

La edad como factor modificador del ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio

J.B. LÓPEZ-MESSA^a, J.R. GARMENDIA-LEIZA^b, M.D. AGUILAR-GARCÍA^b, J.M. ANDRÉS DE LLANO^b, J. ARDURA-FERNÁNDEZ^b, C. ALBEROLA-LÓPEZ^c Y GRUPO ARIAM

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Río Carrión. Palencia. España.

^bGrupo de estudio de Cronobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

^cE.T.S.I. Telecomunicaciones. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

Objetivo. Estudiar la presencia y características del ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas del infarto de miocardio (IAM) en un grupo de población geriátrica española.

Ambito. Unidades Coronarias adscritas al proyecto ARIAM.

Diseño. Estudio de cohorte retrospectivo. Pacientes registrados en el proyecto multicéntrico ARIAM. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de IAM al alta de la Unidad Coronaria (54.249 pacientes), registrados entre mayo de 1994 y octubre de 2003.

Intervención. Ninguna.

VARIABLES DE INTERÉS PRINCIPALES. Se analiza la hora de inicio del IAM, características generales de la población y del IAM (sexo, edad, extensión y localización del IAM y mortalidad dentro de la Unidad Coronaria). Se estratifica la población por edad (menores de 65 años, 65-74 años, 75-84 años y mayores de 85 años) y se comparan entre sí los subgrupos resultantes. Se aplica la prueba del χ^2 sobre el porcentaje de pacientes agrupados en períodos de 6 horas.

Resultados. La hora de inicio del dolor en el IAM muestra ritmo circadiano en todos los subgrupos de edad ($p < 0,001$). La frecuencia máxi-

ma se localiza en el período horario entre las 6 y 12 de la mañana; mientras que la frecuencia mínima se observa entre las 0 y 6 de la mañana, salvo en la población mayor de 85 años, en la que la frecuencia mínima se localiza entre las 6 de la tarde y la medianoche. La comparación entre los distintos subgrupos de edad muestra diferencias estadísticamente significativas, salvo en la comparación entre los subgrupos de 75-84 años y 85-100 años ($p = 0,13$).

Conclusiones. El IAM en la población geriátrica, al igual que en la no geriátrica, muestra ritmo circadiano en la hora de presentación de sus síntomas. El pico de máxima incidencia matinal se acentúa con la edad. La incidencia mínima es nocturna, salvo en los muy ancianos, que es vespertina.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, ritmo circadiano, geriatría.

AGE AS MODIFYING FACTOR OF CIRCADIAN RHYTHM OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Objective. Study the presence and characteristics of circadian rhythm when myocardial infarction (AMI) symptoms initiate in a group of Spanish geriatric population.

Scope. Coronary Units included in ARIAM project.

Design. Retrospective cohort study. Patients registered in the multicenter project ARIAM. Patients diagnosed of AMI on discharge from the Coronary Unit (54,249 patients), registered between May 1994 and October 2003, were selected.

Intervention. None.

Variables of principal interest. Time of onset of AMI, general characteristics of the population

Correspondencia: Dr. J.B. López-Messa.
Servicio de Medicina Intensiva.
Complejo Hospitalario de Palencia. Hospital Río Carrión.
Avda. Donantes de sangre, s/n.
34005 Palencia. España.
Correo electrónico: jlomessa@telefonica.net

Manuscrito aceptado el 21-VII-2005.

El presente trabajo carece de financiación total o parcial, ni presenta relación entre sus investigadores y empresa alguna potencialmente interviniente en el estudio.

and AMI (gender, age, extension and location of AMI and mortality within the coronary unit) were analyzed. The population was stratified by age (younger than 65 years, 65-74 years, 75-84 years and older than 85 years) and the resulting subgroups were compared. The χ^2 test was applied on the percentage of patients grouped in 6 hour periods.

Results. Time of onset of pain in AMI showed circadian rhythm in all the age subgroups ($p < 0.001$). Maximum frequency was located in the time period between 6 a.m. and 12 p.m., while minimum frequency was observed between 12 a.m and 6 a.m., except in the population over 85 years, in which the minimum frequency was located between 6 p.m. and midnight a.m. Comparison between the different age subgroups showed statistically significant differences, except in the comparison between the subgroups of 75-84 years and 85-100 years ($p = 0.13$).

Conclusions. Those with AMI in the geriatric population, as in the non-geriatric one, show circadian rhythm when their symptoms occur. Peak of maximum morning incidence increase with age. Minimum incidence is at night, except in the very elderly, where it is in the evening.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, circadian rhythm, geriatrics.

INTRODUCCIÓN

El uso generalizado de los sistemas de monitorización ambulatoria y la mejora de los sistemas de registro en los servicios de atención continuada y urgencias ha constatado una distribución irregular en la hora de aparición de los episodios de isquemia miocárdica¹⁻³.

También se conocen variaciones en otros fenómenos fisiológicos cardiovasculares, como la frecuencia cardíaca o la presión arterial, que muestran patrones periódicos en la distribución temporal de sus valores. Estos patrones pueden estar influidos por la edad y el sexo, además de otros múltiples factores fisiológicos, ambientales, farmacológicos o patológicos. La presencia de esas variaciones periódicas podría actuar como factor desencadenante de patología cardiovascular, lo que ha despertado un progresivo interés por la cronofisiopatología de la enfermedad coronaria^{4,5}.

Durante el desarrollo del estudio MILIS¹, se comprobó la existencia de un patrón circadiano en la aparición de episodios de infarto agudo de miocardio (IAM), con un aumento generalizado entre las 6:00 y las 12:00. Estos resultados confirmaron los hallazgos de estudios previos⁶. Aunque estudios posteriores han confirmado lo descrito^{3,5,7,8}, existen variaciones en la hora exacta del inicio y final de los picos.

Son escasos los trabajos en los que se ha estudiado la influencia de la edad en la presentación circadiana del IAM. Algunos de ellos no muestran alteraciones en el ritmo circadiano (RC)^{1,2,7,9}; mientras que otros describen un pico de incidencia matinal en los casos de mayor edad^{10,11}. Asimismo, son escasos los trabajos que describen la variabilidad circadiana del IAM en la población de nuestro entorno^{4,12-15}. También son infrecuentes los trabajos que analizan la influencia de la edad en la conservación o pérdida del RC¹⁶.

El objetivo del presente trabajo es determinar si la población geriátrica española presenta variabilidad circadiana en la hora de inicio de los síntomas del infarto de miocardio, así como la posible influencia de la edad sobre la referida variabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se han utilizado los datos registrados en el proyecto ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio). La recogida de datos se realiza de manera consecutiva entre los casos que ingresan en la Unidad Coronaria que esté adscrita al proyecto ARIAM. El proyecto ARIAM es un registro multicéntrico de ámbito nacional, en el que participan centros hospitalarios repartidos por toda la geografía española¹⁷.

La base de datos ARIAM es un registro abierto que actualiza sus datos de manera permanente, incluyéndose la recogida de las principales variables que pudieran incidir en el desarrollo y evolución del síndrome coronario agudo¹⁴. Actualmente cuenta con más de 86.000 casos y recluta unos 10.000 casos nuevos anuales.

La población de este trabajo está constituida por 85.334 pacientes registrados entre mayo de 1994 y diciembre de 2003 en dicha base de datos. De ellos, se han seleccionado los 54.249 pacientes con diagnóstico de certeza de IAM. Los criterios diagnósticos de IAM utilizados inicialmente, fueron los definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y avalados por el *American College of Cardiology*. Tras la aparición del documento del Comité para la redefinición del IAM (documento de consenso "*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, a criterio del investigador clínico¹⁸.

Población de estudio

De la población de 54.249 pacientes, se han seleccionado 30.067 que cumplieran el criterio de ser mayores de 64 años.

Para el análisis estratificado por edades, se ha clasificado la muestra estudiada en 4 subgrupos: menores de 65 años, entre 65 y 74 años, entre 75 y 84 años y mayores de 85 años. Como población de control se utiliza el subgrupo de pacientes de edad menor de 65 años (24.182 pacientes).

TABLA 1. Características generales de la población estudiada

Variables	Menores de 65 años		Mayores de 65 años	
	n	%	n	%
Sexo				
Hombre	20.896	86,4	20.099	66,8
Mujer	3.286	13,6	9.968	33,2
Edad				
65-74 años			16.935	56,3
74-85 años			11.374	37,8
85-100 años			1.758	5,8
Extensión del IAM				
IAM Q	17.365	83,7	19.699	75,3
IAM no-Q	3.388	16,3	6.446	24,7
Localización del IAM				
Anterior	7.729	37,2	10.530	40,3
Posteroinferior	9.552	46,0	9.950	38,1
Otros	3.480	16,8	5.669	21,7
Estado al alta de la UC				
Vivo	20.341	95,9	23.166	86,7
Muerto	880	4,1	3.562	13,3
Total IAM	24.182	44,6	30.067	55,4

Las diferencias entre los distintos números globales y parciales está motivada por la recogida incompleta de todas las variables registradas en la base de datos ARIAM. De todas formas, todos los casos muestran el diagnóstico de certeza de IAM al alta de la Unidad Coronaria y presentan hora de inicio de los síntomas del IAM.
IAM: infarto agudo de miocardio; UC: Unidad Coronaria.

Las variables analizadas han sido: hora de inicio de los síntomas del IAM, sexo, edad, extensión del IAM, localización del IAM y estado al alta de la Unidad Coronaria.

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de los datos recogidos en la base de datos ARIAM desde el 1 de mayo de 1994 hasta el 31 de octubre de 2003. Los datos se han procesado en sucesivas etapas, para su análisis y producción de resultados. Tanto en la recogida de datos, como durante su introducción y manipulación en la base de datos, existe la posibilidad de cometer errores. Se consideran artefactos y han sido eliminados aquellos pacientes en cuyos registros constaban como positivas dos o más variables cualitativas cuya naturaleza fuese excluyente entre sí, por ejemplo, reinfarcto/no cardiopatía isquémica previa.

Análisis estadístico

La caracterización de la población de estudio se ha realizado con estadística descriptiva básica, porcentajes o distribución de frecuencias, para la descripción de variables discretas.

Se ha utilizado la prueba de hipótesis del χ^2 o bondad de ajuste para la variable hora de inicio de los síntomas del IAM, estratificada en bloques de 6 horas (0-6 h, 6-12 h, 12-18 h, 18-24 h). En el caso de detectar diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las horas de inicio de los síntomas del IAM en los distintos bloques horarios, se podría afirmar la presencia de RC en la hora de inicio de dichos síntomas. Para la comparación entre grupos y horas de inicio de los síntomas se utilizó la prueba de

hipótesis del χ^2 . Para la valoración de la existencia de ritmo, se fijó un nivel de significación α del 5%.

Para realizar comparaciones múltiples entre los ritmos observados en los distintos subgrupos de edad, se aplicó la prueba de Bonferroni con la correspondiente corrección del nivel de significación aceptado α /número de comparaciones realizadas.

RESULTADOS

Las características generales de la población con diagnóstico de IAM se recogen en la tabla 1.

La tabla 2 muestra la distribución de las horas de inicio de los síntomas del IAM en función de los distintos subgrupos de edad analizados.

La hora de inicio del dolor en el IAM, agrupada en períodos de 6 horas, muestra RC en la población menor de 65 años ($p < 0,001$) (fig. 1). También se observa este RC en los infartos de pacientes mayores de 64 años ($p < 0,001$) (fig. 2).

Los subgrupos de mayores de 65 años analizados presentan RC para la variable hora de inicio del infarto, con máximo de incidencia entre las 6 y las 12 de la mañana (tabla 2 y figs. 3 a 5).

En la comparación entre los subgrupos de más de 65 años, se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los infartos de 65 a 74 años y el resto de subgrupos ($p < 0,001$). Al comparar los dos subgrupos de mayor edad (75-84 años con > 85 años), no se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,13$) (tabla 3).

DISCUSIÓN

La influencia de la edad sobre el ritmo de presentación de los síntomas del IAM no ha sido objeto de grandes estudios en la literatura¹⁶. Por el contrario,

TABLA 2. Porcentaje de casos en los distintos grupos de edad en función de las diferentes franjas horarias

Edad	n	Distribución de las horas de inicio de los síntomas del IAM (%)				p
		0-6 h	6-12 h	12-18 h	18-24 h	
Menores de 65 años	24.182	21,8	27,2	28,1	22,9	< 0,001
65-74 años	16.935	20,7	29,9	27,5	21,9	< 0,001
75-84 años	11.374	21,9	30,3	25,2	22,6	< 0,001
85-100 años	1.758	22,3	31,2	24,5	22,1	< 0,001

p = nivel de significación en la prueba de bondad de ajuste para la variable hora de inicio de los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM).

ha sido recientemente descrita la influencia de otras variables sobre el ritmo de aparición de los síntomas del IAM^{19,20}.

En el presente trabajo, la población geriátrica recogida dentro del proyecto ARIAM¹⁷ muestra RC en la hora de inicio de los síntomas del IAM, tanto en la valoración global de los pacientes mayores de 65 años, como en los distintos subgrupos analizados.

Diversos fenómenos fisiológicos que han sido estudiados por su influencia sobre la variabilidad en la

aparición de los episodios de isquemia miocárdica podrían estar modificados por efecto del envejecimiento. Además, el ciclo vigilia/sueño de los ancianos está habitualmente modificado respecto al ritmo habitual predominante en la edad adulta.

Son conocidas las variaciones de los niveles plasmáticos de catecolaminas en relación con diversos factores: peso, dieta, actividad y enfermedad isquémica coronaria, entre otros. Y los datos disponibles muestran comportamientos dispares en su variabilidad temporal.

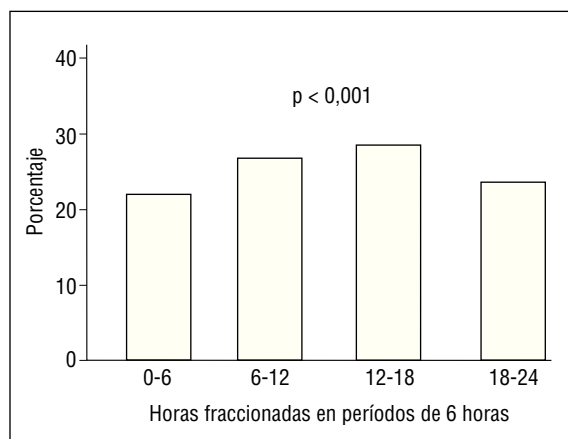


Figura 1. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio en la población menor de 65 años.

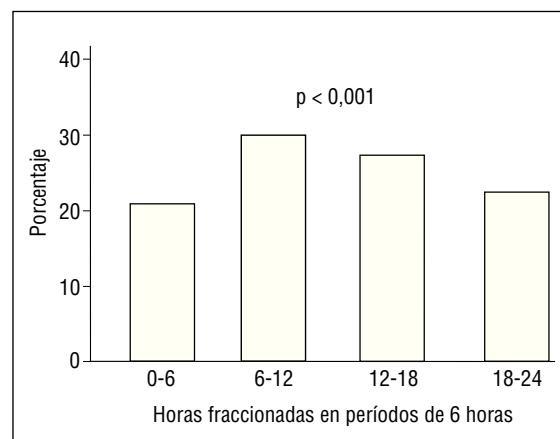


Figura 3. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio en la población entre 65 y 74 años.

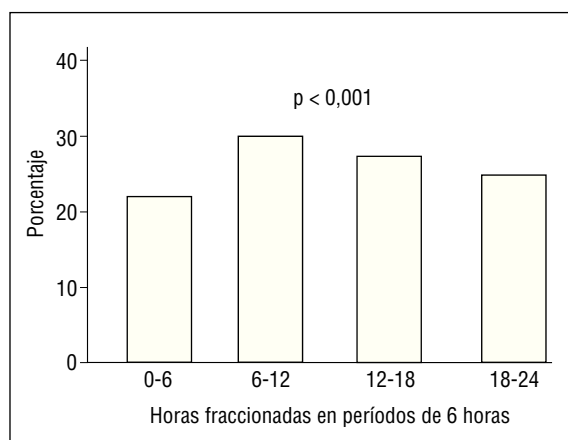


Figura 2. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio en la población global mayor de 65 años.

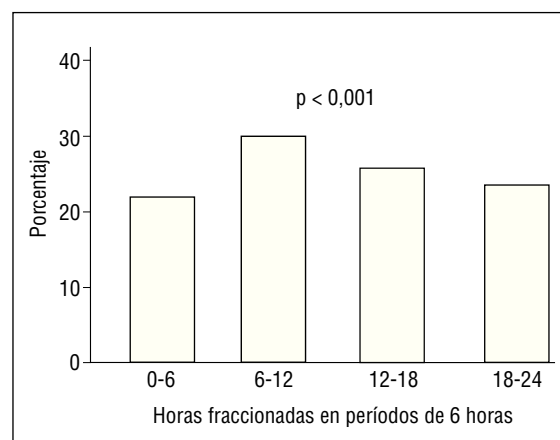


Figura 4. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio en la población entre 75 y 84 años.

TABLA 3. Análisis comparativo del ritmo de inicio de los síntomas del IAM en los distintos subgrupos de pacientes

Edad	n	0-6 h	6-12 h	12-18 h	18-24 h	p
Menores de 65 años	24.182	21,8	27,2	28,1	22,9	< 0,001
65-74 años	16.935	20,7	29,9	27,5	21,9	
Menores de 65 años	24.182	21,8	27,2	28,1	22,9	< 0,001
75-84 años	11.374	21,9	30,3	25,2	22,6	
Menores de 65 años	24.182	21,8	27,2	28,1	22,9	< 0,001
85-100 años	1.758	22,3	31,2	24,5	22,1	
65-74 años	16.935	20,7	29,9	27,5	21,9	< 0,001
75-84 años	11.374	21,9	30,3	25,2	22,6	
65-74 años	16.935	20,7	29,9	27,5	21,9	< 0,001
85-100 años	1.758	22,3	31,2	24,5	22,1	
75-84 años	11.374	21,9	30,3	25,2	22,6	0,13
85-100 años	1.758	22,3	31,2	24,5	22,1	

p = nivel de significación 0,05/6 (corrección de Bonferroni).
IAM: infarto agudo de miocardio.

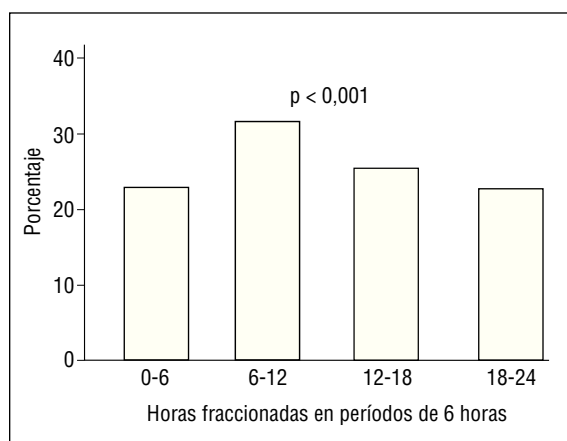


Figura 5. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio en la población mayor de 85 años.

La actividad de adrenalina y noradrenalina podría verse alterada en relación con la edad²¹. También está descrito el aumento de las concentraciones plasmáticas de adrenalina ante la presencia de patología coronaria aguda²². En algunas referencias se describen discrepancias en la cuantía de la excreción urinaria de noradrenalina en la población geriátrica²³.

El incremento de los niveles plasmáticos de catecolaminas que se produce en las primeras horas de la mañana, junto con la mayor reactividad de sus receptores, podría explicar el aumento de incidencia del IAM entre las 6 y 12 de la mañana que se observa en la población de mayor edad^{23,24}.

En nuestro caso, estas hipótesis podrían apoyar los hallazgos observados, con aumento en la incidencia del IAM en la franja horaria entre las 6 y 12 de la mañana. Es más, en el análisis secuencial de los distintos subgrupos de población, estratificados por edad, observamos que conforme aumenta la edad del grupo, se acentúa el pico de incidencia matinal.

En cuanto a la relación entre otros factores fisiopatológicos de la patología coronaria, tales como la

agregabilidad plaquetaria y la atenuación de la capacidad fibrinolítica endógena matutina y su modificación en relación con la edad, no hemos encontrado referencias bibliográficas que muestren tal relación.

Para poder determinar el peso relativo de estos factores en la génesis final de los ritmos expuestos, sería necesario el análisis de la variabilidad circadiana de los mecanismos patogénicos desencadenantes y coadyuvantes en el IAM.

Podemos concluir que la población geriátrica española, al igual que la no geriátrica, muestra RC en la hora de presentación de los síntomas del IAM. Este ritmo se observa en todos los subgrupos analizados. Además, el pico matinal de máxima incidencia se acentúa conforme aumenta la edad de los pacientes. Por último, las diferencias entre los distintos subgrupos de edad son mínimas en las personas mayores de 75 años.

GRUPO ARIAM

Hospital Torrecárdenas, Almería. JF. Martínez, F. Barredo, S. Martínez. *Empresa Pública Hospital de Poniente*, El Ejido, Almería. M. Ruiz, JA. Ramos, A. Cárdenas, J. Fierro. *Hospital de la Inmaculada*, Huercal-Overa, Almería. FJ. Rodríguez, FJ. Delgado, J. Córdoba, A. Ruiz. *Hospital Punta Europa*, Algeciras, Cádiz. P. Cobos, J. Rodríguez. *Hospital Puerta del Mar*, Cádiz. A. Sánchez, R. Díaz, I. Valentín. *Hospital Naval San Carlos*, San Fernando, Cádiz. JL. García, F. Herrera. *Hospital de Jerez*, Jerez de la Frontera, Cádiz. J. Arias, A. Rodríguez. *Hospital Universitario Puerto Real*, Puerto Real, Cádiz. JC. Rodríguez, J. Gil. *Hospital de la Cruz Roja*, Ceuta. ML. Centeno. *Hospital Infanta Margarita*, Cabra, Córdoba. C. de la Fuente, R. Toro, P. Lara, F. Soriano, M. Delange. *Hospital de la Cruz Roja*, Córdoba. A. Guerrero. *Hospital Reina Sofía*, Córdoba. F. Dios, N. Martín. *Hospital Valle de los Pedroches*, Pozoblanco, Córdoba. E. Lopera, YM. Hernández, F. Contreras, JM. Molina. *Hospital Comarcal de Baza*, Baza, Granada. JL. Bellot, I. Rodríguez, P. Ramos.

- Hospital Clínico*, Granada. F. Barranco, S. Shiaffino, JM. Torres, F. González. *Hospital Virgen de las Nieves*, Granada. E. Aguayo, A. Reina, M. Colmenero, MM. Jiménez. *Hospital Santa Ana*, Motril, Granada. JM. Mercado, I. Macías. *Hospital Infanta Elena*, Huelva. JL. Martínez, E. Márquez, G. Domínguez. *Hospital Juan Ramón Jiménez*, Huelva. M. Castillo, M. Herrera, A. Tristancho. *Hospital Alto Guadalquivir*, Andújar, Jaén. MA. Fernández, E. del Campo, A. Bayona. *Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén*, Jaén. LI. Rucabado, JL. Muñoz, JA. Rodríguez. *Hospital Princesa de España*, Jaén. A. Carrillo. *Hospital de San Agustín*, Linares, Jaén. A. de Molina, JA. Camacho, A. Montijano, B. Jurado, JM. Jiménez. *Hospital San Juan de la Cruz*, Úbeda, Jaén. A. Bartolomé, MM. Sánchez, C. Colmenero. *Hospital Comarcal*, Antequera, Málaga. A. Varela, G. Quesada, M. Zaheri, A. Vázquez, A. Vallejo. *Hospital Regional Universitario Carlos Haya*, Málaga. JM. Álvarez, JC. Escudero, JA. Ferriz, T. García, JJ. Rodríguez, F. Sánchez, A. Vera. *Hospital Universitario Virgen de la Victoria*, Málaga. MV. de la Torre, A. Soler, J. Merino, C. Reina, L. Ruiz, A. Hernández, A. García, MM. Luque, D. Briones. *Hospital Costa del Sol*, Marbella, Málaga. JA. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto, Y. Fernández, B. Zayas. *Hospital de la Serranía*, Ronda, Málaga. JI. Mateo, JM. García, A. Poulet, B. Guerra. *Hospital de La Axarquía*, Vélez-Málaga, Málaga. A. García, F. Castillo. *Hospital Comarcal, Melilla*. F. Ríos, F. León. *Hospital Nuestra Señora de la Merced*, Osuna, Sevilla. B. Maza, R. Enamorado. *Hospital Vigil de Quiñones*, Sevilla. J. Fajardo. *Hospital de Valme*, Sevilla. A. Lesmes, H. Sancho, M. Guerrero. *Hospital Universitario Virgen del Rocío*, Sevilla. FJ. Jiménez, A. Maestre, J. Maraví. *Clínica Santa Isabel*, Sevilla. J. Fajardo, FJ. Saldaña. *Hospital Clínico Lozano Blesa*, Zaragoza. E. Civeira. *Hospital General de Teruel Obispo Polanco*, Teruel. I. Gutiérrez, JM. Montón. *Hospital Royo Vilanova*, Zaragoza. G. Olivar. *Hospital de San Agustín*, Avilés, Asturias. JM. Vega. *Hospital de Cabueñes*, Gijón, Asturias. JA. Lapuerta, R. García. *Hospital Valle del Nalón*, Sama de Langreo, Asturias. J. Megido. *Hospital Verge del Toro*, Mahó, Illes Balears. R. Fernández-Cid, MA. González. *Hospital General de Fuerteventura*, Las Palmas, Canarias. C. de la Rubia, F. Cabeza, P. Ventura, L. Fajardo. *Hospital Dr. Negrín*, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Canarias. N. Jato, O. Reta, B. Hurtado. *Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria*, Santa Cruz de Tenerife, Canarias. C. Sánchez, J. Marín, A. Trujillo. *Hospital Santos Reyes*, Aranda de Duero, Burgos. P. Cancelo. *Hospital General Yagüe*, Burgos. A. Montón, M. Arroyo, A. Zabalegui. *Hospital Santiago Apóstol*, Miranda de Ebro, Burgos. J. Armentia. *Hospital del Bierzo*, Ponferrada, León. Z. Ferreras, C. Ruiz, F. Cañizares, Ch. Martínez, B. Álvarez, JJ. Sandoval. *Hospital Río Carrión*, Palencia. JB. López-Messa, C. Berrocal, LC. de San Luis. *Hospital General de Segovia*, Segovia. JJ. Cortina, P. Ancillo, MA. Taberna. *Hospital General de Soria*, Soria. P. Medina. *Hospital Río Hortega*, Valladolid. JJ. Sanz, A. Muriel. *Hospital Virgen de la Concha*, Zamora. A. Caballero. *Hospital Calella y Blanes*, Calella, Barcelona. C. Sala. *Hospital de Granollers*, Granollers, Barcelona. P. Velasco, S. Armengol. *Hospital Creu Roja*, L'Hospitalet, Barcelona. A. López, L. Oussedick, J. Berrade, A. Rovira, E. Bosch. *Centre Hospitalari-U. Coronaria Manresa*, Manresa, Barcelona. JM. Alcobarro, P. Laguardia. *Hospital de Terrassa*, Terrassa, Barcelona. J. Amador, M. Valdés. *Hospital General de Catalunya*, Sant Cugat, Barcelona. RM. Díez, A. León. *Hospital Arnau de Vilanova*, Lleida. M. Piqué, B. Balsera, S. Rodríguez. *Hospital Santa María*, Lleida. J. Falip. *Hospital Joan XXIII*, Tarragona. S. Alonso, J. Mariné, J. Rello. *Hospital Verge de la Cinta*, Tortosa, Tarragona. R. Claramonte, I. Forcadell, G. Masdeu. *Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona*, Tarragona. Y. del Castillo, P. Espinosa, P. Jubert. *Hospital Juan Canalejo*, A Coruña. S. Calvo, P. Jiménez, JM. Gulias. *Hospital Arquitecto Marcide*, Ferrol, A Coruña. J. González, C. Botana. *Hospital Xeral-Calde*, Lugo. ML. Martínez, M. Ortiz, O. Saornil. *Hospital Cristal Piñor*, Ourense. A. Díaz, R. Rodríguez. *Hospital Nosa Señora Nai*, Ourense. E. Rodríguez, MJ. de la Torre. *Hospital de Montecelo*, Pontevedra. C. Míguez, A. País. *Hospital do Meixoeiro*, Vigo, Pontevedra. D. Vila. *Hospital Xeral-Cies*, Vigo, Pontevedra. J. Fandiño. *Hospital La Mancha-Centro*, Alcázar de San Juan, Ciudad Real. A. Canabal. *Hospital General de Cuenca*, Cuenca. L. Navarro, JC. Pérez. *Hospital Príncipe de Asturias*, Alcalá de Henares, Madrid. E. de la Fuente. *Fundación Hospital Alcorcón*, Alcorcón, Madrid. S. Temprano. *Hospital Severo Ochoa*, Leganés, Madrid. F. del Nogal, J. Rebollo, J. López. *Clínica Moncloa*, Madrid. JJ. Oñoro, V. Gómez, JL. Moreno. *Hospital de la Princesa*, Madrid. E. Cereijo. *Hospital del Aire*, Madrid. JD. García. *Hospital La Paz*, Madrid. P. López. *Hospital Militar Gómez Ulla*, Madrid. JL. Soria. *Hospital Universitario San Carlos*, Madrid. J. Miquel. *Sanatorio Nuestra Señora del Rosario*, Madrid. A. García, S. García, V. Barrio. *Hospital de Móstoles*, Móstoles, Madrid. FJ. Goizueta. *Hospital Nuestra Señora del Prado*, Talavera de la Reina, Toledo. M. Quintana, A. Simón, J. González, P. López. *Hospital Virgen de la Salud*, Toledo. M. Rodríguez, L. Marina. *Hospital Virgen del Rosell*, Cartagena, Murcia. J. A. Melgarejo, FJ. Gil. *Hospital Rafael Méndez*, Lorca, Murcia. S. Nicolás, J. Rodríguez. *Hospital La Arrixaca*, Murcia. A. Sánchez, G. Torres, FA. Jaime. *Hospital General Universitario*, Murcia. F. Felices, C. Palazón, EL. Palazón, JC. Pardo, E. Mira, C. Sánchez, J. Segura, PJ. Saturno. *Hospital Morales Meseguer*, Murcia. A. Carrillo, P. Jara. *Hospital García Orcoyen*, Estella, Navarra. F. Sos. *Hospital Virgen del Camino*, Pamplona, Navarra. A. Manrique. *Hospital Santiago Apostol*, Vitoria-Gasteiz. JA. Urturi. *Hospital de Galdakao*, Vizcaya. G. Hernando. *Hospital San Pedro de Alcántara*, Cáceres. E. Corchero, P. Rivas, C. Sánchez, M. Montans. *Hospital San Millán*,

Logroño, La Rioja. FJ. Ochoa. *Hospital Virgen de los Lirios*, Alcoy, Alicante. P. Garcés, F. Guardiola, A. Roche. *Clínica Benidorm*, Benidorm, Alicante. L. Gómez, A. Pérez. *Clínica Vistahermosa*, Alicante. MJ. Serralta, F. Ballenilla, R. Nogueira. *Hospital General Universitario*, Alicante. J. Cánovas, C. García-Romeu, M. Díaz, C. Ruipérez. *Hospital Marina Alta*, Denia, Alicante. C. Ortega, J. Cardona, P. Marzal. *Hospital Universitario de Elche*, Elche, Alicante. J. Latour, FJ. Coves, A. Mota, JA. Martín. *Hospital Comarcal de Elda*, Elda, Alicante. E. de Miguel, JA. Martín. *Hospital Comarcal Vega Baja*, Orihuela, Alicante. MD. Martínez, D. Olivares. *Hospital Universitario de San Juan*, San Juan, Alicante. G. Pérez. *Hospital San Jaime*, Torrevieja, Alicante. A. Alcalá, JL. Espinosa, E. Herrero. *Hospital Comarcal de Villajoyosa-Benidorm*, Villajoyosa, Alicante. F. Criado, JM. Carrasco. *Hospital General de Castellón*, Castellón. J. Madero, A. Ferrandiz, A. Belenguer. *Hospital Comarcal de Vinaròs*, Vinaròs, Castellón. M. Pérez. *Hospital de la Rivera*, Alcira, Valencia. C. Antón. *Hospital Francisc Borja*, Gandía, Valencia. J. Miñana. *Hospital General de Requena*, Requena, Valencia. C. Folgado, V. Paricio Talayero. *Hospital Comarcal de Sagunto*, Valencia. R. Calvo. *Hospital 9 de Octubre*, Valencia. M. Simó. *Hospital Clínico Universitario*, Valencia. R. Oltra. *Hospital General Arnau de Vilanova*, Valencia. M. García, M. Francés. *Hospital General Dr. Peset*, Valencia. Ll. Miralles. *Hospital Militar*, Valencia. M. Rico, M. Roig. *Hospital Universitario La Fe*, Valencia. R. Clemente, J. Cuñat, MP. Fuset. *Hospital Lluís Alcanyis*, Xàtiva, Valencia. JL. Martín, V. Borillo, S. Ferrandis.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- 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.
- Hernandes FE, Coelho D, Missel CJ, Kumpinski D. Circadian alterations of the cardiovascular system. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:117-22.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989;79:733-43.
- World Health Organization. Myocardial infarction community registers. *Public Health in Europe*; 1976.
- 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.
- Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia. Implications for management. *JAMA*. 1991;265:386-90.
- Willich SN, Lowel H, Lewis M, Hormann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation*. 1994;90:87-93.
- Trappolini M, Matteoli S, Borgia MC, Rinaldi R, Chillotti FM, Trappolini F, et al. Circadian variations in the onset of acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol*. 2001;49:289-96.
- 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.
- Garmendia Leiza JR. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. Análisis de subgrupos. Base de datos de tesis doctorales -TESEO- [base de datos en internet]. Universidad de Valladolid: Ministerio de Educación y Ciencia (España); 2002. Disponible en: <http://www.mcu.es/TESEO/teseo.html>
- González HE, Cabades OA, Cebrián DJ, López MV, Sanjuán MR, Echanove EI, et al. Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC Study. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:12-9.
- 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 cronobiológicos. *Med Intensiva*. 1999;23:337-45.
- 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.
- 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.
- Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez-García JJ, Ferriz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara A, et al. Concept, development and objectives of project ARIAM. *Med Intensiva*. 1999;23:280-7.
- 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.
- Garmendia-Leiza J, López-Messa JB, Andrés de Llano JM, Alberola-López C, Ardura-Fernández J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio según su extensión electrocardiográfica. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:641-6.
- López-Messa JB, Garmendia-Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés De Llano JM, 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.
- Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C. Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol*. 1997;32:603-14.
- Busneag C, Cosmatchi R, Teodorescu O. Alteration of catecholamine concentration in urine and ischemic heart disease. *Physiologie*. 1981;18:205-7.
- Jenner DA, Harrison GA, Prior IA, Leonetti DL, Fujimoto WY. 24-h catecholamine excretion: relationships with age and weight. *Clin Chim Acta*. 1987;164:17-25.
- Middlekauff HR, Sontz EM. Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans. Implications for mechanisms underlying the circadian pattern of cardiac risk. *Circulation*. 1995;91:2549-55.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.