

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio

Juan B. López Messa<sup>a</sup>, José R. Garmendia Leiza<sup>b</sup>, María D. Aguilar García<sup>b</sup>, Jesús M. Andrés de Llano<sup>b</sup>, Carlos Alberola López<sup>c</sup>, Julio Ardura Fernández<sup>b</sup> y los investigadores del Grupo de Estudio ARIAM\*

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Río Carrión. Palencia. España.

<sup>b</sup>Laboratorio de Cronobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.

<sup>c</sup>ETSI Telecomunicaciones. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

**Introducción y objetivos.** El objetivo de este trabajo es analizar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio.

**Pacientes y método.** Análisis retrospectivo de 54.249 pacientes incluidos en la base de datos del proyecto ARIAM con diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Se analizan las variables hora de inicio, edad, sexo, cardiopatía isquémica previa, estado en el momento del alta de la unidad coronaria, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular previo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, tabaquismo y reinfarto. 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 ( $p < 0,01$ ) con pico a las 10,07 y valle a las 4,46 h. Todos los subgrupos categorizados por la presencia de las variables analizadas presentaron ritmo circadiano, con una curva ajustada de aspecto sinusoidal. Los pacientes con diabetes, reinfarto y tabaquismo muestran una curva sinusoidal de aspecto bimodal.

**Conclusiones.** El infarto agudo de miocardio presenta ritmo circadiano. La diabetes, el tabaquismo y el reinfarto pueden modificar el ritmo habitual de aparición del infarto.

**Palabras clave:** Ritmo circadiano. Infarto agudo de miocardio. Factores de riesgo cardiovascular.

## Cardiovascular Risk Factors in the Circadian Rhythm of Acute Myocardial Infarction

**Introduction and objectives.** The aim of this study was to analyze the influence of modifiable cardiovascular risk factors on the circadian rhythm of acute myocardial infarction.

**Patients and method.** We analyzed a retrospective cohort of 54 249 patients from a multicenter study of acute myocardial infarction (the Spanish ARIAM study). The variables were time of onset of symptoms, age, sex, previous ischemic heart disease, coronary unit discharge status, previous stroke, familial antecedents of ischemic heart disease, hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and reinfarction. To verify the presence of circadian rhythm, we developed a simple test of equality of time series based on cosinor analysis of multiple sinusoid curves. Three sinusoids (24, 12 and 8 hour periods) were used.

**Results.** The time of onset of pain showed a circadian rhythm ( $P < .01$ ), with a peak at 10:07 am and a trough at 4:46 am. All subgroups categorized according to the presence of the variables analyzed here showed a circadian rhythm, with a sinusoid curve after adjustment. In patients with diabetes or reinfarction or who were smokers, the sinusoid curve was bimodal.

**Conclusions.** Time of onset of symptoms in patients with acute myocardial infarction follows a circadian rhythm. Diabetes, smoking and reinfarction can modify the standard circadian rhythm of onset of myocardial infarction.

**Key words:** Circadian rhythm. Acute myocardial infarction. Cardiovascular risk factors.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

\*Al final del artículo se relacionan los investigadores del Grupo de Estudio ARIAM.

Correspondencia: Dr. J.B. López Messa.  
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Río Carrión.  
Avda. Donantes de sangres, s/n. 34005 Palencia. España.  
Correo electrónico: [jlomessa@telefonica.net](mailto:jlomessa@telefonica.net)

Recibido el 25 de marzo de 2004.

Aceptado para su publicación el 27 de mayo de 2004.

## INTRODUCCIÓN

Históricamente, han sido continuos los esfuerzos de aproximación al conocimiento de los principales factores de riesgo cardiovascular y del infarto agudo de miocardio (IAM), en un intento por ampliar el saber existente sobre aspectos clínicos, fisiopatológicos, epi-

## ABREVIATURAS

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

IAM: infarto agudo de miocardio.

RC: ritmo circadiano.

demiológicos o terapéuticos de la enfermedad. El avance en la metodología cronobiológica experimentado durante los últimos años ha permitido conocer aspectos nuevos sobre el comportamiento de los fenómenos rítmicos en los distintos factores de riesgo cardiovascular que no habían sido considerados en épocas precedentes<sup>1-14</sup>.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, ya bien conocidos, son factores predisponentes para el desarrollo de las distintas presentaciones del síndrome coronario agudo. Igualmente, muchos de ellos se comportan como factores pronósticos de la evolución de los pacientes que han sufrido un IAM<sup>15-17</sup>. Entre estos factores, prestaremos especial atención a los que pueden estar relacionados con la variabilidad circadiana del IAM.

En los últimos años se han publicado estudios que sugieren la existencia de una variabilidad en el tiempo de los eventos cardiovasculares, con una distribución irregular de los episodios de isquemia miocárdica. Todos ellos han mostrado una distribución no uniforme, con aumentos en su incidencia durante determinadas horas, días de la semana o meses<sup>4,18-28</sup>.

Aunque la isquemia miocárdica puede producirse en cualquier momento del día, se ha constatado la existencia de una variación circadiana en la aparición de los episodios de cardiopatía isquémica aguda en la población general. Durante el desarrollo del estudio MILLIS<sup>18</sup> se comprobó que había un patrón circadiano en la aparición de episodios de IAM. Otros estudios han confirmado lo descrito<sup>12,25,28-34</sup>, aunque con ligeras variaciones en la hora exacta del inicio y final de los picos según los distintos trabajos.

La presencia de determinados factores parece modificar el ritmo circadiano (RC) característico del inicio del infarto en la población general e induce, en los pacientes con dichos factores, la presentación clínica del IAM en una franja horaria distinta<sup>22,35,36</sup>. En los pacientes con cardiopatía isquémica previa, entendida como cualquiera de sus manifestaciones (angina de pecho, IAM o hallazgo casual angiográfico o a través de pruebas funcionales, asintomático), se observa un ritmo similar al de la población general, con un pico matutino de incidencia. 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)<sup>20</sup>.

En el estudio ISIS-2 se ha demostrado la ausencia de RC en los pacientes diabéticos<sup>37</sup>, mientras que otros trabajos han mostrado variaciones circadianas en estos mismos pacientes, con un pico de incidencia entre las 6.00 y las 12.00 h de la mañana<sup>29</sup>. Los pacientes mayores de 70 años, los fumadores y las mujeres muestran en algunos estudios una distribución bimodal en sus episodios de isquemia, con un doble pico matutino y vespertino en el inicio de los síntomas del infarto<sup>20,22</sup>.

El presente trabajo se centra en el estudio de las horas de inicio de los síntomas del IAM en la población general y en las posibles modificaciones que pueden producir los distintos factores de riesgo cardiovascular modificables sobre el ritmo detectado.

## PACIENTES Y MÉTODO

Para la elaboración de este trabajo se han utilizado los datos del registro del proyecto ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio). Con ellos, se ha analizado la hora de inicio de los síntomas del IAM y se ha procedido al análisis de otras variables que pudieran modificar la periodicidad observada en el momento del inicio de los síntomas del infarto.

El proyecto ARIAM es un estudio multicéntrico de ámbito nacional, con 119 centros de referencia repartidos por toda la geografía nacional<sup>38</sup>. La base de datos ARIAM es un registro abierto que actualiza sus datos de manera permanente, entre los que se incluye la recogida de los principales factores de riesgo cardiovascular<sup>39</sup>. La recogida de casos se realiza de manera consecutiva desde la fecha de adscripción de los centros participantes al proyecto ARIAM. Actualmente cuenta con más de 86.000 casos y recluta a unos 10.000 casos nuevos anuales.

La población de estudio está constituida por 54.249 pacientes registrados entre mayo de 1994 y octubre de 2003 en dicha base de datos. Para el estudio del RC de los factores de riesgo cardiovascular se ha utilizado a una subpoblación de 18.665 casos que recogen de manera completa la presencia o no de dichas variables, obtenidos de la base de datos DATARIAMCAR asociada a la base de datos general de 54.249 casos. Todos estos registros corresponden a pacientes con diagnóstico de certeza de IAM.

Los criterios diagnósticos de IAM utilizados inicialmente fueron los definidos por la OMS y avalados por el American College of Cardiology. Tras la aparición del documento del Comité para la Redefinición del Infarto Agudo de Miocardio (documento de consenso de The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology), publicado en septiembre de 2000, se han ido adaptando los nuevos criterios de diagnóstico del IAM en los distintos servicios y unidades participantes. De esta manera,

podemos afirmar que estos últimos son los criterios diagnósticos que se siguen en la actualidad para la definición de cada caso de IAM<sup>40,41</sup>.

Las variables analizadas han sido las siguientes: hora de inicio de los síntomas del IAM, sexo, edad ( $\geq 70$  años y  $< 70$  años, de acuerdo con el criterio mayoritario observado en la bibliografía), cardiopatía isquémica previa (cualquiera de sus presentaciones clínicas, diagnosticada mediante la anamnesis o el electrocardiograma), estado en el momento del alta de la unidad coronaria (vivos o muertos), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (angina de pecho o IAM en varones de menos de 55 años y en mujeres de menos de 60 años), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) previo (hemorrágico o isquémico), hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo y reinfarto.

### Tipo de estudio

Se ha diseñado un estudio retrospectivo en el que se han analizado los datos recogidos en la base de datos ARIAM. Éstos se han procesado en sucesivas etapas para su análisis y para la producción de resultados. Se ordenaron cronológicamente los registros, tomando como punto inicial del estudio las 0.00 h del 1 de mayo de 1994, y se introdujeron en la base de datos.

### 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 RC 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, en función de 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 presencia de RC o sus armónicos puede realizarse a través del método cosinor (de coseno-vector)<sup>42</sup>. Con este método se obtiene una curva coseno adaptada en la que se identifican diversos parámetros. Los términos utilizados en el análisis cronobiológico con el método cosinor pueden ser descritos como: *a*) ritmo: periodicidad de un patrón que oscila en el tiempo; si el patrón de variación no es periódico, carece de ritmo; *b*) período: tiempo necesario para completar el ciclo de un fenómeno rítmico, in-

verso de la frecuencia; *c*) circadiano: ritmo con un período aproximado de 24 h; *d*) frecuencia: número de ciclos que se completan en una determinada unidad de tiempo; *e*) 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; *f*) 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; *g*) acrofase: tiempo en el cual se verifica el valor máximo de la variable en la curva coseno adaptada; *h*) batifase: tiempo en el cual se verifica el valor mínimo de la variable en la curva coseno adaptada; e *i*) análisis del coseno: adaptación de una curva coseno a un ritmo por el método de regresión de los mínimos cuadrados.

El método 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.

Además, a través de los métodos cosinor múltiple y cosinor poblacional se puede comparar los ritmos de los individuos de distintas poblaciones de forma global<sup>42</sup>. Las limitaciones de este método son bien conocidas y entre ellas podemos destacar su poca eficacia en las series que no siguen una distribución razonablemente sinusoidal (se puede comprobar mediante el test de sinusoidalidad), obteniendo un ajuste en el que la acrofase y la batifase están desfasadas de los verdaderos máximos y mínimos, respectivamente<sup>9,43,44</sup>.

Para mejorar y adecuar los problemas que presenta el método cosinor se ha utilizado un sistema desarrollado por Alberola et al<sup>45</sup> sobre una plataforma Matlab®, que incluye la utilización de los armónicos más relevantes en la variable a estudiar. De esta forma, las curvas ajustadas con el período fundamental y otros armónicos reproducen con mayor fidelidad la distribución de la variable a lo largo del tiempo<sup>43</sup>.

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

## RESULTADOS

El número de pacientes y las variables estudiadas se han recogido entre los años 1994 y 2003. La población de estudio está constituida por 54.249 pacientes registrados entre mayo de 1994 y octubre de 2003 en la base de datos ARIAM. El análisis de las variables de riesgo cardiovascular modificables se ha realizado sobre una subpoblación de 18.665 pacientes. En la tabla 1 se expone la distribución de la población total con sus características generales y la de los distintos factores de riesgo cardiovascular.

En las tablas 2 y 3 se exponen los datos resultantes de la aplicación del análisis ritmométrico mediante el

**TABLA 1. Características generales de la población y distribución de los factores de riesgo cardiovascular**

Variable	n	%
Global	54.429	100
Sexo		
Varón	40.988	75,6
Mujer	13.261	24,4
Edad		
< 70 años	32.346	59,6
≥ 70 años	21.903	40,4
Cardiopatía isquémica previa	17.790	32,8
Estado al alta de la unidad coronaria		
Vivo	49.226	90,7
Muerto	5.023	9,3
Factores de riesgo cardiovascular	18.665	100
Accidente cerebrovascular previo	1.132	6,1
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica	1.572	7,8
Hipertensión arterial	9.166	49,1
Diabetes mellitus	5.378	28,8
Dislipemia	6.582	35,3
Tabaquismo	6.428	34,4
Reinfarto	3.085	16,5

**TABLA 2. Parámetros descriptivos del ritmo circadiano en la población según marcadores de riesgo y factores de riesgo cardiovascular no modificables**

Variables	Ritmo circadiano		
	Sí/No	Acrofase	Batifase
Global	Sí	10.07 h	4.46 h
Sexo			
Varón	Sí	10.13 h	4.51 h
Mujer	Sí	9.49 h	4.29 h
Edad			
< 70 años	Sí	10.01 h	4.46 h
≥ 70 años	Sí	10.13 h	4.47 h
Cardiopatía isquémica previa			
Sí	Sí	9.22 h	4.45 h
No	Sí	10.09 h	4.50 h
Estado al alta de la unidad coronaria			
Vivo	Sí	10.08 h	4.48 h
Muerto	Sí	9.38 h	4.31 h
Accidente cerebrovascular previo			
Sí	Sí	10.23 h	5.06 h
No	Sí	9.53 h	4.47 h
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica			
Sí	Sí	11.07 h	4.46 h
No	Sí	10.05 h	4.45 h

método descrito en el apartado «Pacientes y método». La población estudiada en su conjunto presenta RC en la hora de inicio de los síntomas del IAM. El pico

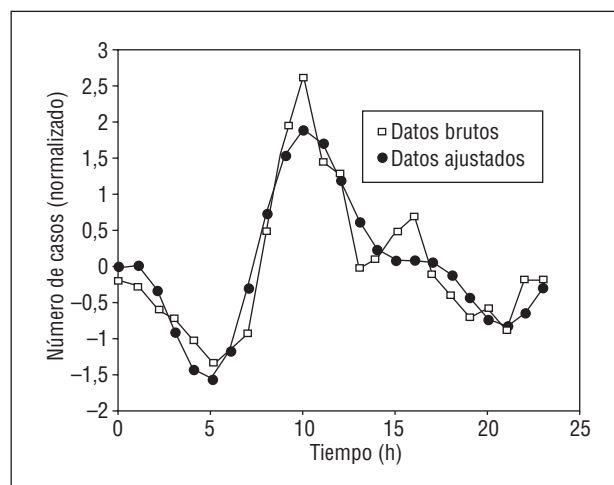
**TABLA 3. Análisis comparativo del ritmo circadiano según los distintos factores de riesgo cardiovascular**

Variables	Ritmo circadiano			
	Sí/No	Acrofase	Batifase	p
Hipertensión arterial				
Sí	Sí	9.48 h	4.45 h	0,81
No	Sí	10.03 h	4.52 h	
Diabetes mellitus				
Sí	Sí	9.40 h	4.49 h	< 0,05
No	Sí	10.01 h	4.48 h	
Dislipemia				
Sí	Sí	9.43 h	4.46 h	0,84
No	Sí	9.59 h	4.49 h	
Tabaquismo				
Sí	Sí	10.22 h	5.02 h	< 0,05
No	Sí	9.47 h	4.43 h	
Reinfarto				
Sí	Sí	0.22 h	4.59 h	< 0,05
No	Sí	10.00 h	4.46 h	

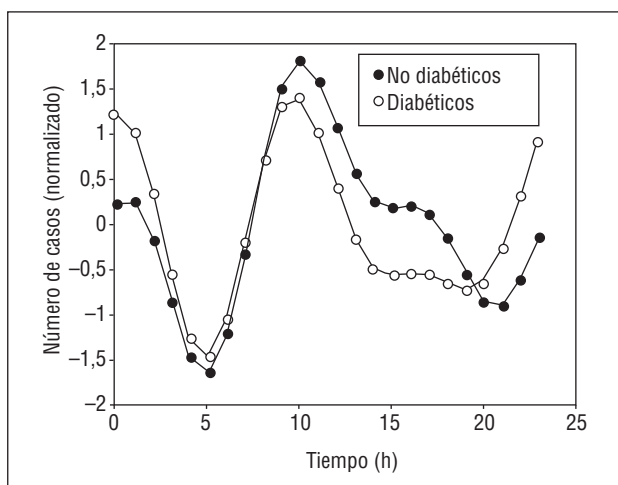
máximo de incidencia, o acrofase, se detecta a las 10.07 h y el nadir o batifase a las 4.46 h. El patrón circadiano es sinusoidal (fig. 1).

Los subgrupos resultantes de la división por las variables de categorización sexo y edad muestran asimismo RC, con acrofases que rondan las 10.00 h y batifases entre las 4.30 y 5.00 h; este patrón es denominado «estándar» y es similar al observado en la figura 1 (tabla 2).

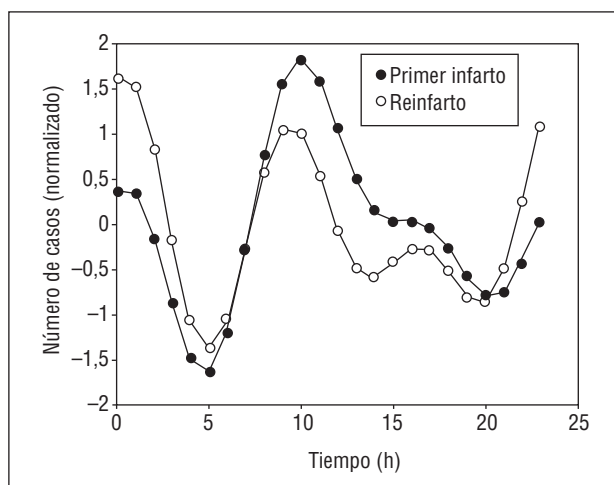
Algunos de los subgrupos analizados muestran un patrón bimodal en la curva de las horas de inicio del IAM. Los pacientes con diabetes mellitus (fig. 2) y reinfarto (fig. 3), presentan un RC con armónicos de período de 12 h y los pacientes con reinfarto, una



**Fig. 1.** Ritmo circadiano de la población general. Se observa un patrón estándar con un único pico de incidencia matinal y un descenso progresivo durante todo el día y la noche.



**Fig. 2.** Ritmo circadiano de la población con diabetes. Se observa un patrón bimodal, con un doble pico de incidencia, matinal y nocturno, de distinta amplitud en cada caso.



**Fig. 3.** Ritmo circadiano de la población con reinfarto. Se observa un patrón bimodal, con un doble pico de incidencia, matinal y nocturno, de distinta amplitud en cada caso.

acrofase nocturna (0.22 h). Este mismo patrón se puede observar en los pacientes que presentan cardiopatía isquémica previa.

En la variable tabaquismo se observa un pico vespertino de menor amplitud que el matinal que provoca una meseta de incidencia mantenida durante todo el período diurno; en el período nocturno, la incidencia en los fumadores y en los no fumadores se iguala (fig. 4).

El resto de las variables analizadas (ACVA previo, hipertensión arterial, dislipemia y antecedente familiar de cardiopatía) presentan un RC con un patrón similar al trazado de la curva sinusoidal global estándar observado en la figura 1, con pico único de incidencia matinal.

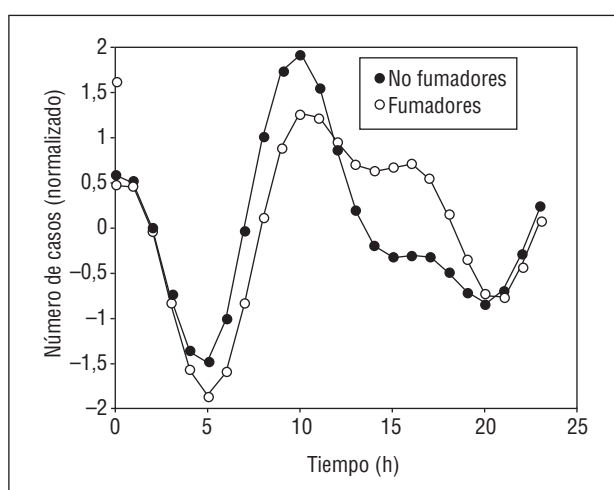
## DISCUSIÓN

La manifestación de una periodicidad temporal en los episodios de infarto de miocardio es un hecho referido en numerosos trabajos publicados durante los últimos 20 años<sup>18-20,22,27,29,31,33,37,46-49</sup>.

Nuestra serie de casos muestra un RC en la hora de inicio de los síntomas del IAM. Todos los subgrupos resultantes de la categorización por factores de riesgo cardiovascular (ACVA previo, historia familiar de cardiopatía isquémica, diabetes, tabaquismo, dislipemia, hipertensión y reinfarto) mostraron asimismo un RC clínico y estadísticamente significativo.

Algunos de estos resultados entran en contradicción con los de estudios previos, en los que se objetivó la ausencia de RC en subgrupos de población concretos. La metodología utilizada en el análisis de ritmo en dichos estudios y sus reducidos tamaños muestrales podrían ser la causa de que no se haya encontrado un RC en las variables que comentamos a continuación.

En el caso de la hipertensión arterial, no se han en-



**Fig. 4.** Ritmo circadiano en pacientes fumadores. Observamos una meseta de incidencia vespertina presente únicamente en los pacientes fumadores.

contrado diferencias significativas según la presencia o no de este factor de riesgo cardiovascular, así como en la comparación entre los distintos patrones de ritmo que presenta el IAM en función de la presencia o no de dicha variable.

En los pacientes hipertensos, el IAM presenta una curva ajustada estándar con un único pico de incidencia matinal, similar al observado en la figura 1.

La dislipemia presenta un comportamiento muy similar al de la hipertensión, con una curva ajustada estándar y un pico de incidencia matinal.

Los pacientes que han presentado un ACVA previo al episodio analizado de IAM muestran un RC y una curva ajustada estándar, aunque con un pico de incidencia nocturno algo más marcado. Además de la po-

sible asociación entre la farmacoterapia utilizada en estos pacientes y su posible influencia en el RC, cabe la posibilidad de que, en algún caso, el accidente isquémico pueda afectar a las conexiones cerebrales del núcleo hipotalámico. De esta manera, se podría alterar la manifestación más común del RC en el IAM, aunque esta hipótesis no ha podido ser corroborada con estudios electrofisiológicos o cronobiopatológicos.

En el caso de los pacientes diabéticos se observa un RC con un patrón circadiano bimodal con doble pico: matinal y nocturno (fig. 2).

El patrón bimodal de nuestra serie podría explicarse por la influencia de la desregulación autonómica que sufren los pacientes diabéticos en su proceso. Los factores íntimamente relacionados con la patogenia de los episodios trombóticos del IAM sufrirían alteraciones, tanto en su variabilidad circadiana como en la intensidad de dichas acciones. Disminuiría la variabilidad circadiana de la frecuencia cardíaca, se atenuaría el descenso nocturno de la presión arterial, aumentaría el umbral de agregación plaquetaria matinal, se reduciría la actividad fibrinolítica y aumentaría la trombogenicidad vascular durante el día, entre otros<sup>1,5,50</sup>.

Los datos bibliográficos publicados son heterogéneos. Por un lado, Behar et al<sup>29</sup> y Zarich et al<sup>51</sup> afirman que los síntomas del IAM en pacientes diabéticos presentan un RC con un único pico de incidencia matinal. En el estudio de Zarich et al<sup>51</sup> se deja de observar ese RC en los pacientes con una gran disfunción en la regulación del sistema nervioso autónomo. Hjalmarson et al<sup>22</sup> y Gilpin et al<sup>20</sup> hallan un patrón circadiano de doble pico matinal y nocturno de similar intensidad. El grupo investigador del estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) comunicó que el subgrupo de pacientes diabéticos presentaba un patrón circadiano distinto del de los no diabéticos, sin que se demostrara un ritmo significativo<sup>37</sup>.

Por último, otros autores comunican la ausencia de RC en la hora de inicio de los síntomas en los pacientes diabéticos<sup>37,52,53</sup>.

Creemos que 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 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.

En los pacientes que sufren un reinfarto encontramos un RC estadísticamente significativo, con un patrón de incidencia bimodal en el que el pico matinal está atenuado y el pico vespertino se iguala al primero (fig. 3).

Dado que todos los pacientes que sufren un reinfarto cumplen el requisito de presentar, al menos, el factor de riesgo de cardiopatía isquémica previa, parece lógico pensar que los tratamientos farmacológicos que reciben estos pacientes podrían causar los cambios observados en la presentación del reinfarto.

En cuanto a los trabajos hallados, los resultados comunicados son contradictorios. Hansen et al<sup>47</sup> encuentran RC en los pacientes con reinfartos sobre una muestra de 1.872 registros. El patrón que presenta el RC en estos casos es similar al encontrado en nuestro trabajo, con un doble pico de incidencia matinal y nocturno. Hjalmarson et al<sup>22</sup> y Gilpin et al<sup>20</sup> no pudieron demostrar que hubiera RC en los pacientes con un IAM previo (n = 1.104), los cuales presentaban un ciclo diario distinto en función de que el IAM actual fuera con o sin onda Q. Behar et al<sup>29</sup> encontraron RC en una serie de 477 reinfartos, con un pico matinal muy marcado. En todos estos trabajos, la metodología utilizada es la comparación de grupos de 6 h con la prueba de la  $\chi^2$ .

Por otro lado, Figueras et al<sup>54</sup> afirman que los síntomas de inicio de nuevos infartos tienen un RC con un pico de incidencia más temprano que los primeros IAM, entre las 0.00 y las 6.00 h, probablemente debido a la medicación antianginosa que reciben estos pacientes.

En cuanto a la comparación entre los distintos ritmos según sea un primer IAM o un reinfarto, se observan diferencias significativas en la comparación entre sus ritmos. El RC de los pacientes que sufren un primer IAM presenta un patrón estándar, con un pico único matinal y un descenso progresivo. Los pacientes que sufren un reinfarto muestran un ritmo con un patrón bimodal, circadiano y de 12 h, y un pico nocturno más prominente que el matinal (fig. 3).

Es probable que este distinto patrón de RC esté provocado por los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados en los pacientes que han sufrido un IAM previo.

El subgrupo formado por los fumadores presenta un RC del inicio de los síntomas distinto del de los no fumadores. La curva ajustada para los pacientes fumadores muestra un patrón circadiano con una amplitud disminuida y un doble pico diurno, con un primer pico matinal y un segundo pico vespertino temprano, algo menos prominente, hacia las 16.00 h. Los pacientes no fumadores muestran una curva clásica, con un período de 24 h y un pico único de incidencia matinal, seguido de un descenso progresivo hasta el valle nocturno (fig. 4).

Los datos publicados por Hjalmarson et al<sup>22</sup> coinciden con los nuestros en la observación de un doble pico de incidencia en el caso de los pacientes fumadores. Por otro lado, el trabajo de Kinjo et al<sup>35</sup> muestra un único pico nocturno en varones jóvenes fumadores,

dato que nosotros no hemos encontrado ya que en ese subgrupo se mantiene el patrón con un doble pico de incidencia diurno y valle nocturno (fig. 4).

El tabaco, según Tofler et al<sup>13</sup>, podría aumentar la agregabilidad plaquetaria matinal. Es clara la relación entre fumar un cigarrillo y la activación de los mecanismos simpáticos del sistema nervioso vegetativo. La acción espaciada de los distintos cigarrillos durante el día podría favorecer la atenuación del pico matinal y la aparición de la meseta de incidencia vespertina.

## CONCLUSIONES

La hora del inicio de los síntomas del IAM sigue una curva sinusoidal, con un pico matinal y un descenso con un mínimo en la madrugada, que le confiere ritmo circadiano.

En el análisis estratificado según la edad, el sexo, la cardiopatía isquémica previa, el ACVA previo y los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (marcadores de riesgo), y según la hipertensión arterial y la dislipemia (factores modificables), los casos conservan el patrón sinusoidal con un pico único. Sin embargo, los casos con diabetes, reinfarto y tabaquismo muestran un doble pico en la curva.

## Investigadores del Grupo de Estudio ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio)

Comité asesor: M. Álvarez, J.J. Rodríguez, E. Torrado, A. García, (Málaga, España).

Colaboradores: J. Canovas (Hospital General, Alicante); F. Guardiola, A. Roche (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi, Alicante); L. Gómez, A. Pérez (Clínica Benidorm, Alicante); J. Cardona, V. Madrid (Hospital General Marina Alta, Denia, Alicante); A. Mota (Hospital General, Elche, Alicante); J.A. Martín, J.A. Rodríguez (Hospital General, Elda, Alicante); F. Criado (Hospital del SVS, Benidorm, Alicante); J. Ortega, M. Martínez (Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante); G. Pérez (Hospital Universitario de San Juan, Alicante); F. Barredo, J.F. Martínez (Hospital Torrecárdenas, Almería); J. Córdoba (Hospital La Inmaculada, Huerca-Obera, Almería); L.J. Fierro, M. Ruiz (Hospital Comarcal de Poniente, El Egido, Almería); A. Montón (Hospital General Yagüe, Burgos); J. Armentia (Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos); A. Sánchez, A. Gordillo (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); P. Ramos, P. Cobos (Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz); J. Arias, A. Rodríguez (Hospital de Jerez, Cádiz); J.L. García (Hospital Naval San Carlos, Cádiz); J.C. Rodríguez (Hospital General Puerto Real, Cádiz); A. Belenguer (Hospital General, Castellón); A. Canabal (Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real); F. Dios (Hospital Reina Sofía, Córdoba); A. Guerrero (Hospital Cruz Roja, Córdoba); C. de la Fuente, R. Toro (Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba); M. Ortiz (Hospital Valle de los Pedroches, Córdoba); P. Jiménez, J.M. Gulias (Hospital Juan Canalejo, A Coruña); J. González (Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol, A Coruña); L. Navarro, J.C. Pérez (Hospital General,

Cuenca); E. Aguayo, A. Reina (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); F. Barranco (Hospital Clínico, Granada); J.M. Mercade (Hospital Santa Ana, Motril, Granada); L. Rucabado, D. Montiel (Hospital General Ciudad de Jaén); A. Carrillo (Hospital Princesa de España, Jaén); A. de Molina (Hospital San Agustín, Linares, Jaén); A. Bartolomé (Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén); B. Álvarez, Z. Ferreras (Hospital del Bierzo, Ponferrada, León); F.J. Ochoa (Hospital San Millán, Logroño, La Rioja); E. Rodríguez, L. Martínez (Hospital Xeral-Calde, Lugo); J. Miquel (Hospital Universitario San Carlos, Madrid); E. Cereijo (Hospital de La Princesa, Madrid); J.D. García (Hospital del Aire, Madrid); J.L. Soria (Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid); E. de la Fuente (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid); F. del Nogal (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid); F.J. Goizueta (Hospital de Móstoles, Madrid); V. Gómez (Clínica Moncloa, Madrid); J. Ferriz, T. García (Hospital Regional Carlos Haya, Málaga); M.V. de la Torre, J. Merino (Hospital Clínico Universitario, Málaga); J.A. Ramos, A. Varela (Hospital Básico de Antequera, Málaga); J.I. Mateo (Hospital de la Serranía, Ronda, Málaga); A. García (Hospital La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga); J.A. Arboleda, R. Siendones (Hospital Costal del Sol, Marbella, Málaga); A. Sánchez, F.A. Jaime (Hospital La Arrixaca, Murcia); F. Felices, J. Segura (Hospital General Universitario, Murcia); J.A. Melgarejo, F.J. Gil (Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia); S. Nicolás, J. Rodríguez (Hospital Comarcal Rafael Méndez, Lorca, Murcia); A. Carrillo, P. Jara (Hospital Morales Messeguer, Murcia); A. Manrique (Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra); F. Sos (Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra); R. Rodríguez (Hospital Nuestra Sra. del Cristal-Sto. Cristo de Piñor, Ourense); V. López, C. Enríquez (Hospital Santa María Naí, Ourense); J.A. La Puerta, G. Sotres (Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias); J. López Messa, C. Berrocal (Hospital Río Carrión, Palencia); J.L. Martínez, A. País (Hospital General Montecelo, Pontevedra); D. Vila (Hospital Do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra); J.J. Fambión, J.E. Picón (Hospital Xeral, Vigo, Pontevedra); J.J. Cortina, P. Ancillo (Hospital General, Segovia); J. Maraví (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla); J. Fajardo (Hospital Vigil de Quiñones, Sevilla); B. Maza (Hospital Ntra. Sra. de la Merced, Osuna, Sevilla); P. Medina (Hospital General, Soria); M. Rodríguez (Hospital Virgen de la Salud, Toledo); P. López (Hospital Ntra. Sra. del Prado, Talavera de la Reina, Toledo); J. Cuñat, R. Clemente (Hospital Universitario La Fe, Valencia); V. Segura (Hospital Doctor Peset, Valencia); M. García (Hospital Arnau de Vilanova, Valencia); C. Antón, R. Oltra (Hospital Clínico Universitario, Valencia); M. Roig (Hospital Militar, Quart, Valencia); J. López, J. Miñana (Hospital Francesc de Borja, Gandía, Valencia); V. Borillo (Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia); R. Calvo (Hospital General de Sagunto, Valencia); J.J. Sanz (Hospital Río Hortega, Valladolid); G. Hernando (Hospital de Galdakao, Vizcaya); A.C. Caballero (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); E. Civeira (Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza); M.L. Centeno (Hospital de la Cruz Roja, Ceuta); F. Ríos (Hospital Comarcal, Melilla).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aronson D, Weinrauch LA, D'Elia JA, Tofler GH, Burger AJ. Circadian patterns of heart rate variability, fibrinolytic activity, and hemostatic factors in type I diabetes mellitus with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999;84:449-53.
2. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165-73.
3. Domínguez RA, Abreu GP, García MJ, De la RA, Vargas M, Marrero F. Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:555-60.
4. González HE, Cabades OA, Cebrián DJ, López M, Sanjuan MR, Echanove E, et al. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:12-9.
5. 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.
6. Cooke HM, Lynch A. Biorhythms and chronotherapy in cardiovascular disease. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2569-80.
7. Elliot WJ. Cyclic and circadian variations in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 2001;14:S291-5.
8. Elliott WJ. Circadian variation in blood pressure: implications for the elderly patient. *Am J Hypertens* 1999;12:S43-9.
9. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojon A, Alonso I, Smolensky M. Circadian rhythm of double (rate-pressure) product in healthy normotensive young subjects. *Chronobiol Int* 2001;18:475-89.
10. Hernandez FE, Coelho D, Missel C Jr, Kumpinski D. Variaciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:117-22.
11. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
12. Nicolau GY, Haus E, Popescu M, Sackett-Lundeen L, Petrescu E. Circadian, weekly, and seasonal variations in cardiac mortality, blood pressure, and catecholamine excretion. *Chronobiol Int* 1991;8:149-59.
13. 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.
14. Turton MB, Deegan T. Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clin Chim Acta* 1974;55:389-97.
15. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
16. Van de WF, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
17. Campbell RW, Wallentin L, Verheugt FW, Turpie AG, Maseri A, Klein W, et al. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998;21:314-22.
18. 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.
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. Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross J Jr. Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:G7-11.
21. Goldberg RJ, Brady P, Muller JE, Chen ZY, De Groot M, Zonneveld P, et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:140-4.
22. 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.
23. Lanza GA, Patti G, Pasceri V, Manolfi M, Sestito A, Lucente M, et al. Circadian distribution of ischemic attacks and ischemia-related ventricular arrhythmias in patients with variant angina. *Cardiologia* 1999;44:913-9.
24. Marcos Sánchez F, Contreras Rosino C, Gorgolas Hernández-Mora P, Sarmiento J, López Onega P. Variación circadiana en la frecuencia del infarto agudo de miocardio. *Med Intensiva* 1988;12:393-4.
25. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
26. Nabel EG, Barry J, Rocco MB, Campbell S, Mead K, Fenton T, et al. Variability of transient myocardial ischemia in ambulatory patients with coronary artery disease. *Circulation* 1988;78:60-7.
27. Quyyumi AA, Panza JA, Diiodati JG, Lakatos E, Epstein SE. Circadian variation in ischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992;86:22-8.
28. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395-400.
29. 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.
30. Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia. Implications for management. *JAMA* 1991;265:386-90.
31. Peters RW, Zoble RG, Liebson PR, Pawitan Y, Brooks MM, Proschan M. Identification of a secondary peak in myocardial infarction onset 11 to 12 hours after awakening: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) experience. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:998-1003.
32. Tofler 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.
33. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 1989;80:853-8.
34. Willich SN, Jiménez AH, Tofler GH, DeSilva RA, Muller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin Invest* 1992;70(Suppl 1):S73-8.
35. 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.
36. 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.
37. 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;13:594-8.
38. Álvarez Bueno M, Vera Almazan A, Rodríguez-García JJ, Ferriz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara A, et al. Concepto, desarrollo y objetivos del proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999;23:280-7.
39. López-Messa JB, Andrés de Llano J, Marabini Trugeda S, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Berrocal de la Fuente C, et al. Rendimientos específicos de una base de datos: aspectos



- relativos a la cronobiología. *Med Intensiva* 1999;23:337-45.
40. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
  41. 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.
  42. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.
  43. Fernández JR, Hermida RC. Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int* 1998;15:191-204.
  44. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, Lee JK, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* 1982;9:397-439.
  45. Alberola-López C, Martín-Fernández M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing* 2003;83:1343-8.
  46. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schactman M, Thompson B, Theroux P, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardiol* 1997;79:253-8.
  47. 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.
  48. Muller JE, Rude RE, Braunwald E, Hartwell TD, Roberts R, Sobel BE, et al. Myocardial infarct extension: occurrence, outcome, and risk factors in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Ann Intern Med* 1988;108:1-6.
  49. 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.
  50. Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiol Int* 2001;18:109-21.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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;77:325-9.
  54. Figueras J, Missorici M, Lidon RM, Cortadellas J, Soler SJ. Coincidental annual distribution of first and second acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:1416-20.