions. A seasonal rhythm in admissions for acute myocardial infarction was found, with an increase in winter and a decrease in summer. Age conditioned the effect of environmental factors on acute myocardial infarction, and patients aged 65 years or older were more sensitive to mechanisms that led to increases in admissions in winter.

Key words: *Acute myocardial infarction. Circadian rhythm. Chronobiology. Seasonal variations.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
 UCIC: unidades de cuidados intensivos
 cardiológicos.
 IS: índice estacional.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la progresión temporal de los fenómenos biológicos demuestra que existen variaciones predecibles incluidas en los ritmos circadianos (aproximadamente 24 h) o en otro tipo de ciclos¹. La recopilación de estudios previos^{2,3} y el desarrollo de métodos con utilidad clínica han llevado a la creación de laboratorios de cronobiología⁴ y al creciente reconocimiento del papel de la alteración de los distintos relojes biológicos en un gran número de enfermedades, así como su repercusión en la salud pública⁵.

En 1937 aparecieron los primeros estudios^{6,7} que describen un aumento de la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) durante los meses de invierno; trabajos posteriores realizados en Norteamérica⁸, Asia⁹ y Europa¹⁰ confirman estas observaciones. En 1987, Muller et al¹¹ señalaron en un artículo la posibilidad de que el IAM y la muerte súbita de origen cardíaco isquémico y no isquémico (presumiblemente por arritmias ventriculares) tuvieran una variación circadiana. De manera simultánea, los investigadores del estudio de Framingham¹² publicaron un trabajo que recogía la información de 38 años y 5.209 casos, con similares resultados.

Resulta llamativa la práctica ausencia de datos propios en España sobre la influencia de los factores ambientales en el IAM, con algunas excepciones, como un estudio¹³ sobre la relación entre el estrés térmico y el IAM en la ciudad de Valencia presentado en el XXXI Congreso de la Sociedad Española de Cardiología en 1995, y un trabajo posterior del grupo ARIAM¹⁴.

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro trabajo son: *a*) averiguar si existe un ritmo estacional en los ingresos por IAM en las unidades de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC) y en la mortalidad de estos pacientes durante su estancia en éstas, y *b*) determinar si la edad de los pacientes con IAM condiciona el efecto de los factores ambientales.

PACIENTES Y MÉTODO**Obtención de los datos**

Los datos utilizados se han obtenido a partir del es-

tudio PRIMVAC (Proyecto de Registro del Infarto de Miocardio en Valencia, Alicante y Castellón)¹⁵. Este registro incluye información exhaustiva de todos los pacientes dados de alta con el diagnóstico de IAM en las UCIC de los hospitales participantes de la Comunidad Valenciana.

De los 17 hospitales incluidos en el registro, que atienden a una población global cercana al 75% del total de la Comunidad Valenciana, se han seleccionado 12 centros que han permanecido de forma ininterrumpida en el registro desde 1995 hasta 1999 y se encuentran repartidos por las 3 provincias de la Comunidad Valenciana, dando cobertura al 57% de la población (alrededor de 2,5 millones del total de habitantes).

La fiabilidad de los datos y el control de calidad de su tratamiento fueron verificados mediante una auditoría externa y reuniones periódicas de los investigadores¹⁵.

En estos 12 hospitales ingresaron consecutivamente 8.400 pacientes con el diagnóstico de IAM entre el 1 de enero de 1995 y el 31 diciembre de 1999. La edad media de los pacientes fue de 65 ± 12 años y el 76% eran varones.

Definición de los parámetros temporales

Las variables se han agrupado por meses y por estaciones. Se ha corregido el número de días para cada mes mediante la siguiente ecuación:

$$\text{meses normalizados} = (\text{n.º casos/días del mes}) \times 30.$$

Las estaciones se han considerado según las fechas meteorológicas.

Análisis estadístico

Las series temporales son un método de análisis estadístico muy utilizado en los estudios epidemiológicos cuando las observaciones tienen un carácter cronológico. De los componentes de una variable se estudian las variaciones estacionales, que recogen las oscilaciones producidas en períodos de repetición iguales o inferiores a un año, así como su tendencia. Un índice estacional (IS) con valor de 1 implica un mes sin variaciones estacionales. Si tiene un valor > 1 , el componente estacional es positivo y está cuantificado (en tanto por uno) por la diferencia entre el índice estudiado y el valor 1; por ejemplo, un IS del 1,03 supone un aumento de 0,03 (transformado en porcentaje sería el 3%), y si el estudio determina un IS = 0,9 hay una disminución de 0,1, es decir el 10% en el valor general de la serie.

Para determinar si la edad tiene algún efecto en el patrón estacional, se analizó a 3 subgrupos, aceptados de forma unitaria en la mayoría de los trabajos epidemiológicos¹⁶⁻¹⁸, formados por los sujetos ≤ 65 años de

edad, por los de 66-74 años y por los > 74 años.

Mediante el análisis de series temporales se puede conocer las variaciones estacionales de una variable y su tendencia a largo plazo.

El estudio de los ritmos circadianos se realizó aplicando la regresión múltiple Cosinor³, que permite definir cuantitativamente el ritmo en individuos, poblaciones o grupos específicos¹⁻⁴ agrupando las variables (número de ingresos, número de muertes) por 12 meses o 4 estaciones. Su representación gráfica, la ecuación armónica simple, se expresa en función de:

$$\text{variable} = C + B \cos(2\pi t) + A \sin(2\pi t)$$

donde t es el tiempo (12 meses, 4 estaciones); C es la constante de la regresión o Mesor, que equivale al valor promedio de la función; B es el coeficiente de la variable coseno dependiente; A es el coeficiente de la variable seno dependiente, y la acrofase, la distancia en unidad de tiempo hasta el pico de la función.

Las variaciones estacionales por grupos de edad en relación con el número de ingresos y la mortalidad se estudiaron mediante el test de la χ^2 . Se consideró eran estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$

RESULTADOS

Variaciones estacionales del número de ingresos

Análisis mensual

El número de ingresos por IAM mostró una variación estacional, con un aumento del índice en noviembre (IS = 1,09 [incremento del 9%]), diciembre (IS = 1,1 [incremento del 10,2%]) y enero (IS = 1,09 [incremento del 9%]) y un descenso en agosto y septiembre (IS = 0,89 [disminución del 11%]).

La representación gráfica (fig. 1) de los resultados permite apreciar con más claridad el marcado patrón estacional del número de ingresos por IAM, con un aumento en los meses fríos y un descenso en los meses cálidos.

Análisis estacional

Al agrupar los ingresos por estaciones (fig. 2) se confirma la existencia de variaciones estacionales, con una mayor frecuencia de ingresos en invierno (IS = 1,04 [incremento del 4%]) que en verano (IS = 0,92 [disminución del 8%]).

Tendencia del número de ingresos

Si «desestacionalizamos» la serie, es decir, le quitamos a la serie original el efecto estacional, se observa que la tendencia en el número de ingresos es estacionaria, con ligeras oscilaciones pero sin que se observe

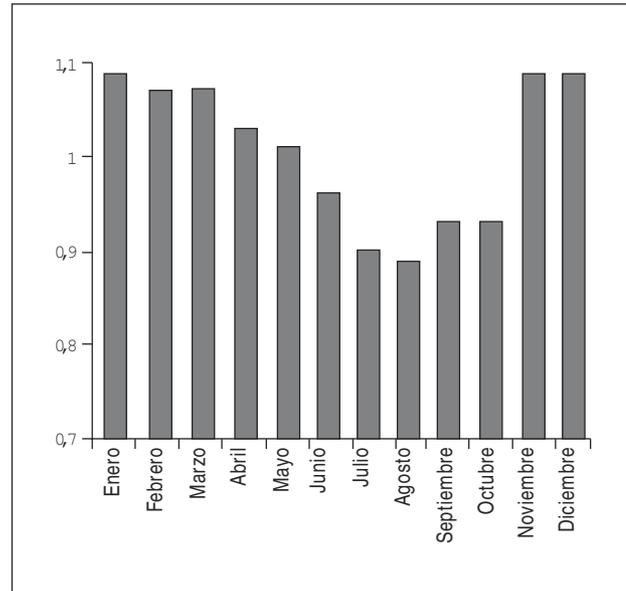


Fig. 1. Representación de los índices de variación estacional del infarto agudo de miocardio por meses normalizados.

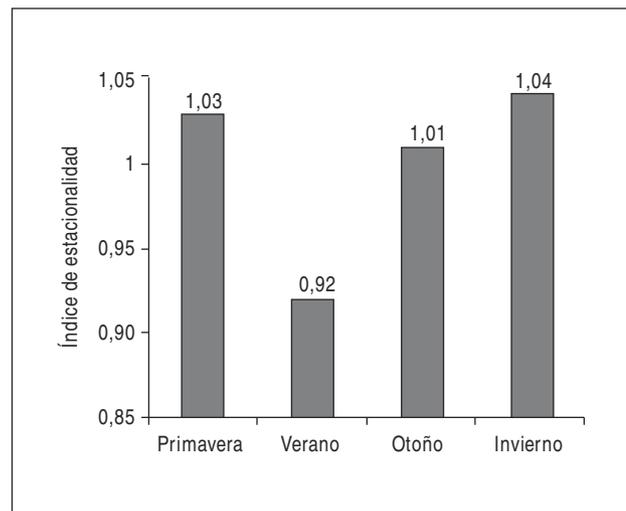


Fig. 2. Representación del índice estacional por estaciones meteorológicas.

ningún cambio durante el año.

Variaciones estacionales del número de fallecimientos

No se han encontrado variaciones estacionales claras en el número de fallecimientos considerados por meses o por estaciones. La representación gráfica (fig. 3) de la mortalidad en valores absolutos reprodujo el mismo patrón observado en el número de ingresos; esto se puede atribuir a que el número total de fallecimientos depende básicamente del número de ingresos.

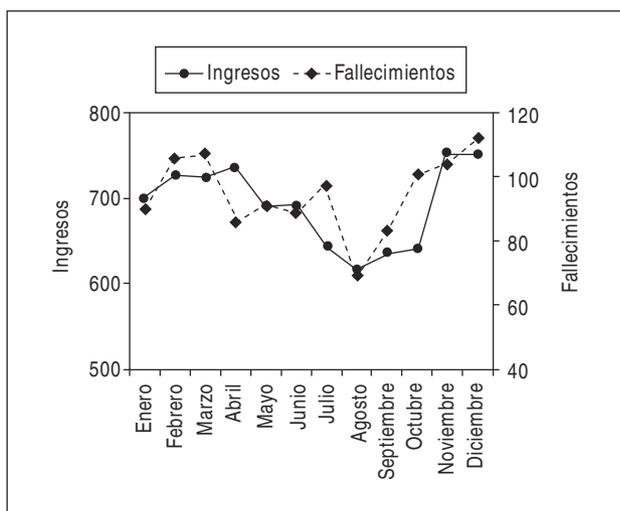


Fig. 3. Representación del número de ingresos y fallecimientos en valores absolutos por meses normalizados.

El porcentaje de mortalidad (tabla 1) muestra un ritmo estacional, aunque sin alcanzar significación estadística.

Influencia de la edad en las variaciones estacionales

La edad de los pacientes condiciona los efectos de las variaciones estacionales en cuanto al número de ingresos (tabla 2), con un valor de $p = 0,006$.

Al analizar los resultados estadísticos de la tabla 2 se observa que el punto de corte de la edad de los pacientes en el que aparecen diferencias significativas ($p = 0,04$), es el de ≥ 65 años.

Respecto a la mortalidad, no se puede afirmar que la edad de los pacientes condicione los efectos de las variaciones estacionales (tabla 1).

Análisis de las variaciones estacionales

Análisis por meses

La aplicación de la ecuación de regresión ha sido explicativa para los ingresos mensuales, con un coeficiente de determinación $r^2 = 0,66$.

$$N.^{\circ} \text{ ingresos} = 690,6 + 25,67 \times \cos(2\pi t) + 43,98 \times \sin(2\pi t)$$

El mesor (valor medio) del número de ingresos pre-

dichos es de 690, la amplitud (número máximo de ingresos) de 742 y la acrofase tiene lugar en febrero. En la figura 4 se observa la representación de los valores calculados y reales.

Análisis por estaciones

Al aplicar la ecuación Cosinor al número de ingresos agrupados por estaciones (fig. 5) se obtiene un coeficiente de determinación $r^2 = 0,91$, con la siguiente fórmula:

$$N.^{\circ} \text{ ingresos} = 2099,99 + 82,99 \times \cos(2\pi t) + 73 \times \sin(2\pi t)$$

con un valor medio en el número de ingresos predicho (mesor) de 2.100 y un pico máximo (amplitud) de 2.183 casos durante el invierno (acrofase).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, al igual que los obtenidos por otros trabajos^{8-10,14,19}, demuestran que existe una variación estacional en la incidencia de IAM.

En opinión de Douglas et al¹⁰, este patrón estacional tiene su origen en el estrés térmico. Otros autores²⁰ observan que los cambios de temperatura ejercen un papel en la fisiopatología de los fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular. Estos hallazgos han sido confirmados en un reciente trabajo²¹, que señala que la temperatura ambiente y la presión atmosférica son los mejores predictores de isquemia cerebral.

Los trabajos citados muestran que la relación entre estrés térmico e IAM es evidente, y ello con independencia de la zona geográfica; no obstante, resulta llamativo que el patrón estacional observado en el número de ingresos por IAM en España^{13,14} reproduzca exactamente el encontrado por otros autores en zonas como el norte de Estados Unidos⁸ o Escocia¹⁰, países cuyo clima muestra marcados cambios estacionales, sobre todo si se compara con el clima mediterráneo de la Comunidad Valenciana. Esto indica que, aunque el estrés térmico tiene un papel etiológico muy importante en las variaciones estacionales de la presentación de IAM, ya que el mayor número de ingresos ocurre en los meses fríos, en nuestro entorno no debe ser el único factor. Estas mismas dudas se plantean los autores del estudio NRM-2 (National Registry of Myocardial Infarction-2)⁸, al observar que

TABLA 1. Porcentaje de mortalidad total y número de fallecimientos relacionados con la edad de los pacientes

	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
Mortalidad total	12,9%	12,8%	14%	14,3%	13,5%
Fallecimientos relacionados con la edad, n (%)					
< 74 años ($p = 0,887$)	157 (9,5)	143 (9,2)	150 (10)	158 (9,8)	608
≥ 74 años ($p = 0,577$)	123 (23,6)	110 (25,7)	136 (25,6)	147 (27,4)	516

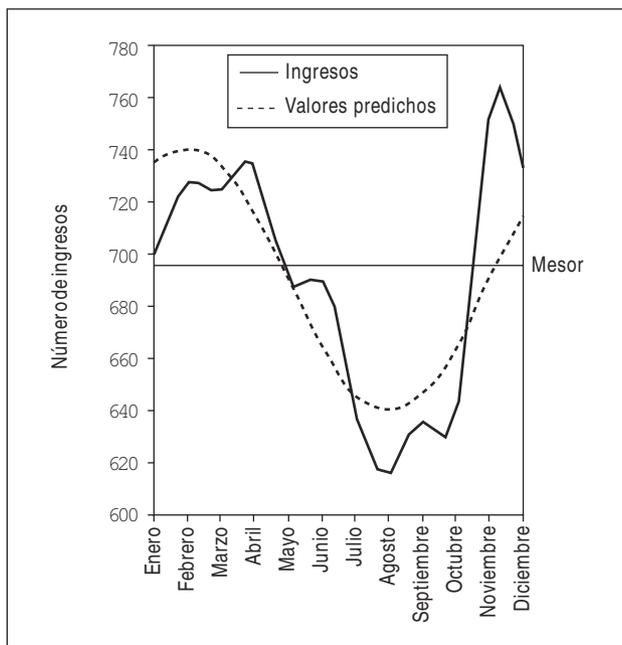


Fig. 4. Comparación entre valores calculados y reales del número de ingresos mensuales.

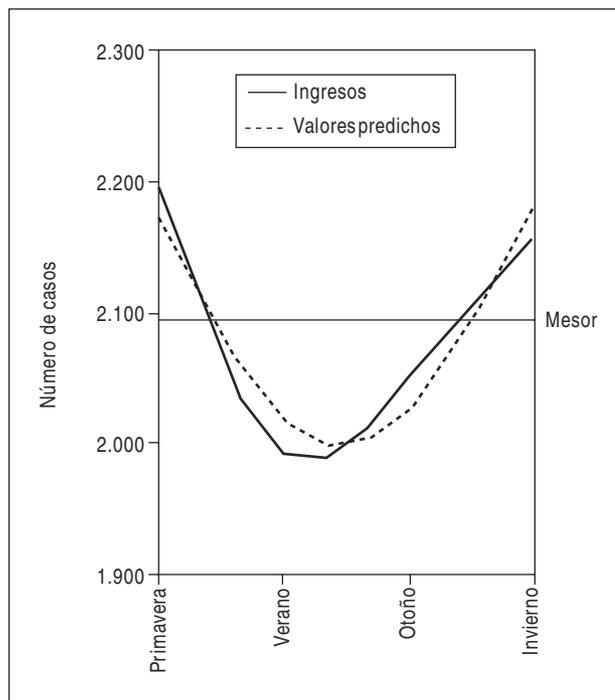


Fig. 5. Comparación entre valores calculados y reales del número de ingresos en cada estación.

otros trabajos²² encuentran un incremento similar de los ingresos por IAM relacionado con la elevación de la temperatura en verano o con los días más fríos, tanto de invierno como de verano²³. Estos hallazgos sugieren la existencia de causas independientes de la temperatura ambiental pero relacionadas con las variaciones bruscas de la temperatura, y que los mecanismos iniciales responsables del IAM, sobre el que actúan los cambios ambientales, sean probablemente multifactoriales.

El trabajo de Martínez et al¹³ explica estos resultados, en apariencia contradictorios, al demostrar la existencia de una franja de bienestar térmico situada entre los 20 y los 26 °C en la que se producen menos infartos, y una zona de estrés térmico que comienza por debajo de los 10 °C y por encima de los 26 °C en el que aumenta su número, actuando la temperatura como un mecanismo de acción que influye el tono simpático, la presión arterial, la función de las plaquetas, etc.^{24,25}.

También es posible que las infecciones agudas del tracto respiratorio, más frecuentes durante los meses fríos, contribuyan a que el IAM sea más habitual en invierno, ya que existen evidencias de la asociación entre infección aguda respiratoria e IAM²⁶⁻²⁸.

Algunos trabajos²⁹ muestran variaciones estacionales en los factores de la coagulación, en concreto del fibrinógeno y del factor VII activado, con un incremento significativo durante los meses fríos que explicaría en parte el aumento de la morbimortalidad de las enfermedades cardiovasculares en invierno. El mecanismo último que explica el aumento del fibrinógeno

en los meses fríos no está claro; algunos trabajos³⁰ prueban su relación con las infecciones agudas respiratorias, pero no con la temperatura ambiente.

El estudio de los mecanismos del patrón estacional en el IAM no es un tema cerrado, ya que, aunque se acepta que el estrés térmico tiene una gran influencia, otros factores también han demostrado tener papel etiológico. Un reciente estudio³¹ muestra que existe una relación clara entre la contaminación atmosférica (valores de dióxido de sulfuro y número de partículas por millón con tamaño inferior a 10 µm) y el número de ingresos por enfermedad cardiovascular. Estos datos complementan un trabajo previo³² que demuestra la relación entre el aumento en la contaminación del aire y los niveles de proteína C reactiva. Tal vez todos estos datos estén relacionados y las variaciones bruscas de temperatura, además de actuar como un agente

TABLA 2. Número de ingresos relacionados con la edad de los pacientes

Edad (años)	Primavera	Verano	Otoño	Invierno	Total
< 65	915 (26,3)	873 (25,2)	829 (23,9)	855 (24,6)	3.472
65-74*	740 (26)	679 (23,9)	675 (23,7)	749 (26,3)	2.843
> 74	520 (25,8)	427 (21,2)	531 (26,4)	536 (26,6)	2.014

*p = 0,006.

Los valores expresan el número con el porcentaje entre paréntesis.

físico^{24,25,29} sobre la fisiopatología cardiovascular, provocan un aumento del consumo energético y, con ello, de la contaminación atmosférica relacionada con la enfermedad cardiovascular³¹. Serán necesarios futuros estudios que aclaren estas cuestiones.

Variaciones estacionales en la mortalidad del infarto agudo de miocardio

En nuestro trabajo observamos que la mortalidad es más baja en verano que en invierno; sin embargo, a diferencia de otros autores³³⁻³⁵, no encontramos significación estadística en las variaciones estacionales de la mortalidad, posiblemente por el tamaño de la muestra, que en nuestro caso es de sólo 1.135 fallecimientos (el estudio de Sheth et al³³ recoge 159.884 fallecimientos).

Parece evidente que la mortalidad por causas cardiovasculares, como el IAM, es mayor durante el invierno, no sólo en estudios específicos³³⁻³⁵ sobre cardiopatía isquémica aguda, sino también cuando se compara con la causada por otras enfermedades³⁶, como los procesos neoplásicos, que no muestran estas oscilaciones. Los factores a los que se atribuye el aumento de la mortalidad invernal coinciden con los causantes del patrón estacional del IAM, pero cada vez adquiere más peso el origen multifactorial en detrimento de que la causa sea sólo el estrés térmico. El estudio de Sheth et al³³ mereció un editorial³⁷ de la revista *Circulation* en el que se plantea la posibilidad de atribuir el aumento de la mortalidad por causa cardiovascular en invierno a las alteraciones de los relojes biológicos localizados en los núcleos supraquiasmáticos, cuyo ritmo se encuentra determinado por la alternancia día-noche, es decir, por los ciclos de luz y oscuridad. De estos ciclos dependen funciones como la secreción de cortisol³⁸, la presión arterial³⁹, el tono vasomotor⁴⁰, el activador tisular del plasminógeno⁴¹, las citocinas proinflamatorias⁴², etc., de modo que la disminución del número de horas de luz solar en invierno podría modular los procesos fisiopatológicos relacionados con el aumento de mortalidad, y no el frío invernal. Un trabajo de Kloner et al⁴³, en el que se analizaron 220.000 fallecimientos debidos a cardiopatía isquémica ocurridos entre 1985 y 1996 en Los Ángeles, California, apoyaría esta teoría, al no encontrar relación entre la mortalidad por IAM y los cambios de temperatura dentro de los 2 meses pico (diciembre y enero).

Influencia de la edad en las variaciones estacionales

Hemos observado que la edad de los pacientes es un condicionante del patrón estacional que muestra el IAM. En nuestro trabajo es a partir de los 65 años

cuando los pacientes son más sensibles a los mecanismos causantes del aumento de infartos en invierno, lo que coincide con los datos de otros autores^{34,36}. No obstante, los resultados publicados en la bibliografía médica son muy variados y en ocasiones contradictorios. Así, en algunos trabajos, el punto de corte en el que aparecen las variaciones estacionales es de 75 años³³; por el contrario, en otros⁴⁴ se observa la pérdida de ritmo estacional a partir de los 75 años.

Resulta llamativo que se utilicen los mismos argumentos para explicar resultados distintos. Así, para unos autores³³, el patrón estacional del número de IAM en los mayores de 65 y/o 75 años se debería al exceso de respuesta a las condiciones ambientales, al disminuir la reserva de los ritmos circadianos fisiológicos con la edad; otros autores⁴⁴ opinan que la pérdida del patrón estacional a partir de los 75 años se debe a la reducción, con la edad, de los ritmos circadianos fisiológicos. Es evidente que se precisan más estudios que aclaren definitivamente si la edad de los pacientes condiciona los factores ambientales.

En nuestro trabajo no se observa que la edad influya en las variaciones estacionales de la mortalidad debida a IAM, posiblemente por el tamaño de la muestra. En series más amplias^{33,34} sí se ha apreciado un aumento de la mortalidad por infarto de miocardio durante el invierno asociado a la edad.

Análisis de las variaciones estacionales

Los métodos estadísticos utilizados para analizar el patrón estacional del IAM varían en los distintos trabajos publicados. En realidad, basta con representar gráficamente el número de ingresos en el tiempo para apreciar que existen cambios recurrentes y con una oscilación reproducible durante los meses o las estaciones en los que el número de casos está por encima o por debajo de los valores medios (cuando no existe influencia estacional). El problema radica en hallar un modelo matemático que permita predecir el momento en que se producirán estas variaciones dependientes del tiempo y los picos máximos y mínimos de la variable analizada.

En este trabajo se ha comprobado que la regresión múltiple de Cosinor⁴ es una función matemática que se ajusta muy bien a la predicción de las variaciones en el tiempo que presenta la cardiopatía isquémica aguda, coincidiendo con la opinión de otros autores²⁻⁴ en que los métodos «ritmométricos» son los modelos matemáticos más adecuados para analizar los ritmos biológicos (cronobiología). Si, además, tenemos en cuenta que al desestacionalizar la serie se ha comprobado que, en nuestro caso, durante 5 años el número de ingresos para la población estudiada permanece estable, la regresión de Cosinor que hemos obtenido, por ejemplo, en el caso de los meses:

$$N.^{\circ} \text{ ingresos} = 690,6 + 25,67 \times \cos(2\pi t) + 43,98 \times \sin(2\pi t)$$

nos daría una aproximación de los ingresos esperados y de la fecha en que se producirían.

Limitaciones del estudio

El registro PRIMVAC, al igual que todos los registros, no fue diseñado específicamente para realizar un estudio cronobiológico, pero sus características (continuidad en el tiempo y con registro de la fecha de ingreso) permite realizar análisis ritmométricos y conocer mejor los aspectos etiopatogénicos y logísticos de la cardiopatía isquémica en la Comunidad Valenciana.

El estudio PRIMVAC recoge solamente los ingresos en la UCIC, por lo que no registra los casos ingresados en otras áreas hospitalarias que pudieran tener perfiles clínicos distintos⁴⁵, y tampoco abarca a todos los hospitales de la Comunidad Valenciana. Sería conveniente disponer de registros más amplios que aportaran información de todos los hospitales y que completaran los resultados que hemos obtenido.

CONCLUSIONES

Existe un patrón estacional en los ingresos por IAM en las UCIC de la Comunidad Valenciana, con un aumento en el número de casos durante el invierno y un descenso durante el verano.

La edad de los pacientes condiciona el efecto de los factores ambientales sobre la cardiopatía isquémica aguda. A partir de los 65 años, los sujetos son más sensibles a los mecanismos del aumento de infartos en invierno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol* 1969;31:675-725.
2. Halberg F, Johnson E.A, Nelson W, Runge W, Sothorn R. Autorhythmometry procedures for physiologic self-measurements and their analysis. *Physiology Teacher* 1972;1:1-11.
3. Tong YL. Parameter estimation in studying circadian rhythms. *Biometrics* 1976;32:85-94.
4. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinorhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.
5. Richter CP. Biological clocks in medicine and psychiatry. Springfield: Charles C Thomas, 1965; p. 62-75.
6. Masters AM, Dack S, Jaffe HL. Factors and events associated with onset of coronary artery thrombosis. *JAMA* 1937;109:546-9.
7. Rosahn PD. Incidence of coronary thrombosis. *JAMA* 1937;109:1294-9.
8. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1226-33.
9. Marshall RJ, Scragg R, Bourke P. An analysis of the seasonal variation of coronary heart disease and respiratory disease mortality in New Zealand. *Int J Epidemiol* 1988;17:325-31.
10. Douglas AS, Dunnigan MG, Allan TM, Rawles JM. Seasonal va-

- riation in coronary heart disease in Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:575-82.
11. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
12. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987; 60:801-6.
13. Martínez B, Ranz JM, Pitarch R, Cabadés A, Cebrian J, López Merino V, et al. Estrés térmico e infarto agudo de miocardio en la ciudad de Valencia [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1995;48(Supl 6):57.
14. López JB, Andrés J, Marabini S, Garmendia JR, Aguilar MD, Berrocal C, y grupo ARIAM. Rendimientos específicos de una base de datos: aspectos relativos a la cronobiología. *Med Intensiva* 1999;23:333-45.
15. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999;52:123-33.
16. Sáez T, Suárez C, Blanco F, Gabriel R. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la población anciana española. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:864-73.
17. Rohlf I, Elosúa R, Masiá R, Sala J, Marrugat J. Tendencias en la proporción de pacientes menores de 75 años con infarto agudo de miocardio que presentan Killip III-IV. Variables asociadas con su aparición y con el pronóstico: 1978-1997. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:117-23.
18. Morillas PJ, Cabades A, Bertomeu V, Echanove I, Colomina F, Cebrian J, et al. Infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 45 años. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1124-31.
19. Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996;132:579-85.
20. Pan WH, Li LA, Tsai MJ. Temperature extremes and mortality from coronary heart disease and cerebral infarction in elderly chinese. *Lancet* 1995;345:353-5.
21. Fiegin VL, Nikitin YP, Bots ML, Vinogradova TE, Grobbee DE. A population-based study of the associations of stroke occurrence with weather parameters in Siberia, Russia (1982-92). *Eur J Neurol* 2000;7:171-8.
22. Heyer HE, Teng HC, Barris W. The increased frequency of acute myocardial infarction during summer months in a warm climate. *Am Heart J* 1953;45:741-6.
23. Marchant B, Ranjadayalan K, Stevenson R, Wilkinson P, Timmis AD. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature. *Br Heart J* 1993;69:385-7.
24. Kawahara J, Sano H, Fukuzaki H, Saito K, Hirouchi H. Acute effects of exposure to cold on blood pressure, platelet functional sympathetic nervous in humans. *Am J Hypertens* 1989;2:724-6.
25. Bull GM, Brozovic M, Chakrabarti R, Meade TW, Morton J, North WR, et al. Relationship of air temperature to various chemical, haematological, and haemostatic variables. *J Clin Pathol* 1979;32:16-20.
26. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-2.
27. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:1467-71.
28. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis* 1998;26:719-34.
29. Mavri A, Guzic-Salobir B, Salobir-Pajnic B, Keber I, Stare J,

- Stegnar M. Seasonal variation of some metabolic and haemostatic risk factors in subjects with and without coronary artery disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:359-65.
30. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994;343:435-9.
 31. Sunyer J, Ballester F, Le Tertre A, Atkinson R, Ayres J, Forastiere F, et al. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (The Aphea-II study). *Eur Heart J* 2003;24:752-60.
 32. Peters A, Frohlich M, Doring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson WL, et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men; results from the MONICA-Augsburg Study. *Eur Heart J* 2001;22:1198-204.
 33. Sheth T, Nair C, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: the effect of age. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1916-9.
 34. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. *Eur Heart J* 2000;21:315-20.
 35. Enquesselassie F, Dobson AJ, Alexander HM, Steele PL. Seasons, temperature and coronary disease. *Int J Epidemiol* 1993;22:632-6.
 36. Yan YY. The influence of weather on human mortality in Hong Kong. *Soc Sci Med* 2000;50:419-27.
 37. Zipes DP. Warning: the shorts days of winter may be hazardous to your health. *Circulation* 1999;100:1590-2.
 38. Vernikos-Danellis J, Winget CM. The importance of light, postural and social cues in the regulation of the plasma cortisol rhythms in man. En: Reinberg A, Halberg F, editors. *Chronofarmacology*. New York: Pergamon, 1979; p. 101-6.
 39. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
 40. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to α -sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
 41. Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F. 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.
 42. Domínguez A, Abreu P, García MJ, De la Rosa A, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:555-60.
 43. Kloner RA, Poole WK, Perritt RL. When throughout the year is coronary death most likely to occur? A 12-year population-based analysis of over 220,000 cases. *Circulation* 1999;100:1630-4.
 44. Hjalmarsen A, Gilpin E, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, et al. Differing circadian patterns of symptoms onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:267-75.
 45. Bosch X, Pérez J, Ferrer E, Ortiz J, Pérez-Alba JC, Heras M, et al. Perfil clínico, tratamiento y pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio no ingresados en una unidad coronaria: utilidad de los cuidados intermedios como lugar de ingreso inicial. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:262-70.