

Programa de Doctorado en Enfermería Clínica y Comunitaria



TESIS DOCTORAL

RITMO CIRCADIANO Y SUS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Presentado por:

Carmen Tolsa Pastor

Dirigido por:

Dra. Cristina Buigues Gonzalez

Dra. Marisa Estarlich Estarlich

Dra. Isabel Trapero Gimeno

Valencia, abril de 2025

TESIS DOCTORAL

RITMO CIRCADIANO Y SUS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

CARMEN TOLSA PASTOR



PROGRAMA DE DOCTORADO EN
ENFERMERÍA CLÍNICA Y COMUNITARIA



VNIVERSITAT ID VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

Llegar hasta aquí ha supuesto años de trabajo, dudas, esfuerzo y una buena dosis de perseverancia. Esta tesis ha sido un reto constante, exigente y lleno de aprendizajes. No ha sido un camino fácil, pero sí uno que he logrado recorrer, paso a paso, gracias al apoyo de quienes me han acompañado, y también gracias a mí misma.

En primer lugar, me agradezco a mí misma por no rendirme, por seguir adelante incluso en los momentos más difíciles, por sostenerme cuando todo pesaba y por llegar hasta el final de este proceso. No siempre ha sido fácil, pero aquí estoy.

Gracias, con todo mi cariño y admiración, a la **Dra. Isabel Trapero**. Por ser no solo mi directora, sino también mi tutora, mi referente y mi principal apoyo en este camino. Has estado desde el principio, guiándome con firmeza y cercanía, con paciencia y compromiso. Has creído en mí incluso cuando yo dudaba, y has hecho que lo imposible pareciera un poco más alcanzable. No encuentro palabras suficientes para agradecerte todo lo que has hecho por mí.

A la **Dra. Cristina Buigues**, gracias por cogerme de la mano cada vez que me venía abajo. Por no soltarme nunca, incluso cuando yo ya había tirado la toalla. Siempre has tenido una palabra de ánimo, un abrazo oportuno y ese empujón justo cuando más lo necesitaba. Tu cercanía y calidez han sido un auténtico refugio. Gracias también por todo el trabajo que has dedicado a esta tesis, por tu implicación y por estar siempre dispuesta a ayudar y aportar.

A la **Dra. Marisa Estarlich**, mi más sincero respeto y agradecimiento. Eres, sin duda, una auténtica maquina con la estadística, y tu ayuda ha sido imprescindible para que este trabajo saliera adelante. Gracias por tu claridad, tu rigor y tu implicación constante.

También quiero agradecer al **Dr. Javier de León** y al **Dr. Manuel Tejeda** por su colaboración con los datos del Hospital de Manises, así como al **Dr. Martín Parejo** por su apoyo con los datos del Hospital de La Ribera. Su disposición ha sido clave para poder llevar a cabo este estudio.

A mi familia, gracias por estar siempre. Por ofrecerme un refugio incondicional y por apoyarme de forma silenciosa, sin presiones, simplemente estando. Gracias por cada llamada, por cada palabra de ánimo, y por recordarme que nunca estoy sola.

A mis amistades, por estar al otro lado cuando lo he necesitado. Por las risas, las conversaciones y por seguir ahí incluso en mi ausencia. Habéis sido un respiro en medio de todo esto.

Y a mi pareja, por llegar cuando este proceso ya llevaba tiempo en marcha y, aun así, implicarte con respeto, comprensión y generosidad en esta recta final tan exigente.

Gracias, de corazón, a todas las personas que, de una forma u otra, habéis dejado huella en este viaje.

RESUMEN

Introducción:

Los ritmos circadianos, responsables de la regulación biológica a lo largo del ciclo sueño-vigilia, influyen profundamente en numerosas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del sistema cardiovascular. Diversos estudios han evidenciado su papel en la aparición y evolución de patologías como la cardiopatía isquémica, una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial. La desincronización del reloj biológico interno, debida a factores ambientales, sociales o laborales, puede alterar el equilibrio fisiológico y favorecer la aparición de eventos cardiovasculares agudos, como el infarto agudo de miocardio (IAM). En este contexto, la cronobiología emerge como un campo de creciente interés en el abordaje de enfermedades cardiovasculares, especialmente en situaciones de vulnerabilidad como las generadas por la pandemia de COVID-19.

Objetivo:

El objetivo principal de esta tesis fue analizar los factores asociados al ritmo circadiano en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), así como explorar su posible influencia sobre la localización del infarto, su severidad clínica, la duración del ingreso hospitalario y la evolución de biomarcadores específicos. Asimismo, se prestó especial atención al impacto que la pandemia de COVID-19 pudo tener en estos pacientes y sus desenlaces clínicos.

Metodología:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico dividido en dos fases. En la primera fase se analizaron 244 pacientes con cardiopatía isquémica ingresados en la UCI del Hospital Universitario de Alzira (HA) durante el año 2015. En la segunda fase, se incluyeron 282 pacientes ingresados en la UCI del Hospital de Manises (HM), durante los años 2019 y 2020, lo que permitió comparar períodos pre-COVID y durante/post-COVID. Se recopilaron variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas con el ritmo circadiano (momento del ingreso, franja horaria de aparición del IAM), así como datos sobre la severidad del episodio (clasificación Killip, necesidad de soporte vital), localización del infarto (anterior, inferior, etc.), duración de la estancia hospitalaria y niveles de biomarcadores como las troponinas cardíacas, la creatina quinasa MB (CK-MB) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Resultados:

Los hallazgos indicaron un claro patrón circadiano en la aparición del IAM, con un pico de incidencia en las primeras horas de la mañana. Además, se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el momento del ingreso y la severidad del infarto. Se identificaron diferencias relevantes entre los dos centros hospitalarios en cuanto a características clínicas, duración del ingreso y evolución de biomarcadores. Durante la pandemia de COVID-19 se documentó un incremento en la duración de las estancias en UCI, una mayor proporción de IAMs graves y alteraciones más marcadas en los niveles de troponinas y CK-MB. Estos cambios podrían atribuirse a retrasos en la atención sanitaria, modificaciones en los hábitos de vida, disminución del acceso a controles médicos rutinarios y posibles efectos directos del SARS-CoV-2 sobre el sistema cardiovascular.

Conclusiones:

El ritmo circadiano influye significativamente en la presentación clínica y evolución de la cardiopatía isquémica. La identificación de estos patrones ofrece oportunidades para optimizar la prevención, el diagnóstico precoz y la planificación de los cuidados terapéuticos en pacientes cardíacos. La cronoterapia, entendida como la administración de fármacos ajustada al momento biológico más eficaz, podría mejorar los resultados clínicos y minimizar efectos adversos, representando una línea prometedora de aplicación clínica. En este sentido, el conocimiento de la cronobiología por parte del personal de enfermería permite una mejor planificación de cuidados, adaptada a los ritmos fisiológicos del paciente, y refuerza el papel de la profesión en la implementación de estrategias de salud más personalizadas. Los resultados obtenidos también ponen de relieve la necesidad de considerar factores como la turnicidad laboral, la regulación hormonal y la dimensión temporal de los tratamientos como ejes clave en futuras líneas de investigación y mejora asistencial.

RESUM

Introducció:

Els ritmes circadians, responsables de la regulació biològica al llarg del cicle son-vigília, exerceixen una influència profunda en nombroses funcions fisiològiques, inclosa la regulació del sistema cardiovascular. Diversos estudis han posat de manifest la seua implicació en l'aparició i evolució de patologies com la cardiopatia isquèmica, una de les principals causes de morbiditat i mortalitat arreu del món. La desincronització del rellotge biològic intern, provocada per factors ambientals, socials o laborals, pot alterar l'equilibri fisiològic i afavorir l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars aguts com l'infart agut de miocardi (IAM). En aquest context, la cronobiologia emergeix com un camp d'interés creixent en l'abordatge de les malalties cardiovasculars, especialment en situacions de vulnerabilitat com les derivades de la pandèmia de la COVID-19.

Objectiu:

L'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral fou analitzar els factors associats al ritme circadià en pacients diagnosticats de cardiopatia isquèmica ingressats en unitats de cures intensives (UCI), així com explorar la seua possible influència sobre la localització de l'infart, la seua gravetat clínica, la duració de l'ingrés hospitalari i l'evolució de biomarcadors específics. També es va prestar especial atenció a l'impacte que la pandèmia de la COVID-19 poguera haver tingut sobre els resultats clínics d'aquests pacients.

Metodologia:

Es va dur a terme un estudi observacional, retrospectiu i multicèntric, dividit en dues fases. En la primera fase, s'analitzaren 244 pacients amb cardiopatia isquèmica ingressats en la UCI de

l'Hospital de Alzira (HA) durant l'any 2015. En la segona fase, s'inclogueren 282 pacients ingressats en la UCI de l'Hospital de Manises (HM), durant els anys 2019 i 2020, fet que va permetre comparar períodes pre-COVID i durant/post-COVID. Es recolliren variables sociodemogràfiques, clíniques i relacionades amb el ritme circadià (moment d'ingrés, franja horària d'aparició de l'IAM), així com dades sobre la gravetat de l'episodi (classificació Killip, necessitat de suport vital), localització de l'infart (anterior, inferior, etc.), duració de l'estada hospitalària i nivells de biomarcadors com les troponines cardíques, la creatinquinasa MB (CK-MB) i la fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE).

Resultats:

Els resultats obtinguts revelaren un patró circadià clar en l'aparició de l'IAM, amb un pic d'incidència durant les primeres hores del matí. Es van observar associacions estadísticament significatives entre el moment de l'ingrés i la gravetat de l'infart. Es detectaren diferències rellevants entre els dos centres hospitalaris pel que fa a característiques clíniques, duració de l'estada i evolució dels biomarcadors. Durant la pandèmia de la COVID-19, es va documentar un augment de la duració dels ingressos en UCI, una proporció més gran d'IAMs greus i alteracions més marcades en els nivells de troponines i CK-MB. Aquests canvis podrien atribuir-se a retards en l'atenció sanitària, modificacions en l'estil de vida, menor accés al seguiment mèdic i possibles efectes directes del SARS-CoV-2 sobre el sistema cardiovascular.

Conclusions:

El ritme circadià influeix de manera significativa en la presentació clínica i l'evolució de la cardiopatia isquèmica. La identificació d'aquests patrons obri noves oportunitats per a optimitzar la prevenció, el diagnòstic precoç i la planificació dels tractaments en pacients cardíacs. La cronoteràpia, entesa com l'administració de fàrmacs ajustada al moment biològic més eficaç, podria millorar els resultats clínics i minimitzar els efectes adversos, i representa una línia d'aplicació clínica prometedora. En aquest sentit, el coneixement de la cronobiologia per part del personal d'infermeria permet una millor planificació dels cures, adaptada als ritmes fisiològics del pacient, i reforça el paper de la professió en la implementació d'estratègies de salut més personalitzades. Els resultats obtinguts posen també de manifest la necessitat de considerar factors com la turnicitat laboral, la regulació hormonal i la dimensió temporal dels tractaments com a eixos clau en futures línies d'investigació i millora assistencial.

ABSTRACT

Introduction:

Circadian rhythms, which regulate biological processes throughout the sleep-wake cycle, have a profound influence on numerous physiological functions, including cardiovascular regulation. Various studies have highlighted their involvement in the onset and progression of conditions such as ischemic heart disease, one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Disruption of the internal biological clock—due to environmental, social, or occupational factors—can upset physiological balance and favor the occurrence of acute cardiovascular events such as acute myocardial infarction (IAM). In this context, chronobiology is emerging as a growing field of interest in the management of cardiovascular diseases, particularly in vulnerable scenarios such as those triggered by the COVID-19 pandemic.

Objective:

The main objective of this doctoral thesis was to analyze factors associated with circadian rhythm in patients diagnosed with ischemic heart disease admitted to intensive care units (ICUs), and to explore its potential influence on infarction location, clinical severity, length of hospital stay, and the evolution of specific biomarkers. Special attention was also given to the impact of the COVID-19 pandemic on patient outcomes.

Methodology:

A retrospective, observational, multicenter study was conducted in two phases. In the first phase, 244 patients with ischemic heart disease admitted to the ICU of the Hospital de Alzira (HA) during 2015 were analyzed. In the second phase, 282 patients admitted to the ICU of the Hospital de

Manises (HM), during 2019 and 2020 were included, allowing a comparison between pre-COVID and during/post-COVID periods. Sociodemographic, clinical, and circadian rhythm-related variables (admission time, time slot of IAM onset) were collected, as well as data on infarction severity (Killip classification, need for life support), infarction location (anterior, inferior, etc.), length of ICU stay, and biomarkers such as cardiac troponins, creatine kinase MB (CK-MB), and left ventricular ejection fraction (LVEF).

Results:

The findings revealed a clear circadian pattern in IAM onset, with a peak incidence during the early morning hours. Statistically significant associations were found between the time of admission and infarction severity. Relevant differences were identified between the two hospitals in terms of clinical characteristics, length of stay, and biomarker evolution. During the COVID-19 pandemic, an increase in ICU stay duration, a higher proportion of severe AMIs, and more marked alterations in troponin and CK-MB levels were observed. These changes may be attributed to delayed healthcare access, lifestyle modifications, reduced medical follow-up, and potential direct effects of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system.

Conclusions:

Circadian rhythm significantly influences the clinical presentation and evolution of ischemic heart disease. Identifying these patterns provides opportunities to optimize prevention, early diagnosis, and the planning of therapeutic care for cardiac patients. Chronotherapy—defined as the administration of medications timed to the most effective biological moment—could enhance clinical outcomes and minimize adverse effects, offering a promising line of clinical application. In this regard, nurses' knowledge of chronobiology supports better care planning tailored to patients' physiological rhythms, reinforcing the role of nursing in implementing more personalized healthcare strategies. The results also highlight the need to consider factors such as shift work, hormonal regulation, and the temporal dimension of treatments as key areas for future research and clinical improvement.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	7
RESUM	9
ABSTRACT	11
LISTA DE ACRÓNIMOS	21
1. INTRODUCCIÓN	25
Marco teórico	29
La cardiopatía isquémica	29
Prevalencia.....	31
Etiología y manifestaciones	32
Factores de riesgo	36
Infarto Agudo de Miocardio.....	43
Ritmo circadiano.....	48
Regulación hormonal y función cardiovascular en el ritmo circadiano	50
Influencia de la luz en la secreción hormonal.....	50
Alteración de los ritmos circadianos por la influencia de la melatonina.....	52
Alteración de los ritmos circadianos por la influencia del cortisol.....	52
Alteración de los ritmos circadianos por la influencia de la vitamina D.....	53
Diferencias sexuales en la fisiología circadiana	54
COVID 19.....	57
COVID-19 y Cardiopatía Isquémica	59

2. OBJETIVOS	71
3. METODOLOGÍA	77
Diseño y entorno	79
Variables y recogida de datos	83
Variables relacionadas con el IAM	83
Variables del ritmo circadiano	84
Covariables	84
Análisis estadístico.....	86
4. RESULTADOS	89
Características de la Población de Estudio	92
Variables sociodemográficas y antecedentes	92
Variables ritmo circadiano	96
Variables relacionadas con el IAM: severidad, localización y duración de la estancia hospitalaria	99
Análisis de asociación con las variables relacionadas con el IAM.....	106
Primera fase del estudio: Hospital de Alzira	106
Segunda fase del estudio: Hospital de Manises	109
5. DISCUSIÓN	117
Limitaciones del estudio y futuras investigaciones.....	129
6. CONCLUSIONES.....	133
7. BIBLIOGRAFÍA	139
8. ANEXOS	147

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica entre sexos.	36
Tabla 2: Detección de marcadores bioquímicos:	45
Tabla 3: Ventajas e inconvenientes de los marcadores cardíacos:	46
Tabla 4. Características clínicas y complicaciones asociadas en los principales estudios publicados	58
Tabla 5. Complicaciones cardiovasculares en pacientes con infección por SARS-CoV-2	61
Tabla 7: Perfil sociodemográfico y cardiovascular en IAM: Alzira vs. Manises.....	92
Tabla 8: Características sociodemográficas y clínicas de los/as pacientes del HM.....	96
Tabla 9. Análisis cronobiológico de la incidencia de IAM en dos cohortes hospitalarias.	97
Tabla 10: IAM en Manises antes y durante la COVID-19: análisis por día, estación y hora. ...	99
Tabla 11: Análisis comparativo de severidad y evolución clínica del IAM por centro hospitalario.....	100
Tabla 12: Comparación clínica del IAM en el Hospital de Manises: 2019 vs. 2020	103
Tabla 13. Comparación de los niveles máximos de Troponina y CK en pacientes con IAM en 2019 y 2020	104
Table 14. Factores asociados con la severidad del infarto agudo de miocardio.....	107
Table 15. Factores asociados a la localización del infarto.	109
Tabla: 16 Factores asociados a la evolución clínica del IAM: (2019 vs. 2020)	110
Tabla 17: Factores asociados con la localización del infarto, 2019	114
Tabla 18: Factores asociados con la localización del infarto, 2020	114

Tabla 19. Distribución de los participantes según características sociodemográficas, estilo de vida e historia clínica (N = 244).....	149
--	-----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tipos de cardiopatía isquémica	29
Figura 2. Causas de muerte más frecuentes en España por enfermedad el sistema circulatorio. Serie 2020-2024 (primer semestre) (INE)	31
Figura 3: Relación entre la dinámica del flujo vascular y la formación de lesiones ateroscleróticas.	33
Figura 4: Proceso de obstrucción arterial.....	34
Figura 4: Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales: impacto en la salud cardiovascular.....	38
Figura 5: Algoritmo diagnóstico y triaje en los síndromes coronarios agudos.	47
Figura 6. Período de sueño convencional comparado con la fase de sueño retrasada, la fase de sueño avanzada y el sueño corto natural.	51
Figura 7. Patrones de variación de los niveles de hormonas circulantes dependientes de la hora del día.....	53
Figura 8: Cronograma fases del estudio	82
Figura 9: Características sociodemográficas y antecedentes.	94
Figura 10: Edad media de los pacientes con IAM según hospital y periodo	95
Figura 11: Distribución temporal del IAM por centro hospitalario.	98
Figura 12: Severidad (Killip) y localización del IAM: Alzira vs. Manises (2015–2020).....	101
Figura 13: Duración de la estancia hospitalaria en pacientes con IAM por centro y periodo.	102
Figura 14: Comparación de la FEVI en pacientes con IAM entre 2019 y 2020	104
Figura 15: Valores máximos de troponina en pacientes con IAM (2019 vs. 2020)”	105

Figura 16: Comparación de los niveles de CK en pacientes con IAM (2019 vs. 2020)	105
Figura 17: Factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria.	108
Figura 18: Influencia anual de variables cronobiológicas y clínicas en la duración del ingreso hospitalario por IAM.....	112

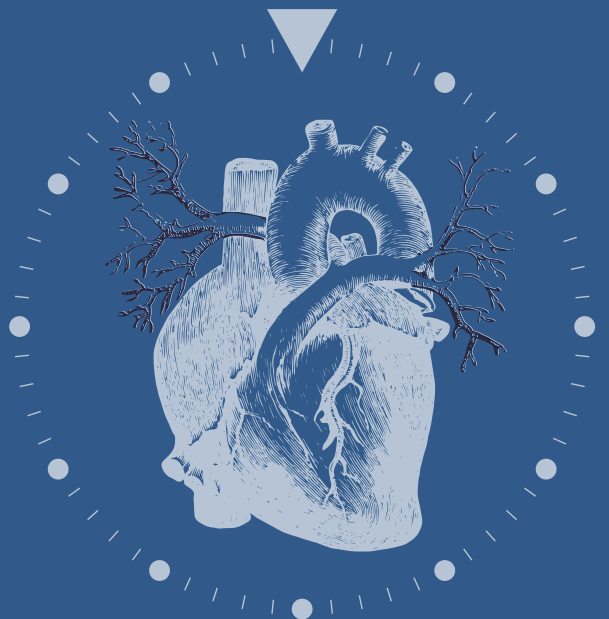
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

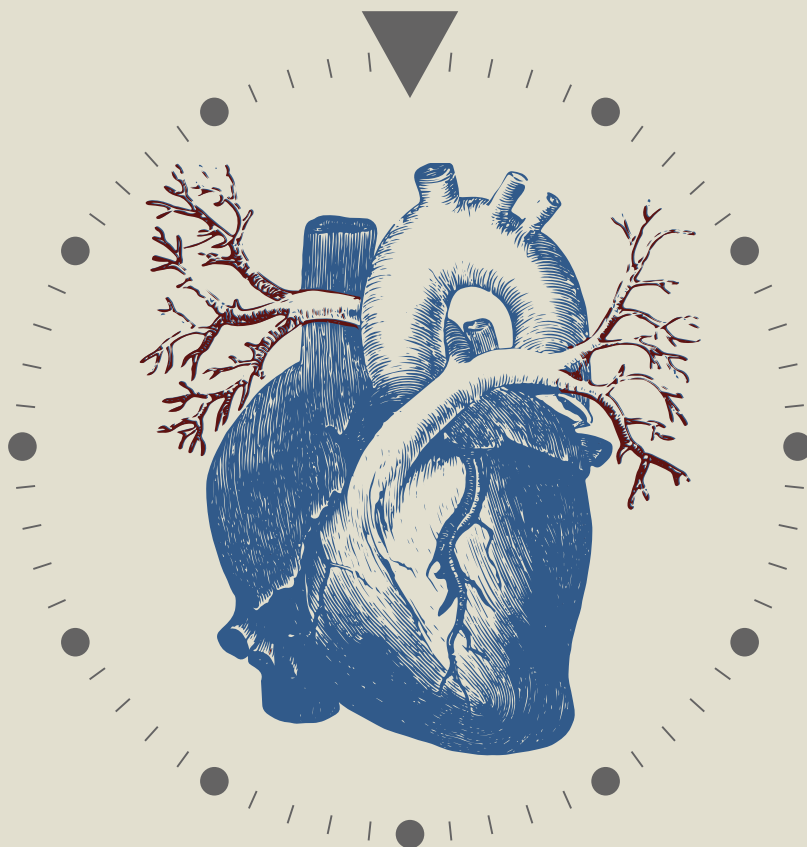
Ilustración 1: Visor cartográfico de la Comunidad Valenciana.	80
---	----

LISTA DE ACRÓNIMOS

Acrónimo	Significado
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
AHA	American Heart Association
AOS	Apnea Obstructiva del Sueño
ARA	Antagonista del Receptor de Angiotensina
CK	Creatina Quinasa
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput (gen del reloj biológico)
CV	Cardiovascular
DT	Desviación típica
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EDEV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
HA	Hospital de Alzira
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
HM	Hospital de Manises
HPA	Eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IAMCEST	Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST
IAMSEST	Infarto Agudo de Miocardio sin Elevación del Segmento ST
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
ICP	Intervencionismo Coronario Percutáneo
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IL	Interleucina

Acrónimo	Significado
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
LDH	Lactato Deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
MB	Mioglobina
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
PCR	Proteína C Reactiva
RCP	Reanimación Cardiopulmonar
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RR	Riesgo Relativo
SCA	Síndrome Coronario Agudo
SCACEST	Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TV	Taquicardia Ventricular
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos





1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los ritmos circadianos, relacionados con el ciclo día-noche, han sido identificados como reguladores cruciales de múltiples procesos fisiológicos que afectan a las enfermedades cardiovasculares. Estos ritmos están sincronizados con la producción variable de hormonas, neurotransmisores y citoquinas, así como con la activación de áreas cerebrales y funciones clave de órganos como el corazón, el hígado, las glándulas suprarrenales y los pulmones (Chen & Stone, 2019; Fioranelli et al., 2018). Estudios en cronobiología han establecido la periodicidad circadiana y estacional en la incidencia de cardiopatías isquémicas (S. Huang et al., s. f. 2020). Casi todas las variables cardiovasculares evaluadas presentan patrones día-noche, incluyendo la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las catecolaminas circulantes, los marcadores de la coagulación sanguínea y la función endotelial vascular (Leung & Martinez, 2020; Xin et al., 2022). Esto sugiere que las enfermedades cardiovasculares no siguen patrones aleatorios, sino que están profundamente influenciadas por la cronobiología (Čulić, 2014; López Messa et al., 2004) .

El reloj molecular, encargado de regular los ritmos circadianos, desempeña un papel fundamental en la fisiología y la enfermedad (Crnko et al., 2019). Este reloj central regula los relojes periféricos a través de mecanismos como la actividad del sistema nervioso autónomo y la secreción hormonal (e.g., cortisol y melatonina), lo que influye en ritmos cardiovasculares como la presión arterial, la función endotelial y la frecuencia cardíaca (Alkatib et al., 2023; Berent et al., 2010). La influencia de estos factores se extiende a eventos cardiovasculares adversos, como infartos de miocardio (IM), accidentes cerebrovasculares y arritmias (Crnko et al., 2019; Protopapas & Lambrinou, 2019).

La cronobiología también ha mostrado que el momento del día en el que ocurre un infarto de miocardio (IM) puede influir significativamente en su pronóstico. Por ejemplo, los infartos que ocurren durante la transición de oscuridad a luz presentan un tamaño de infarto mayor, y los

síntomas nocturnos están asociados con mayor mortalidad hospitalaria (Fournier et al., 2012). Se ha observado que la ruptura de placa es más común por la mañana, probablemente vinculada a un aumento de los niveles de catecolaminas, lo que conecta los ritmos circadianos con eventos cardiovasculares específicos (Araki et al., 2021). Además, la localización del infarto puede influir en la insuficiencia cardíaca aguda y en la mortalidad postinfarto (Chan et al., 2023).

Por otro lado, la desincronización circadiana, provocada por factores como el trabajo nocturno o el sueño irregular, se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes (Ansu Baidoo & Knutson, 2023). Este impacto se exagera en situaciones como infecciones virales agudas. En el caso del COVID-19, se ha documentado que el virus puede infectar el corazón y los tejidos vasculares, provocando lesiones cardíacas agudas y complicaciones cardiovasculares a largo plazo (Chung et al., 2021). Los pacientes con COVID-19 grave presentan frecuentemente biomarcadores cardíacos elevados, como troponina ultrasensible y creatina quinasa-MB (CK-MB) (Bavishi et al., 2020). Las manifestaciones cardiovasculares del COVID-19 incluyen miocarditis, miocardiopatía por estrés, infarto de miocardio y arritmias, mayormente asociadas con la gravedad de la enfermedad (Chilazi et al., 2021).

La mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 está fuertemente influenciada por comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y el cáncer, así como por biomarcadores como el dímero-D (Dessie & Zewotir, 2021). Dada esta relación, es esencial monitorizar las complicaciones cardíacas en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes (Tajbakhsh et al., 2021).

En este contexto, nuestra propuesta de investigación busca explorar los patrones circadianos en la ocurrencia del síndrome coronario agudo y analizar los factores que influyen en la gravedad del infarto de miocardio, su localización y la duración de la hospitalización. Además, se examinará la correlación entre el COVID-19 y la salud cardiovascular, subrayando la importancia de evaluar los riesgos individuales y su impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

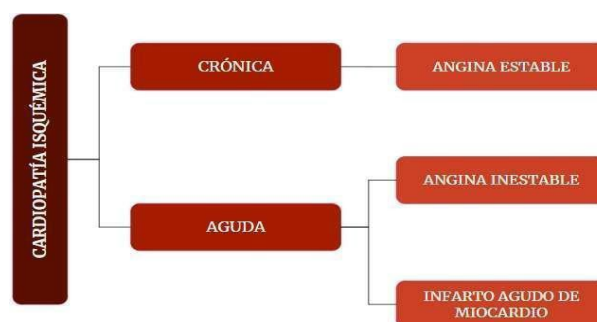
MARCO TEÓRICO

La cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica surge a partir del estrechamiento de las arterias coronarias, responsables de proveer sangre al músculo cardíaco, siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La American Heart Association la define como “la disminución brusca o cese total del aporte de oxígeno al músculo cardíaco”, lo que origina isquemia y un posterior fallo cardíaco (*National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*, 2015; Navajas et al., 2015).

Este estrechamiento se origina por un proceso lento de acumulación de lípidos, células inflamatorias y formación de colágeno, conocido como aterosclerosis coronaria, el enclavamiento de un émbolo o, aunque menos probable, por espasmos de las arterias coronarias (Heidenreich et al., 2022). La aterosclerosis es reconocida como una enfermedad inflamatoria crónica en la que el sistema inmunológico desempeña un papel crucial en su desarrollo y progresión (Libby & Hansson, 2015; Attiq et al., 2024; Ridker, 2019; Wolf & Ley, 2019). El proceso de aterosclerosis coronaria comienza en las primeras etapas de la vida, pero no presenta síntomas hasta que la estenosis de las arterias se vuelve significativa y causa un desequilibrio en el suministro de oxígeno al miocardio en comparación con sus necesidades. Este estado de desequilibrio puede llevar a isquemia miocárdica, que se manifiesta como angina de pecho estable, o a una oclusión súbita debido a la trombosis de la arteria, lo que provoca una falta de oxigenación del miocardio y resulta en el síndrome coronario agudo, presentándose como angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita. Así pues, se describe que la cardiopatía isquémica abarca un conjunto de entidades que pueden dividirse en dos categorías: la arteriopatía coronaria crónica (angina estable) y los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita) (Iglesias, 2025).

Figura 1: Tipos de cardiopatía isquémica



Fuente: (Iglesias, 2025)

Diversos procesos inflamatorios participan en todas las fases de la aterosclerosis. (Henein et al., 2022). Desde las primeras etapas de la enfermedad, la disfunción endotelial generada por la retención y oxidación de lipoproteínas desencadena una respuesta inmunitaria que agrava el daño vascular. En este proceso, el sistema inmunológico juega un papel central en el desarrollo y progresión de la enfermedad aterosclerótica. La disfunción endotelial inducida por la inflamación incrementa la permeabilidad a lipoproteínas, facilitando su acumulación subendotelial, el reclutamiento de leucocitos y la activación plaquetaria. Los monocitos reclutados se diferencian en macrófagos, los cuales pueden adquirir fenotipos proinflamatorios o antiinflamatorios, determinando la progresión o resolución del ateroma. Los macrófagos y las células musculares lisas secretan citocinas inflamatorias como IL-1 β , IL-12 e IL-6. Además, otros mediadores inflamatorios como IL-1 α , IL-15, IL-18 y TNF- α han sido identificados como predictores de la progresión de la aterosclerosis y la disfunción endotelial (Dri et al., 2023; Attiq et al., 2024; Ridker, 2019; Wolf & Ley, 2019). Las células inmunitarias, al infiltrarse en la pared arterial y liberar citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) deterioran la dilatación mediada por óxido nítrico y promueven el estrés oxidativo, que acelera la formación de lesiones ateroscleróticas, promoviendo la inestabilidad de la placa y contribuyendo a eventos como el síndrome coronario agudo. En este proceso, la activación del inflamasoma NLRP3 por LDL oxidadas y otros estímulos favorece la producción de mediadores inflamatorios (IL-1, IL-18) que inducen la piroptosis y el remodelado ventricular adverso tras un infarto. Dos aspectos clave son la disfunción endotelial mediada por la señalización AGE/RAGE y la activación leucocitaria, que perpetúan el proceso inflamatorio y agravan la enfermedad coronaria. (Attiq et al., 2024; Dri et al., 2023)

El uso de técnicas de imagen ha permitido una mejor comprensión de la progresión de la aterosclerosis y su relación con la inflamación. Estudios recientes han demostrado que la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (MRI) pueden detectar la actividad inflamatoria en las arterias, facilitando la identificación de placas vulnerables y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos (Tarkin et al., 2016).

Además de los factores de riesgo cardiovascular convencionales, la exposición al estrés psicológico agudo y crónico incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de mecanismos inflamatorios mediados por el aumento del tono simpático y la liberación de citocinas proinflamatorias (Henein et al., 2022). La inflamación también vincula el envejecimiento con la enfermedad cardiovascular debido a un incremento de clones de leucocitos en sangre periférica. Intervenciones antiinflamatorias dirigidas a bloquear específicamente las vías de las citocinas han mostrado reducir el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, aunque con el costo de un mayor riesgo de infecciones (Attiq et al., 2024; Dri et al., 2023)

Prevalencia

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbilidad y mortalidad, y afectan a más de 523 millones de personas en todo el mundo. Las enfermedades ateroscleróticas, en particular la cardiopatía isquémica (CI) y el ictus, son los principales mediadores de la carga y las tendencias de las ECV, ya que la mitad de las muertes por ECV se atribuyen a la CI y otra cuarta parte al ictus isquémico. Asimismo, el crecimiento y el envejecimiento de la población hacen que la cardiopatía isquémica y el ictus sean los principales responsables del aumento de la carga de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) (Nedkoff et al., 2023)

Las enfermedades cardiovasculares de origen arterioesclerótico constituyen una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en España. De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística un 26,2% de las defunciones ocurridas en España en el primer semestre de 2024 (223.278) fueron debidas a enfermedades del sistema circulatorio. La cardiopatía isquémica, considerada la patología más relevante dentro de las enfermedades del sistema circulatorio, fue responsable de 13.656 fallecimientos entre enero y junio de 2024.. (INE. Instituto Nacional de Estadística, 2024)

Figura 2. Causas de muerte más frecuentes en España por enfermedad del sistema circulatorio. Serie 2020-2024 (primer semestre) (INE)

	Enero- Junio 2020	Enero- Junio 2021	Enero- Junio 2022	Enero- Junio 2023	Enero- Junio 2024*	Variación Enero-Junio 2024/2023
ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO						
Enfermedades isquémicas del corazón	15.394	14.755	14.879	14.233	13.656	-4,1%
Enfermedades cerebrovasculares	13.306	12.452	12.598	12.193	11.675	-4,2%
Insuficiencia cardíaca	10.276	10.134	11.022	10.503	9.722	-7,4%
Enfermedad hipertensiva	7.446	7.367	7.523	7.709	7.344	-4,7%

En términos comparativos dentro del espectro de las enfermedades del sistema circulatorio, la cardiopatía isquémica generó un mayor impacto en la mortalidad que las enfermedades cerebrovasculares, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad hipertensiva.

En 2022, la **COVID-19**, continuó siendo la principal causa de fallecimiento en España, a pesar de una notable reducción del 20 % en comparación con el año anterior. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el virus provocó **31.606 muertes**, frente a las **39.444 registradas en 2021**. No obstante, la mortalidad por COVID-19 disminuyó drásticamente en un 75,1%, con 7.885 fallecimientos en 2023 (INE 2023).Esta reducción marcó un punto de inflexión, ya que el virus, que dominó la mortalidad en **2020, 2021 y 2022**, dejó de estar entre las primeras causas de

fallecimiento en España. (Pereira, 2023). En 2024, los fallecimientos por COVID-19 virus identificado se redujeron un 26,8%, saliendo de la lista de las 15 causas de defunción más frecuentes por primera vez en España desde la aparición de esta enfermedad (INE, 2024)

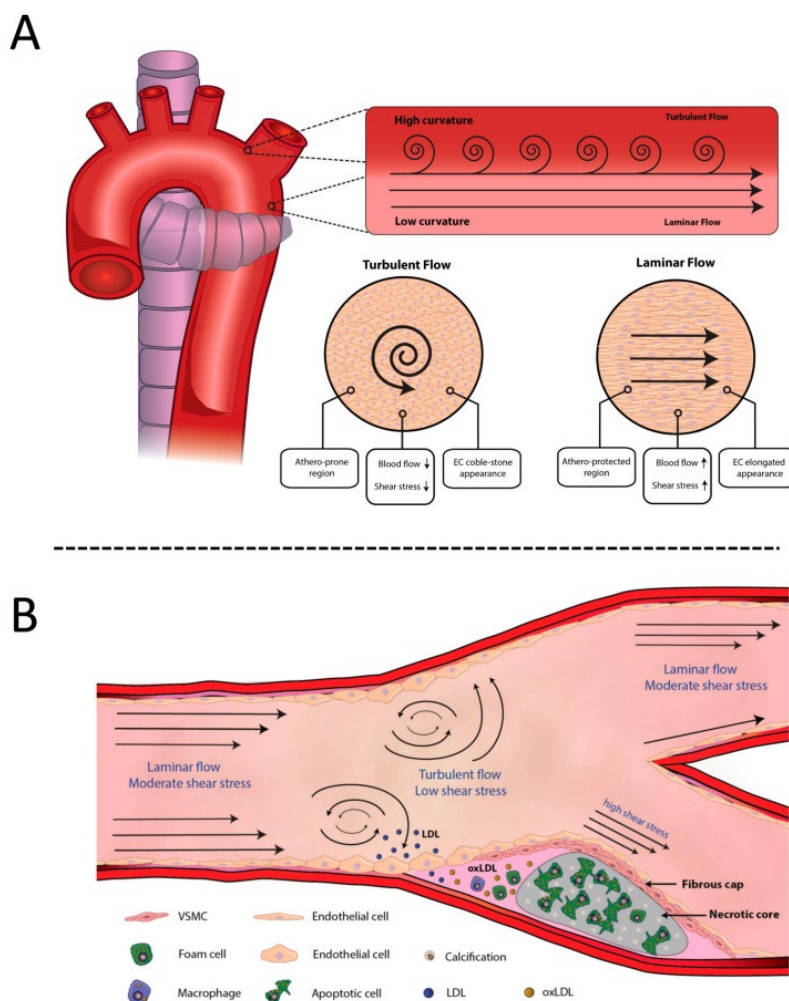
Si analizamos por sexo, las enfermedades isquémicas del corazón fueron la primera causa de muerte entre los hombres (8.521 fallecidos) (INE, 2024), Según el estudio de cohortes prospectivo HERMEX, la tasa de incidencia de cardiopatía isquémica fue de 327 casos por cada 100.000 personas-año, siendo mayor en los hombres que las mujeres. (Fernáz-Bergés et al., 2022)

Es importante destacar que, aunque las cifras de mortalidad por cardiopatía isquémica han mostrado una tendencia a la baja en los últimos años, la incidencia sigue siendo significativa, lo que resalta la necesidad de continuar con estrategias de prevención y tratamiento eficaces.

Etiología y manifestaciones

Como hemos comentado, la causa más frecuente de cardiopatía isquémica es la aterosclerosis. Varios son los mecanismos y las etapas que participan en el desarrollo de la aterosclerosis, desde la disfunción endotelial hasta la eventual rotura de las placas, donde cohabitan diferentes procesos patológicos y bioquímicos implicados en la formación y el crecimiento del ateroma.

La aterosclerosis comienza con la activación del endotelio, seguida de una cascada de acontecimientos que incluyen la acumulación de lípidos, elementos fibrosos y calcificación dentro de las arterias. Este proceso provoca el estrechamiento de los vasos, la activación de vías inflamatorias y, en última instancia, la formación de placas de ateroma. Este proceso dificulta el paso de la sangre oxigenada al músculo miocárdico ocasionando una isquemia en dicho músculo que debutará con los síntomas que veremos más adelante. En ocasiones se pueden desprender fragmentos de la placa que viajan hasta vasos de menor calibre en los que se encajan produciendo así la obstrucción del flujo sanguíneo (Heidenreich et al., 2022; Pagliaro et al., 2020).

Figura 3: Relación entre la dinámica del flujo vascular y la formación de lesiones ateroscleróticas.

Fuente: (Jebari-Benslaiman et al., 2022)

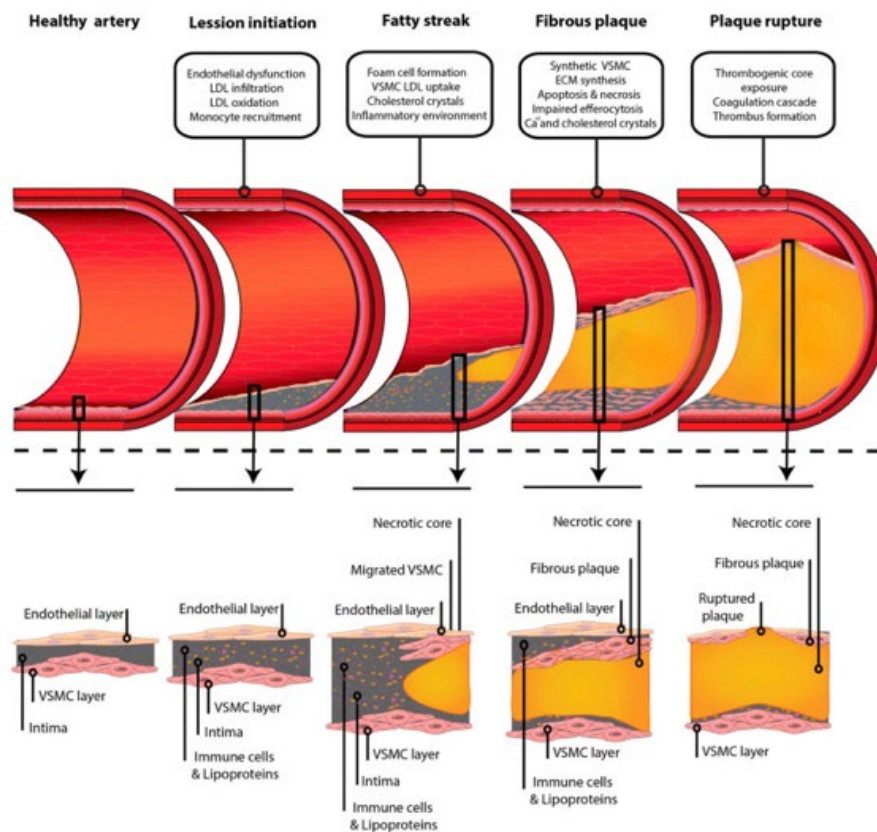
La disfunción endotelial, se considera un paso inicial crítico en la aterogénesis. Varios estudios explican cómo las fuerzas hemodinámicas, en particular la baja tensión de cizallamiento de la pared y la alteración del flujo sanguíneo, contribuyen a la disfunción endotelial, predisponiendo las paredes de los vasos a la vasoconstricción, la infiltración lipídica, la adhesión leucocitaria y el estrés oxidativo. También analizan el papel del óxido nítrico (NO) en el mantenimiento de la homeostasis vascular y cómo su reducida biodisponibilidad, a menudo debida al aumento del estrés oxidativo asociado a afecciones como la hiperlipidemia, la hipertensión y la diabetes, exacerba la disfunción endotelial. (Gimbrone & García-Cardena, 2016)

Asimismo, diversas revisiones exploran la formación de estrías grasas, los signos iniciales de la aterosclerosis, caracterizados por la acumulación de lípidos en el interior de las células (macrófagos y CMLV) y la matriz extracelular. Las lipoproteínas de baja densidad (Low-Density Lipoproteins, LDL) modificadas desempeñan un papel crucial en este proceso, favoreciendo la activación de las células endoteliales y el reclutamiento de monocitos en la íntima. (Puig et al., 2024)

Del mismo modo, estudios recientes identifican la implicación de los microARN y los lncARN en la regulación postranscripcional y la modulación de la placa de ateroma y la aterogénesis, así como los factores no tradicionales de la aterosclerosis, como las alteraciones del sueño, la inactividad física, el microbioma, el papel de la microbiota y la importancia del sexo como factor de riesgo crucial en la aterosclerosis, importantes, para ofrecer una visión global de la enfermedad. (Severino et al., 2020).

Cuando este proceso es crónico hablamos de placas de ateroma estables que van disminuyendo progresivamente la luz del vaso, lo que conocemos como una angina estable. (Pagliaro et al., 2020). Por otro lado, tenemos la presentación más aguda de esta enfermedad que se da cuando un fragmento de esta placa, inestable, se desprende viajando a vasos de menor calibre y obstruyendo por completo, o casi por completo, su luz, esto puede ocurrir en forma de angina inestable (SCASEST) o de IAM (SCACEST). («Corrigendum to», 2022) Cabe mencionar que existen otras situaciones en las que se puede originar una isquemia en el miocardio, por ejemplo, por un aumento en la demanda de oxígeno que no se puede suplir como es el caso de una estenosis aórtica o una hipertrofia del tejido miocárdico, entre otras (Stone et al., 2023).

Figura 4: Proceso de obstrucción arterial.



Fuente: (Jebari-Benslaiman et al., 2022)

La aparición de un episodio agudo es una urgencia vital ya que se produce isquemia del tejido miocárdico y posible necrosis por un insuficiente aporte de oxígeno y la consiguiente elevación de los marcadores de daño miocárdico (troponinas cardíacas, mioglobina y CK-MB). Al no recibir el aporte suficiente de oxígeno, el músculo miocárdico pierde la capacidad de generar la energía necesaria para realizar su función eyectora lo que desencadena hipoperfusión generalizada y congestión del sistema pulmonar (Pagliaro et al., 2020)

En cuanto a sus manifestaciones, los síntomas típicos de IAM y angina de pecho inestable, son reconocibles (Severino et al., 2020), de hecho comparten manifestaciones clínicas bien definidas. Los síntomas clásicos incluyen un dolor precordial prolongado, intenso y opresivo, que persiste por 20 minutos o más, con posible irradiación hacia el brazo izquierdo, mandíbula, zona escapular o epigastrio, y que no responde a la administración de nitroglicerina. Estos cuadros pueden acompañarse de disnea, cortejo vegetativo, sensación de muerte inminente, fatiga y, en personas de edad avanzada, episodios sincopales.

Sin embargo, las diferencias entre hombres y mujeres en la presentación clínica de la cardiopatía isquémica son notables. Mientras los hombres tienden a mostrar síntomas típicos, como el dolor opresivo bien localizado en el pecho, las mujeres suelen presentar manifestaciones atípicas, entre las que destacan fatiga persistente, dificultad para respirar, molestias abdominales, náuseas y mareos. Esta presentación menos específica dificulta el diagnóstico temprano en el sexo femenino y se asocia a peores resultados clínicos.

En cuanto a los factores de riesgo, aunque la hipertensión, la diabetes, la obesidad y el tabaquismo afectan a ambos sexos, su impacto en las mujeres puede ser más significativo. Asimismo, existen factores específicos del sexo femenino, como el inicio temprano o tardío de la menarquia, la menopausia, el síndrome de ovario poliquístico, la infertilidad y el uso de tecnologías de reproducción asistida. Además, situaciones como abortos espontáneos, complicaciones gestacionales, enfermedades autoinmunes, migrañas y trastornos emocionales, como la depresión, también influyen en el riesgo cardiovascular.

Dado este panorama, una evaluación adecuada del riesgo cardiovascular en mujeres debe contemplar tanto los factores tradicionales como aquellos específicos del sexo femenino, permitiendo identificar a pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones preventivas más intensivas, como modificaciones en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos, incluyendo el uso de estatinas. (Man et al., 2020; Rajendran et al., 2023)

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica entre sexos.

Manifestaciones Clínicas	Hombres	Mujeres
Dolor torácico	Dolor opresivo en el centro del pecho, que puede irradiar al brazo izquierdo, mandíbula o espalda.	Dolor torácico menos definido o ausente; a menudo una sensación de opresión o molestias inespecíficas.
Disnea	Frecuente, pero a menudo asociada al esfuerzo físico.	Más común incluso en reposo, a veces como única manifestación.
Síntomas digestivos	Raros o leves.	Náuseas, vómitos y malestar epigástrico son más frecuentes.
Fatiga	Poco frecuente como síntoma principal.	Fatiga intensa y persistente incluso sin actividad física previa.
Mareos o vértigo	Ocasionales.	Más comunes; a menudo reportados junto a otros síntomas inespecíficos.
Ansiedad y sudoración	Sudoración fría, principalmente durante el episodio agudo.	Ansiedad pronunciada y sudoración difusa, a veces sin dolor significativo.
Palpitaciones	Menos comunes.	Más frecuentes y pueden presentarse de manera aislada.
Dolor en zonas atípicas	Generalmente localizado en pecho, brazo izquierdo o mandíbula.	Puede presentarse en cuello, hombros, espalda alta o parte baja del abdomen.

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, herramientas como el puntaje de calcio en arterias coronarias y la medición de ciertos biomarcadores pueden facilitar una mejor estratificación del riesgo y guiar las recomendaciones preventivas, permitiendo una atención diferenciada y más efectiva para hombres y mujeres.

Factores de riesgo

La identificación y manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) son esenciales para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. (Yusuf et al., 2020).

Los FRCV se pueden clasificar en dos categorías principales **Factores de riesgo no modificables**, como la edad, el género y la predisposición genética y **Factores de riesgo modificables**, que incluyen el tabaquismo, la inactividad física, una alimentación inadecuada, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2, la dislipemia y la obesidad. (López Messa et al., 2004). Vamos a comentar a continuación, los principales factores de riesgo cardiovascular:

Impacto del Tabaquismo en la Salud Cardiovascular

El tabaquismo es un factor de riesgo principal para diversas enfermedades, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares. Se estima que para 2025 habrá 1.6 mil millones de fumadores en

el mundo y que el consumo de tabaco causará 10 millones de muertes anuales. Los fumadores tienen el doble de riesgo de sufrir eventos cardiovasculares fatales en comparación con los no fumadores, y el tabaquismo pasivo también aumenta este riesgo. El tabaquismo es prevenible y debe ser priorizado en las estrategias de prevención cardiovascular. Existen varias intervenciones para ayudar a dejar de fumar, como técnicas de autoayuda, asesoramiento, terapia grupal, sustitución con nicotina y apoyo familiar. A nivel social, se han implementado zonas libres de humo y medidas de salud pública, como la prohibición de fumar en lugares públicos, impuestos al tabaco y campañas educativas. Estas estrategias son efectivas, especialmente para reducir el tabaquismo juvenil. (Stein et al., 2020)

Actividad Física y su Impacto en las Enfermedades Cardiovasculares

La inactividad física es otro factor de riesgo significativo para las enfermedades cardiovasculares (ECV). Aproximadamente el 60% de la población mundial no alcanza el mínimo recomendado de 30 minutos de actividad física diaria, lo que incrementa el riesgo de ECV. La inactividad es responsable de 2 millones de muertes anuales y contribuye al 22% de las cardiopatías isquémicas. Por el contrario, la actividad física regular reduce los factores de riesgo asociados a las ECV, como el peso corporal, los niveles de lípidos, la presión arterial y la progresión de la aterosclerosis. Además, mejora la salud cardiovascular y reduce la mortalidad. Es esencial promover la actividad física desde la infancia y a lo largo de todas las edades. En pacientes con enfermedades cardiovasculares, la rehabilitación cardiovascular supervisada es crucial. Los programas de ejercicio deben ser ajustados según el riesgo cardiovascular de cada paciente. Las guías recomiendan que los adultos sanos realicen entre 2,5 a 5 horas de actividad moderada o 1 a 2,5 horas de actividad intensa semanalmente. (*La Actividad Física y El Corazón - Beneficios* | NHLBI, NIH, 2022)

Presión Arterial y su Relación con las Enfermedades Cardiovasculares

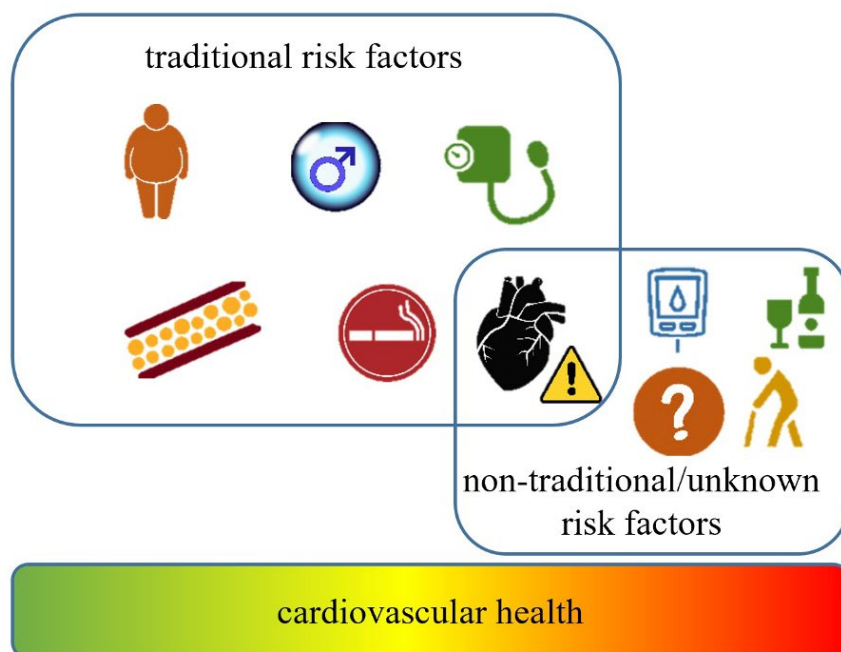
La **hipertensión arterial**, definida como una presión superior a 140/90 mmHg, afecta al 25% de la población adulta y es uno de los principales factores prevenibles de mortalidad prematura. En la mayoría de los países desarrollados, más del 30% de los adultos padecen hipertensión, lo que duplica el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) por cada incremento de 10 mmHg en la presión diastólica y 20 mmHg en la sistólica.

La prevención incluye hábitos saludables desde la infancia, como reducir la ingesta de sal, hacer ejercicio regular, prevenir la obesidad, y evitar el alcohol y el tabaco. En adultos con hipertensión, se recomienda la reducción de la presión arterial a menos de 140/90 mmHg, y a menos de 140/85 mmHg en diabéticos. Si ya existe ECV o daño en órganos, se inicia farmacoterapia. (Huerta-Valera et al., 2023)

Las pautas de la *European Society of Cardiology (ESC)* y *American Heart Association (AHA)* sugieren iniciar tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial en función del **riesgo total de enfermedad cardiovascular** y el **grado de hipertensión**. En individuos con **mayor riesgo cardiovascular** o hipertensión severa, se recomienda una estrategia de tratamiento más intensiva, mientras que en pacientes con hipertensión leve y bajo riesgo, se priorizan intervenciones en el estilo de vida antes de iniciar terapia farmacológica.

Como se muestra en la **Figura 4**, los factores de riesgo que afectan a la salud cardiovascular pueden clasificarse en dos grandes grupos: los **tradicionales**, ampliamente reconocidos y estudiados, y los **no tradicionales o emergentes**, cuya influencia ha cobrado relevancia en los últimos años. Entre los primeros se incluyen variables como la obesidad, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo, todos ellos vinculados de forma sólida con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Por otro lado, los factores no tradicionales comprenden aspectos menos evidentes o no siempre considerados en la práctica clínica habitual, como la inflamación crónica, el estrés psicosocial, el consumo de sustancias tóxicas o la inactividad física, entre otros. La identificación y el abordaje integral de ambos tipos de factores resultan esenciales para una prevención más eficaz y personalizada de la enfermedad cardiovascular.

Figura 4: Factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y no tradicionales: impacto en la salud cardiovascular.



Relación entre los hábitos alimentarios y las enfermedades cardiovasculares

Diversos estudios, como el “Seven Countries Study”, han evidenciado que los malos hábitos alimentarios, como el consumo elevado de grasas saturadas, están estrechamente asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente la cardiopatía isquémica. Mantener una dieta equilibrada es fundamental para la prevención de las ECV, ya que influye en factores clave como los niveles de colesterol, azúcar en sangre, presión arterial y peso corporal. La dieta mediterránea, reconocida por sus beneficios nutricionales, es una de las más recomendadas. Entre las principales recomendaciones alimentarias se destacan: limitar los ácidos grasos saturados a menos del 10% de las calorías diarias, evitar los ácidos grasos trans (menos del 1% de la ingesta energética), reducir la sal a menos de 5 gramos al día, consumir entre 30 y 45 gramos de fibra, incluir 200 gramos de frutas y 200 gramos de verduras, comer pescado al menos dos veces a la semana, y limitar el consumo de alcohol. Además, las directrices de la ESC promueven políticas públicas, como impuestos a alimentos poco saludables, reducción de precios de productos saludables y mejor etiquetado de alimentos. En resumen, se recomienda una dieta equilibrada, control del peso corporal mediante una ingesta calórica adecuada y ejercicio regular, favoreciendo el consumo de pescado, frutas, verduras, cereales integrales y lácteos bajos en grasa, y evitando alimentos procesados y ricos en sal. También es crucial implementar regulaciones legislativas que limiten los ácidos grasos trans y la sal en los alimentos procesados. (Estruch et al., 2018; Keys et al., 1984)

Obesidad y su Impacto en las Enfermedades Cardiovasculares

La obesidad, particularmente la acumulación de grasa abdominal, constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, tales como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. La obesidad se asocia con múltiples mecanismos patológicos, incluyendo la resistencia a la insulina, inflamación sistémica, alteraciones en el perfil lipídico, así como disfunciones en el sistema cardiovascular, las cuales favorecen la progresión de la aterosclerosis y otras condiciones cardiovasculares adversas.

A nivel global, la prevalencia de la obesidad se ha más que duplicado en las últimas cuatro décadas, afectando actualmente a más de mil millones de personas. Se ha reconocido no solo como una condición de alto riesgo vinculada causalmente a diversas enfermedades crónicas, sino como una enfermedad en sí misma que reduce la calidad de vida y la expectativa de vida. Se estima que dos tercios del exceso de mortalidad atribuible a la obesidad están relacionados con enfermedades cardiovasculares. A pesar de la clara asociación entre la obesidad y una amplia gama de manifestaciones cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo, arritmias y muerte súbita, este factor de riesgo sigue estando subestimado y abordado de manera subóptima en comparación con otros factores de riesgo cardiovascular modificables.

Dada la magnitud del impacto de la epidemia de obesidad en la salud pública, las estrategias actuales han centrado su atención en enfoques tanto poblacionales como personalizados para prevenir el aumento de peso y promover un peso corporal saludable desde la infancia hasta la adultez. Además, se han desarrollado intervenciones integrales de pérdida de peso dirigidas a personas con obesidad establecida, incluyendo modificaciones en el estilo de vida, procedimientos intervencionistas y tratamientos farmacológicos para la obesidad. Estas estrategias no solo buscan reducir el peso corporal, sino también mejorar el riesgo cardiometabólico y los desenlaces cardiovasculares. En este contexto, se enfatiza la necesidad de reconocer la obesidad como un factor de riesgo prioritario en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares, integrando prácticas basadas en la evidencia para su manejo óptimo dentro del abordaje clínico de los pacientes con enfermedades cardíacas. (Koskinas et al., 2024)

Lípidos y su Relación con las Enfermedades Cardiovasculares

Los niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos se han identificado como determinantes clave en el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, en particular la cardiopatía isquémica. El colesterol LDL, conocido por su efecto aterogénico, juega un papel fundamental en la formación de placas ateroscleróticas en las arterias, contribuyendo a la obstrucción vascular y al consiguiente deterioro de la función cardíaca. Por otro lado, los triglicéridos elevados también se consideran un factor de riesgo relevante, aunque su relación con las enfermedades cardiovasculares es menos directa que la del colesterol LDL. (Rosenthal et al., 2022)

Diabetes Mellitus y su Contribución a las Enfermedades Cardiovasculares

La diabetes mellitus, en especial tipo 2, está estrechamente vinculada con el aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Los pacientes diabéticos presentan un riesgo elevado de sufrir eventos como infartos de miocardio e insuficiencia cardíaca, en gran parte debido a los desajustes metabólicos asociados con la hiperglucemia crónica, así como a la coexistencia de otros factores de riesgo como la hipertensión y la dislipidemia. La gestión adecuada de la glucosa, junto con el control de los lípidos y la presión arterial, es esencial para reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en estos pacientes. (Gan et al., 2019)

Factores Psicosociales y su Influencia en las Enfermedades Cardiovasculares

Los factores psicosociales, como el estrés crónico, la depresión, la ansiedad y un bajo nivel socioeconómico, se asocian de manera significativa con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluida la cardiopatía isquémica. Estos factores no solo afectan la salud emocional,

sino que también influyen negativamente en los hábitos de vida, favoreciendo conductas como el sedentarismo, la mala alimentación y el consumo de sustancias perjudiciales como el tabaco. Además, los trastornos psicosociales pueden complicar el manejo adecuado de los factores de riesgo cardiovascular, dificultando la adherencia al tratamiento y empeorando el pronóstico de los pacientes. (Frančula-Zaninović & Nola, 2018)

Aspectos Genéticos: La predisposición genética juega un papel importante en el riesgo cardiovascular. Los antecedentes familiares de hipertensión, diabetes o dislipidemia duplican el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Además, la interacción entre factores genéticos y ambientales (como la dieta y el tabaquismo) puede incrementar significativamente la susceptibilidad a las ECV. (Frančula-Zaninović & Nola, 2018) Es fundamental que las políticas públicas no solo se centren en la promoción de hábitos saludables, sino también en la regulación de factores ambientales modificables, como el tabaquismo, la dieta y el sedentarismo. Las estrategias de mitigación deben enfocarse no solo en factores de riesgo tradicionales, sino también en la reducción de la exposición a los factores ambientales, promoviendo un entorno más saludable que beneficie tanto a la prevención primaria como secundaria de las ECV.

La implementación de impuestos sobre el tabaco, restricciones a la comercialización de alimentos no saludables y programas educativos en las escuelas son esenciales para reducir la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares. Además de los factores tradicionales de riesgo las enfermedades no transmisibles (ENT), en la que se incluye la ECV, están fuertemente asociadas con la exposición a factores ambientales. Estos factores incluyen la contaminación del aire, la exposición al ruido, la luz artificial nocturna y el cambio climático, como las olas de calor, tormentas de arena y los incendios forestales.

Las ENT, responsables de más de 38 millones de muertes anuales, constituyen el principal contribuyente a la carga global de enfermedades, representando el 70% de la mortalidad. El aumento de la urbanización ha intensificado la acumulación de estos factores estresantes, lo que subraya la necesidad de abordar también el entorno físico y social en las políticas de salud pública. La creciente evidencia sugiere que estos factores físico-químicos en el ambiente contribuyen significativamente a la alta prevalencia de las ENT, en particular de las ECV. (Münzel et al., 2021)

Numerosos estudios clínicos han evidenciado que la presencia de múltiples factores de riesgo incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar ECV y eventos cardiovasculares adversos. Entre los estudios epidemiológicos más relevantes se encuentran el **Framingham Heart Study**, el **Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)**, el **Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC)** y el **INTERHEART**.

El **estudio INTERHEART**, realizado en 52 países, destacó la importancia de las medidas preventivas en la reducción de la incidencia de infarto de miocardio. Es decir, el adecuado manejo de los factores de riesgo y la correcta estratificación del riesgo cardiovascular contribuyen a una mejora significativa en la prevención primaria de las ECV. La integración de estrategias preventivas basadas en la evidencia es fundamental para reducir la carga de enfermedad y la mortalidad prematura, optimizando así la salud cardiovascular de la población.

La **Tabla de Estimación de Riesgo Coronario Sistémico (SCORE)** es una herramienta ampliamente utilizada para la evaluación del riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años en personas sin enfermedad cardiovascular conocida. En contraste, los pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida ya se consideran de alto riesgo y requieren un enfoque terapéutico específico. (Kario et al., 2025) La tabla SCORE estima la probabilidad de mortalidad cardiovascular en función de factores como la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la presión arterial sistólica y los niveles de colesterol total, en adultos aparentemente sanos mayores de 40 años sin antecedentes de ECV, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o hipercolesterolemia familiar, ya que estos últimos son considerados de alto riesgo y requieren intervenciones específicas. **Los resultados derivados del uso de esta herramienta estiman un riesgo bajo cuando es <5%. En este caso,** se recomienda mantener hábitos saludables para su prevención. Si el resultado es **>5%, nos encontramos con riesgo elevado por lo que** se requieren estrategias específicas para su reducción. Finalmente, si el paciente es menor **40 años** se debe calcular el riesgo relativo, dado que su riesgo absoluto puede ser bajo, pero pueden presentar factores predisponentes a largo plazo.

Además, existen condiciones que pueden incrementar el riesgo total de ECV más allá de la estimación realizada con la tabla SCORE, como son: edad avanzada, pacientes asintomáticos con signos de enfermedad aterosclerótica, antecedentes familiares de muerte cardiovascular temprana, colesterol hdl bajo y triglicéridos elevados, intolerancia a la glucosa, niveles elevados de proteína c reactiva (pcr) y fibrinógeno, aumento de homocisteína y apolipoproteína b (apob), obesidad y estilo de vida sedentario.

La combinación de varios de estos factores, en particular obesidad, diabetes, dislipemia e hipertensión arterial, conforma el denominado **síndrome metabólico**, el cual aumenta significativamente el riesgo de desarrollar ECV. La promoción de un estilo de vida saludable y la realización de controles médicos periódicos son estrategias fundamentales para detectar y tratar estos factores de riesgo a tiempo (Sebastian et al., 2024).

Una adecuada estimación del riesgo total de ECV y la implementación de estrategias preventivas ofrecen múltiples beneficios como la **optimización de la prevención, que** permite dirigir los esfuerzos hacia aquellos individuos con mayor riesgo, reduciendo la morbilidad y mortalidad, y el

uso eficiente de los recursos sanitarios, evitando la administración innecesaria de tratamientos en personas con bajo riesgo, minimizando así posibles efectos adversos.

El sistema SCORE se consolida por tanto como una herramienta efectiva en la evaluación y gestión del riesgo cardiovascular, especialmente en adultos jóvenes, en quienes el **riesgo relativo** puede ser elevado, a pesar de que su riesgo absoluto sea bajo.

Dedicamos a continuación por ser el interés de la presente tesis, un apartado específico acerca del IAM.

Infarto Agudo de Miocardio

El **infarto agudo de miocardio** es una de las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad arterial coronaria y constituye una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Como se ha comentado anteriormente, se produce como consecuencia de una reducción abrupta del flujo sanguíneo coronario debido a la ruptura de una placa aterosclerótica y la subsecuente formación de un trombo oclusivo. Esta alteración desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos que resultan en daño miocárdico irreversible si no se restablece el flujo sanguíneo de manera oportuna (Severino et al., 2020; Stone et al., 2023).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el IAM se caracteriza por la activación de la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria en respuesta a la exposición de material trombogénico tras la disrupción de la placa aterosclerótica. Esto genera una obstrucción en la arteria coronaria que conduce a un desequilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno en el miocardio, desencadenando isquemia y posterior necrosis celular. El grado de daño miocárdico dependerá de la localización y el tiempo de oclusión, así como de la existencia de circulación colateral y de la capacidad del miocardio para tolerar la isquemia (García-Niebla et al., 2019).

La respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo juegan un papel clave en la progresión del daño tisular. La activación del sistema inmunológico, junto con la liberación de citoquinas proinflamatorias, contribuye a la disfunción endotelial y al daño estructural en la pared vascular, lo que incrementa el riesgo de complicaciones como insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares y remodelado miocárdico adverso. (Byrne et al., 2023)

A nivel clínico y diagnóstico, la **Cuarta Definición Universal del Infarto Agudo de Miocardio (2018)** ha establecido una clasificación que distingue cinco tipos de infarto según su mecanismo fisiopatológico. El **IAM tipo 1** está asociado con la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica y la subsecuente formación de un trombo intracoronario, siendo el tipo más frecuente. En cambio,

el **IAM tipo 2** se debe a un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno sin una ruptura de placa, y puede estar desencadenado por anemia, taquiarritmias, hipotensión o hipoxia. Esta clasificación también incluye el **tipo 3**, que hace referencia a la muerte súbita cardíaca sin biomarcadores disponibles; el **tipo 4**, asociado a intervenciones percutáneas; y el **tipo 5**, relacionado con la cirugía de revascularización coronaria (Thygesen et al., 2018). Esta distinción resulta especialmente relevante para comprender las diferencias fisiopatológicas y clínicas entre los casos y optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico.

La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de **síndrome coronario agudo** se fundamenta en la identificación de características clínicas que permitan estimar la probabilidad de riesgo, clasificando a los pacientes en alto o bajo riesgo. Para ello, se consideran los síntomas referidos por el paciente, los signos vitales registrados en la exploración física, la realización de un **electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG)** y la medición de **biomarcadores cardíacos**, tanto al ingreso como en determinaciones seriadas posteriores. (Iglesias, 2025)

Biomarcadores en la Estratificación del Riesgo

Mediante una extracción sanguínea de sangre venosa del paciente podemos medir las enzimas cardíacas implicadas en el SCA, que nos van a permitir evidenciar el daño que se ha producido en el músculo cardíaco, cuando exista un aumento en las concentraciones normales de las mismas. (Arnett et al., 2019; Aydin et al., 2019) Los principales biomarcadores empleados en el diagnóstico del IAM son Troponinas T e I cardíacas (TnTc, TnIc), mioglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y la enzima CK-MB (Tveit et al., 2020):

Las **troponinas** de alta sensibilidad han demostrado ser herramientas clave en la detección de daño miocárdico. Sin embargo, su elevación no es exclusiva del IAM, por lo que es fundamental interpretar su aumento dentro del contexto clínico. Las causas de elevación de troponina pueden clasificarse en dos grandes categorías:

- **Causas cardíacas:** incluyen miocarditis, síndrome de Takotsubo, insuficiencia cardíaca congestiva y pericarditis.
- **Causas no cardíacas:** incluyen enfermedades torácicas como neumonía, neumotórax, embolismo pulmonar y sepsis.

La interpretación de las concentraciones de troponina y sus variaciones en serie permite realizar una estratificación del riesgo más precisa. Niveles elevados en el momento inicial (0 horas) o cambios absolutos significativos en mediciones sucesivas aumentan la probabilidad de IAM y justifican una evaluación inmediata para determinar la estrategia terapéutica óptima. Los niveles aumentan a las 2-4H posteriores al daño miocárdico y alcanzan su pico en 24 horas y pueden

mantenerse elevados durante 2 semanas. Para el diagnóstico de IAM se necesita un aumento del 20% sobre los niveles de base. (Thygesen et al., 2018)

LDH1, ácido láctico, marcador de isquemia en los tejidos, que al ser liberado también por otras estructuras no es del todo específico. Se altera a partir de las 6H desde el inicio del dolor llegando a su pico máximo entre las 24-72H. Podemos relacionarlo para encaminarnos al diagnóstico de infarto, es decir si tenemos valores aumentados del lactato y además marcadores miocárdicos como troponina podemos sospechar de una lesión isquémica en el corazón. Valores >1 se relacionan con isquemia. (Brigic et al., s. f. 2024)

La enzima **CK** es mejor predictor del daño miocárdico, concretamente su isoenzima CK-MB, aunque también está presente en el músculo esquelético por tanto ante trauma o inflamación pierde especificidad. Se altera a partir de las 4-6H desde el inicio de la sintomatología y alcanza su pico máximo a las 24H, normalizándose a las 72H. Cuando pasa a sangre se divide en MB1 y MB2, en condiciones normales las cantidades están equilibradas, cuando aparece un cociente MB2:MB1 $\geq 1,5$ se interpreta como indicador de IAM. (*Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays* | *Clinical Chemistry* | *Oxford Academic*, s. f. 2012)

La **mioglobina** es una proteína fijadora de Fe y oxígeno presente mayormente en el corazón y músculo esquelético, es un marcador sensible para IAM, pero no específico. Es la más rápida en manifestarse, empieza a elevarse a la hora del inicio del dolor, llega al pico máximo a las 12H y se normaliza a las 24H. Útil en detección temprana del episodio. (Morrow et al., 2007)

A continuación, se expone en forma de tabla, los distintos parámetros estudiados en el daño miocárdico mayor en relación a su tiempo de detección (tabla 2) y sus principales ventajas e inconvenientes (tabla 3).

Tabla 2: Detección de marcadores bioquímicos:

Marcador	Tiempo de detección	Pico máximo	Duración
Troponinas T e I	2-4 h	12-24 h	Hasta 14 días
CK-MB	4-6 h	12-24 h	48-72 h
Mioglobina	1-2 h	8-12 h	24 h
LDH	6 h	24-72 h	8-14 días

Tabla 3: Ventajas e inconvenientes de los marcadores cardíacos:

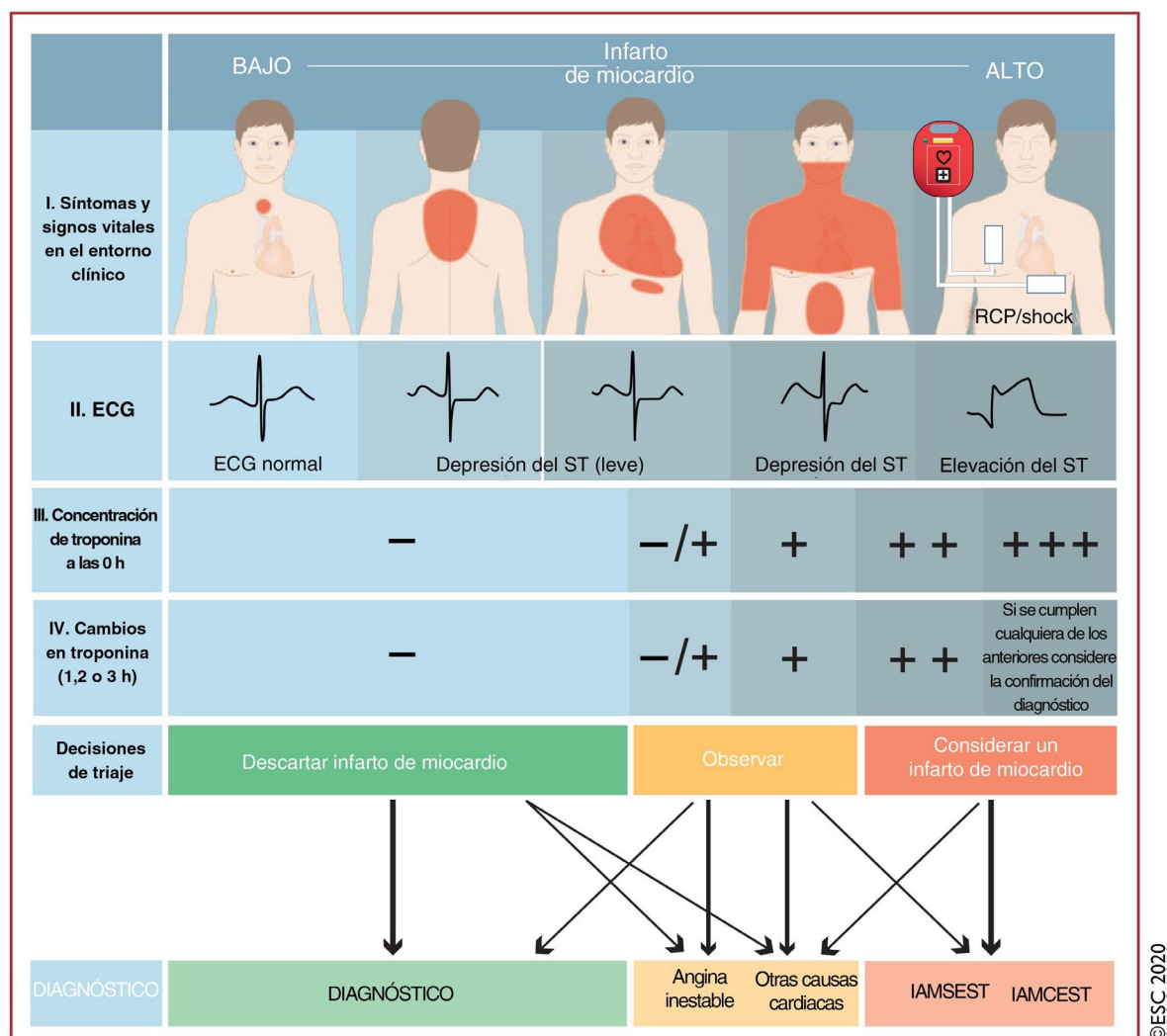
Marcador	Ventajas	Inconvenientes	Recomendaciones
CK total	Rápida disponibilidad analítica. Capacidad de detección de infarto precoz.	Baja especificidad cardíaca. Escasa sensibilidad para eventos menores.	Útil solo si no se dispone de troponinas. Evaluar sus valores con precaución.
CK-MB (actividad)	Rápida disponibilidad. Detección de infartos recientes.	Menor especificidad comparado con CK-MB masa o troponinas. Baja sensibilidad para infartos pequeños.	Considerar solo si troponinas no están disponibles.
CK-MB (masa)	Mayor precisión y sensibilidad que la actividad CK-MB. Detección de daño miocárdico reciente.	Escasa utilidad para predicción de riesgo. Coste elevado en algunos laboratorios.	Útil cuando no se pueden realizar determinaciones de troponinas.
Mioglobina	Rápida liberación tras daño miocárdico. Buena sensibilidad en etapas tempranas.	Baja especificidad. Aumenta con otras lesiones musculares.	No recomendable como marcador único.
Troponinas	Alta especificidad y sensibilidad para daño miocárdico. Permiten evaluación del riesgo a largo plazo. Disponibles en sistemas POC.	Elevación tardía (>3h). No útiles para detección ultra precoz.	Marcador de referencia en el diagnóstico actual. Medir en serie para obtener mejores resultados.

Fuente: («Marcadores biológicos de necrosis miocárdica», 2003)

En términos de diagnóstico, la identificación temprana del IAM se basa en la combinación de síntomas clínicos, alteraciones electrocardiográficas y la medición de biomarcadores séricos de necrosis miocárdica, especialmente las troponinas de alta sensibilidad. La rápida estratificación del riesgo y la instauración de medidas terapéuticas adecuadas han demostrado mejorar significativamente la morbilidad asociada al IAM.

La siguiente imagen presenta un esquema integral del proceso diagnóstico del IAM, desde la identificación de síntomas y signos clínicos hasta la interpretación del ECG y la medición de troponinas, facilitando la toma de decisiones en el contexto de urgencias. Este enfoque estructurado es clave para mejorar la estratificación del riesgo y optimizar las estrategias terapéuticas, contribuyendo a la reducción de la mortalidad y la morbilidad asociadas al IAM.

Figura 5: Algoritmo diagnóstico y triaje en los síndromes coronarios agudos.



Fuente: (Collet et al., 2021a)

El objetivo terapéutico será realizar una perfusión rápida, completa y persistente. En este contexto, se puede diferenciar la presencia de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST mediante la observación de marcadores cardiacos. Si dichos marcadores están elevados, esto indica la presencia de un IAMCEST y, por lo tanto, el objetivo del tratamiento es abrir la arteria coronaria. En contraste, en el Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), se puede detectar la presencia de isquemia o necrosis a través de los marcadores cardiacos. Si dichos marcadores se encuentran elevados (necrosis), indica la existencia de un infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, pero en el caso de que los niveles enzimáticos estén dentro de los valores normales, se habla de la presencia de isquemia, la cual se conoce como angina de pecho inestable. (Collet et al., 2021b)

En general, estos pacientes presentan una depresión del segmento ST sostenida o transitoria, una inversión de las ondas T o incluso la ausencia de cambios en el electrocardiograma al momento de experimentar los síntomas. La estrategia terapéutica inicial en estos casos es reducir la isquemia y realizar mediciones repetidas de los marcadores de necrosis miocárdica. (Gómez Navarro et al., 2017). Es relevante destacar que la presencia de una elevación de la onda T puede indicar tanto un pronóstico como un diagnóstico de hiperpotasemia o una patología cardíaca no isquémica, como la pericarditis o miocarditis, entre otras. (Thygesen et al., 2018). Asimismo, es crucial conocer que existen dos tipos de Infarto Agudo de Miocardio: el IAM Q (transmural) y el IAM no Q (subepicárdico), que permiten determinar el grado de isquemia presente. (Pineda et al., 2021)

Ritmo circadiano

El ritmo circadiano es el encargado de regular funciones biológicas entre las que se incluyen el ciclo de sueño/vigilia, la temperatura del organismo, la secreción hormonal, la ingesta de alimentos y el rendimiento tanto físico como cognitivo, de manera que se coordinen con el momento del día. En condiciones normales el ritmo endógeno sigue una fluctuación de 24 horas y el ciclo sueño/vigilia está sincronizado con el ciclo exógeno día/noche, las rutinas sociales y los horarios para la ingesta. Las interrupciones de estos ritmos como veremos más adelante pueden ser perjudiciales para la salud en diferentes ámbitos. (Roenneberg & Merrow, 2016)

El ritmo circadiano está regulado por dos tipos de reloj: **Biológico o central**, que impulsa los ritmos conductuales y humorales, está localizado en el núcleo supraquiasmático (SCN) del hipotálamo y se trata de un grupo de neuronas que recibe información directa de la vista. Además, es el encargado de coordinar la acción de los relojes periféricos. Y los **periféricos**, que delegan localmente el control temporal en células, osciladores circadianos, están sincronizados con el SNC y tienen la capacidad para generar ritmos circadianos. Además, cuenta con **vías de entrada** de señalización al reloj central conectadas con el ambiente y diversas **vías de salida desde el SCN hacia los osciladores periféricos**, que incluyen hormonas y el sistema nervioso autónomo, que están vinculados con fases específicas del reloj central. Los ritmos circadianos responden esencialmente a cambios de luz/oscuridad e influyen en la secreción de hormonas y regulación de la temperatura (Ayyar & Sukumaran, 2021; Ferdinandy et al., 2023)

Ambos relojes, son autosuficientes, pero pueden ser modificados y sincronizados por factores ambientales (los conocidos como Zeitgebers), como la luz, la actividad física y la ingesta de alimentos. La luz es un Zeitgeber o sincronizador primario, que activa o restablece el sistema circadiano. La señal luminosa se transmite desde la retina hasta el núcleo supraquiasmático (SCN), hipotálamo, región específica dónde encontramos el control de los ritmos circadianos. El SCN se

considera fundamental para orquestar el control temporal de los procesos fisiológicos, en parte mediante la sincronización de los relojes circadianos locales en todo el organismo. Una lesión en el núcleo supraquiasmático puede conllevar una pérdida del ritmo circadiano y descontrol de las funciones fisiológicas y comportamientos regulados por el mismo. (Hastings et al., 2018)

El mecanismo del reloj circadiano central consiste en bucles de retroalimentación de transcripción-traducción que oscilan con una ritmicidad de 24 horas (Lecour et al., 2022). El ciclo funciona de la siguiente manera: Un par de factores de transcripción codificados por los genes *Clock* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) y *Bmal1* (Brain-muscle Arnt like 1) comprenden reguladores positivos del circuito de retroalimentación. Durante el período de luz, CLOCK y BMAL1 se fusionan y translocan al núcleo dónde se unen a elementos de ADN específicos, cajas E, en la región promotora de los genes objetivo, incluidos *Per1*, *Per2* y *Per 3* (Período) y *Cry1* y *Cry2* (criptocromo), y estimulan su transcripción, éstas forman el brazo negativo del circuito. Las proteínas PER:CRY se acumulan en la célula con el tiempo, cantidades altas de estas en el núcleo inhiben la actividad transcripcional de los complejos CLOCK:BMAL1.

Durante el período de oscuridad, los complejos PER:CRY se degradan a concentraciones bajas, lo que anula su acción inhibitoria sobre CLOCK:BMAL1 e inicia un nuevo ciclo de transcripción/traducción dentro del ciclo de retroalimentación (Ayyar & Sukumaran, 2021)

Por su parte, los relojes periféricos son osciladores circadianos independientes, en los que el “marcapasos maestro” delega el control local temporalmente y están presentes en múltiples células de tejido periférico, en concreto en el corazón encontramos los cardiomiocitos, células endoteliales vasculares, células de músculo liso y células progenitoras cardíacas. (Crnko et al., 2019)

Las vías de entrada de información son aquellas que comunican el SCN con los estímulos externos, las responsables de sincronizar el ritmo endógeno con el ambiental. Estas vías provienen de la retina, el tálamo y el tronco encefálico y son las responsables de informar de los cambios ambientales (Takeda & Maemura, 2010). La más esencial es la vía fótica, mediante el tracto retinohipotalámico (RTH), los estímulos captados por los fotorreceptores de las células ganglionares de la retina llegan de manera directa al hipotálamo. Los neurotransmisores más relevantes liberados por el RTH son el glutamato y el polipéptido activador de la adenilatociclasa de la pituitaria (PACAP). Pero existe otra vía, indirecta desde la retina, desde la lámina intergeniculada (IGL) mediante el tracto geniculohipotalámico (GHT), donde se libera GABA, encefalinas y neuropéptidos (pueden funcionar como NT u hormonas). Y finalmente, Una tercera vía nace en los núcleos de rafe, encargados de detectar y dar respuesta a los estímulos externos. En estos se produce liberación de la serotonina.

Respecto a las vías de salida son aquellas que conducen la información del SCN a los sistemas efectores para generar su función. Existen conexiones entre el núcleo supraquiasmático y neuronas neuroendocrinas y autonómicas del núcleo paraventricular, comunican la señal circadiana al organismo mediante la liberación de hormonas, la activación del sistema nervioso parasimpático y el simpático. El SCN proyecta hacia Neuronas neuroendocrinas, Neuronas autonómicas que transmiten la señal a los órganos, Estructuras hipotalámicas intermediarias entre el SCN y las neuronas anteriores y las Áreas externas al hipotálamo que controlan comportamientos como la actividad locomotora (Takeda & Maemura, 2010).

Regulación hormonal y función cardiovascular en el ritmo circadiano

Diversas hormonas presentan un patrón circadiano bien definido y desempeñan un papel crucial en la regulación de funciones como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el metabolismo y el ciclo sueño-vigilia. Entre las hormonas con una secreción rítmica destacan el cortisol, la melatonina y la vasopresina, cuya producción está influenciada por la alternancia de los períodos de luz y oscuridad.

Además, algunos mediadores implicados en la regulación de las vías de obtención energética, como la glucólisis, la gluconeogénesis, la biosíntesis y el metabolismo de los lípidos y la fosforilación oxidativa, están directa o indirectamente bajo el control de los genes del reloj central. Por lo tanto, alteraciones en la correcta coordinación entre estos procesos pueden afectar la homeostasis energética y contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, (Ayyar & Sukumaran, 2021), los cuales son factores de riesgo cardiovascular relevantes, como se ha comentado previamente.

Por otro lado, los procesos fisiológicos que regulan el flujo sanguíneo y el equilibrio hídrico, incluyendo el gasto cardíaco, el flujo linfático, la resistencia vascular y la tasa de filtración glomerular, también siguen un patrón circadiano bien definido. Esta regulación permite adaptar la función cardiovascular y renal a las demandas metabólicas que varían a lo largo del día. La desincronización de estos ritmos puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, lo que subraya la importancia de una correcta alineación circadiana (Ayyar & Sukumaran, 2021).

Influencia de la luz en la secreción hormonal

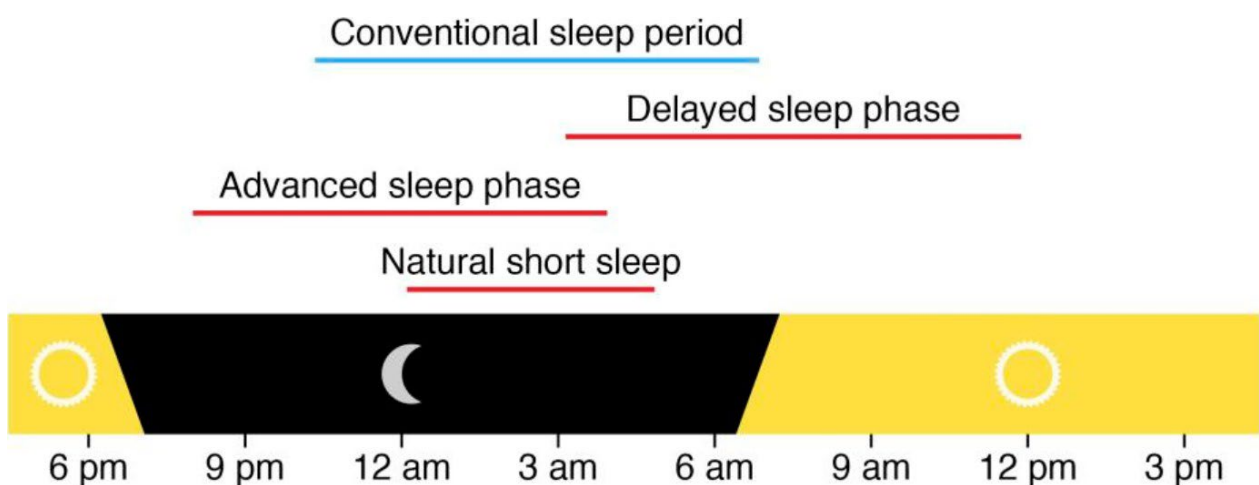
La secreción hormonal sigue un patrón circadiano influenciado por la exposición a la luz y la actividad del núcleo supraquiasmático. Entre las hormonas con una regulación circadiana bien definida, el cortisol ocupa un lugar central en la preparación del organismo para la actividad

diaria. Su producción es estimulada por la hormona liberadora de corticotropina, la cual induce la liberación de la hormona adrenocorticotrópica, que a su vez regula la secreción de glucocorticoides. La concentración de cortisol alcanza su pico máximo en las primeras horas de la mañana, facilitando la activación del metabolismo y la respuesta al estrés, y disminuye progresivamente a lo largo del día, alcanzando sus niveles más bajos durante la noche. (Chellappa et al., 2019)

En contraste con el ritmo circadiano del cortisol, la melatonina presenta un patrón inverso. Esta hormona, sintetizada en la glándula pineal, regula el ciclo sueño-vigilia y su secreción es modulada directamente por la exposición lumínica. En ausencia de luz, la melatonina alcanza su pico máximo durante la noche, facilitando la inducción y el mantenimiento del sueño. Sin embargo, la exposición a la luz en horas nocturnas suprime su producción, lo que puede generar alteraciones en el ciclo de sueño. La luz matutina, en cambio, adelanta la fase circadiana y reduce la producción de melatonina en la mañana, favoreciendo el inicio del estado de vigilia. (Ayyar & Sukumaran, 2021)

Además del cortisol y la melatonina, otras hormonas como la vasopresina también presentan una regulación circadiana que influye en la homeostasis del organismo. La alteración en la secreción de estas hormonas debido a la exposición inadecuada a la luz puede generar desajustes en los ritmos circadianos, afectando el metabolismo, el sistema cardiovascular y el estado neuropsicológico. (Yamaguchi, 2018)

Figura 6. Período de sueño convencional comparado con la fase de sueño retrasada, la fase de sueño avanzada y el sueño corto natural.



Fuente: (Gentry et al., s. f.).

Alteración de los ritmos circadianos por la influencia de la melatonina

La melatonina es un regulador fisiológico clave del sueño en especies diurnas, destacando como un componente circadiano esencial en la propensión al sueño. Su producción y liberación están reguladas por el núcleo supraquiasmático a través de una innervación indirecta del centro promotor del sueño, localizado en el núcleo preóptico ventrolateral (Stanford, 2018).

El inicio de la secreción endógena de melatonina ocurre aproximadamente a las 22:00 h, con un incremento progresivo hasta alcanzar su pico máximo a las 3:00 h, seguido de una disminución gradual hasta las 10:00 h. Este proceso, aunque sujeto a variaciones individuales, desempeña un papel fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La duración de la secreción de melatonina actúa como un marcador temporal, proporcionando información al CNS y a otros órganos sobre la extensión de la fase nocturna (Charlot et al., 2021; Stanford, 2018).

Como señal biológica del fotoperiodo, la melatonina contribuye a la sincronización de diversos ritmos circadianos, coordinando el ciclo sueño-vigilia y la actividad neuroendocrina con el ciclo luz-oscuridad de 24 horas. Evidencia científica ha demostrado que esta hormona desempeña un papel crucial en la anticipación del inicio del sueño y en la regulación de los tiempos de vigilia, facilitando la transición entre los estados de descanso y alerta (Charlot et al., 2021; Stanford, 2018).

La exposición a luz artificial nocturna y el trabajo en turnos irregulares han sido identificados como factores que pueden alterar significativamente la producción normal de melatonina. Estudios recientes han evidenciado que el trabajo nocturno y la exposición a fuentes de luz en horarios inadecuados pueden suprimir la secreción de esta hormona, generando desajustes en los ritmos circadianos. Tales alteraciones han sido asociadas con un incremento en la incidencia de trastornos metabólicos, cardiovasculares y neuropsicológicos, lo que subraya la relevancia de la melatonina en la homeostasis circadiana y su impacto en la salud general (Moon et al., 2023; H.-Y. Tang et al., 2022).

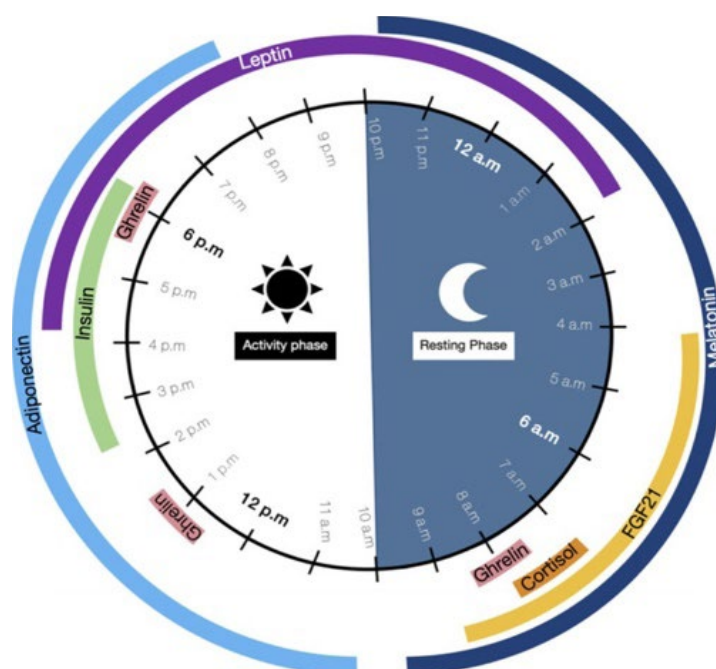
Alteración de los ritmos circadianos por la influencia del cortisol

El cortisol es un marcador clave del ritmo circadiano y está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ejerciendo efectos antiinflamatorios, metabólicos e inmunosupresores. Su ritmo circadiano se establece entre los 2 y 9 meses de edad y desequilibrios en su producción se asocian con fatiga, depresión, obesidad y disfunción inmunológica (Brum et al., 2022; X. Huang et al., 2022).

El cortisol presenta un pico de secreción en las primeras horas de la mañana y disminuye a lo largo del día hasta alcanzar sus niveles mínimos en la noche. En individuos con turnicidad laboral nocturna, la secreción de cortisol es menor por la mañana y mayor en la noche en comparación con los trabajadores diurnos, lo que puede contribuir a una disrupción en la regulación metabólica y cardiovascular (Brum et al., 2022).

La exposición a estrés agudo aumenta la secreción de cortisol, lo que a corto plazo representa una respuesta adaptativa. Sin embargo, la activación crónica del eje HPA puede provocar disrupción circadiana y afectar la homeostasis endocrina, alterando la capacidad del organismo para recuperarse tras eventos estresantes (X. Huang et al., 2022).

Figura 7. Patrones de variación de los niveles de hormonas circulantes dependientes de la hora del día.



Fuente: (Charlot et al., 2021).

Alteración de los ritmos circadianos por la influencia de la vitamina D

La vitamina D desempeña un papel fundamental en la absorción intestinal de micronutrientes esenciales para el metabolismo óseo. Aproximadamente el 90% de esta vitamina se sintetiza en la piel a partir de un precursor del colesterol tras la exposición a radiación ultravioleta B, mientras que el resto se obtiene a partir de la dieta (Fustinoni et al., 2025; Martelli et al., 2022).

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con osteoporosis, ciertos tipos de cáncer y un aumento en la mortalidad por diversas causas. Suplementarla puede reducir el riesgo de

enfermedades cardiovasculares. Asimismo, estudios recientes han demostrado que la deficiencia de vitamina D es más prevalente en trabajadores nocturnos que no tienen una exposición adecuada a la luz solar (Munter et al., 2015).

La vitamina D también interviene en la regulación del sueño, ya que sus receptores están presentes en regiones cerebrales vinculadas con el ciclo sueño-vigilia. Algunos estudios han sugerido que la insuficiencia de vitamina D podría estar relacionada con trastornos del sueño y con la alteración de los ritmos circadianos. Se ha demostrado que la administración de esta vitamina puede mejorar la calidad del sueño, lo que refuerza su papel en la regulación circadiana (Lee et al., 23).

Diferencias sexuales en la fisiología circadiana

Existen diferencias significativas entre sexos en la regulación del ritmo circadiano. Se ha observado que las mujeres presentan un período circadiano intrínseco más breve en comparación con los hombres. Esto implica que, aunque los tiempos de sueño sean similares en ambos sexos, el ritmo de alerta en las mujeres está adelantado respecto al de los hombres, lo que puede influir en el rendimiento cognitivo y en la regulación del estado de alerta a lo largo del día (Boivin et al., 2022).

Asimismo, es fundamental considerar el impacto de factores hormonales, como el ciclo menstrual y el uso de anticonceptivos hormonales, en la variación circadiana del sueño y el estado de alerta. Dado que una parte considerable de la población trabajadora en turnos está compuesta por mujeres, estas variaciones pueden tener implicaciones en la adaptación circadiana a los cambios en el horario laboral y en la calidad del sueño (Boivin et al., 2022; Kervezee et al., 2018).

Investigaciones recientes sugieren que las fases del ciclo menstrual pueden modificar la regulación circadiana, afectando tanto la secreción de melatonina como la respuesta al cortisol y la regulación del metabolismo energético. Estas variaciones podrían explicar diferencias en la susceptibilidad a trastornos del sueño y fatiga en mujeres trabajadoras expuestas a horarios irregulares (Kervezee et al., 2018).

Además, en estudios sobre cronotipos, se ha identificado que las mujeres tienden a presentar un cronotipo más matutino en comparación con los hombres, lo que podría influir en la adaptación a distintos patrones de trabajo y en la incidencia de alteraciones circadianas en respuesta a la turnicidad laboral (Kervezee et al., 2018).

La comprensión de estas diferencias sexuales en la fisiología circadiana es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y mitigación de los efectos negativos de la alteración circadiana,

especialmente en poblaciones con mayor vulnerabilidad, como mujeres con turnicidad laboral o expuestas a condiciones que afectan el ritmo circadiano.

Regulación circadiana de la función cardiovascular

Aparte de los FRCV ya conocidos y mencionados, como la hipertensión arterial, dislipemias, obesidad, sedentarismo, hábito tabáquico y estrés, se ha estudiado recientemente la influencia que ejerce la regulación circadiana sobre el sistema cardiovascular.

El sistema circadiano, junto con factores externos como el ambiente y la conducta del organismo, regula funciones cardiovasculares esenciales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el metabolismo cardíaco, la contractilidad miocárdica, la liberación de catecolaminas circulantes y la coagulación. La alteración de estos ritmos ha sido asociada con un incremento en el riesgo cardiovascular y con un peor pronóstico en enfermedades cardiovasculares establecidas (Lecour et al., 2022; Thosar et al., 2018).

En los seres humanos, existen ritmos diurnos y nocturnos en parámetros clave de la función cardiovascular, como la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. Estos niveles disminuyen progresivamente durante la noche e incrementan en la mañana, coincidiendo con el inicio de la actividad diaria. En condiciones normales, la presión arterial debe reducirse al menos un 10% respecto a los valores diurnos durante la noche. Sin embargo, en casos de HTA no controlada, este descenso no ocurre, lo que altera la fluctuación circadiana normal y puede contribuir a un mayor daño en el sistema cardiovascular. (Douma & Gumz, 2018)

Durante el período diurno, diversos factores externos como el ejercicio, el clima y el estrés, pueden modular aún más estas fluctuaciones. La agregabilidad plaquetaria también sigue un ritmo circadiano, alcanzando niveles máximos en la mañana, lo que puede explicar la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en estas horas. (Thosar et al., 2018)

Durante el ejercicio, los músculos requieren un mayor flujo sanguíneo para recibir oxígeno y nutrientes que permitan mantener su actividad metabólica. Para responder a esta demanda, el organismo aumenta la secreción de catecolaminas, lo que eleva la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, además de inducir vasoconstricción. Este proceso genera un aumento transitorio de la presión arterial, fenómeno normal y necesario para satisfacer las demandas metabólicas musculares. En individuos sanos, la presión arterial se estabiliza o incluso disminuye tras la finalización del ejercicio. Sin embargo, en personas con enfermedad cardiovascular o hipertensión no controlada, este aumento puede ser más pronunciado y persistente, elevando el riesgo de complicaciones cardiovasculares (Chellappa et al., 2019; García Serrano et al., 2019; Hyun et al., 2020).

Recientes estudios han evidenciado que la alteración en la alineación circadiana -definida como la pérdida de sincronización óptima entre el sistema circadiano endógeno y los ciclos conductuales o ambientales externos- incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. Factores como el trabajo por turnos o el “jet lag social” (desfase entre el patrón de sueño de los días laborables y los fines de semana) han sido asociados con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares debido a la desregulación de los procesos fisiológicos circadianos (Chellappa et al., 2019).

Se estima que aproximadamente el 80% de la población mundial vive bajo cielos afectados por contaminación lumínica, expuestos a un exceso de luz artificial mal dirigida o intrusiva. Este fenómeno no solo afecta los ritmos circadianos individuales, sino que también tiene implicaciones para la salud pública, incrementando el riesgo de trastornos metabólicos, cardiovasculares y neuropsiquiátricos asociados a la disrupción del ritmo circadiano. (Figueiro, 2017)

Ritmo circadiano y el Síndrome coronario agudo (SCA)

El síndrome coronario agudo puede manifestarse en cualquier momento del día, sin embargo, diversos estudios han identificado un patrón circadiano en la incidencia del infarto agudo de miocardio. Se ha observado que la mayor prevalencia de eventos cardiovasculares ocurre durante la transición del descanso a la actividad, es decir, en las primeras horas de la mañana (6:00-12:00), en comparación con el resto de las franjas horarias (Kilgallen et al., 2022; Polo Llerena et al., 2021).

Este incremento en la incidencia matutina se debe a los cambios fisiológicos que acompañan al despertar, tales como el aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la agregabilidad plaquetaria. Estos cambios están modulados por la actividad del sistema nervioso simpático y por fluctuaciones hormonales circadianas, como el aumento del cortisol y la disminución de la melatonina, procesos que pueden contribuir a una mayor vulnerabilidad cardiovascular en este período.

No obstante, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares puede modificar el ritmo circadiano del inicio del IAM, desplazando su aparición hacia otras franjas horarias. En pacientes con cardiopatía previa sin especificar el tipo, la incidencia de eventos sigue un patrón similar al de la población general, predominando en la mañana. Sin embargo, en aquellos con antecedentes de infarto previo, se ha observado un segundo pico de incidencia en la tarde-noche (18:00-24:00) (Leiza et al., 2007).

Además, existen grupos específicos de pacientes en los que se han identificado variaciones adicionales en la distribución temporal del IAM. Hjalmarson et al. (1989) describieron la presencia de dos picos máximos de incidencia en mujeres mayores de 70 años, en pacientes en tratamiento

con β -bloqueantes y en fumadores, correspondiendo estos picos con el inicio y el final del día.

Por otro lado, el ritmo de actividad y descanso también puede influir en la evolución de la insuficiencia cardíaca y en el riesgo de hospitalización en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se ha encontrado que las alteraciones en los ritmos de descanso-actividad pueden predecir el tiempo hasta una hospitalización o una visita a urgencias en personas con insuficiencia cardíaca e insomnio, sugiriendo una conexión relevante entre la disrupción circadiana y la progresión de la enfermedad cardiovascular (Jeon et al., 2023)

Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar el ritmo circadiano en la evaluación del riesgo cardiovascular, tanto en la prevención como en el tratamiento del SCA, especialmente en poblaciones vulnerables o con patologías cardiovasculares preexistentes.

COVID 19

Desde su aparición, la pandemia provocó un impacto sanitario y social sin precedentes, generando múltiples líneas de investigación sobre su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y prevención. En este sentido, la presente tesis estudia especialmente la relación entre la COVID-19 y la cardiopatía isquémica, dada la creciente evidencia sobre su influencia en la aparición, gravedad y pronóstico de los eventos cardiovasculares. Abordamos a continuación un apartado destinado a la presentación de este virus, sus factores de riesgo y relación con las enfermedades cardiovasculares. (Gupta et al., 2020; Madjid et al., 2020)

Los coronavirus (CoV) constituyen una extensa familia de virus que pueden causar desde cuadros leves como el resfriado común hasta enfermedades respiratorias graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) o el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) (Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it, s. f.).

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (China), se identificaron múltiples casos de neumonía de etiología desconocida, con transmisión rápida entre personas. Posteriormente, se confirmó que el agente causante era un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, por el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV), mientras que la OMS nombró a la enfermedad asociada como COVID-19 el 11 de febrero de 2020 (Yesudhas et al., 2021).

En España, el primer caso se detectó el 31 de enero de 2020 en La Gomera, seguido por la llegada del virus a la península el 24 de febrero del mismo año. Para el 29 de mayo de 2020, se habían registrado ya más de 237.000 casos confirmados (Instituto Nacional de Estadística, 2020).

El virus SARS-CoV-2 se caracteriza por su alta transmisibilidad, especialmente a través de microgotas respiratorias y contacto con superficies contaminadas. Si bien afecta principalmente al sistema respiratorio, también puede inducir afectación multisistémica, incluyendo complicaciones cardiovasculares graves, especialmente en pacientes con comorbilidades previas. El estudio de González-Castro, et al. (2019) recoge las características clínicas y complicaciones más relevantes recogidas en los principales estudios, distribuidas por grupos de edad. Los síntomas más comunes de la COVID-19 incluyen fiebre, tos seca, disnea, mialgias, anosmia, disgeusia y anorexia. Algunos pacientes también presentan síntomas gastrointestinales como diarrea o náuseas. En casos más graves, especialmente en pacientes hospitalizados, pueden aparecer complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), arritmias o shock.

Tabla 4. Características clínicas y complicaciones asociadas en los principales estudios publicados

Estudio	Huang et al. (N=41)	Chen et al. (N=99)	Song et al. (N=51)	Chen et al. (N=29)	Wang et al. (N=138)
Edad media (rango)	49 (41-58)	55 ± 13	49 ± 16	56 (26-79)	56 (42-68)
Síntomas clínicos predominantes					
Fiebre	98%	83%	96%	97%	98.6%
Tos	76%	82%	47%	—	59.4%
Expectoración	28%	—	—	—	26.8%
Disnea	55%	31%	72%	59%	31.2%
Mialgia/Fatiga	44%	11%	41%	39.9%	34.8%
Anorexia	—	18%	—	18%	—
Cefalea	8%	16%	7%	—	6.5%
Diarrea	3%	10%	14%	10.1%	9.4%
Náuseas/Vómitos	2%	6%	—	10.1%	3.6%
Otros síntomas (Hemoptisis, Confusión)	Hemoptisis (5%), Confusión (9%)	—	—	—	—
Complicaciones clínicas					
Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	29%	17%	19.6%	—	19.6%
Anemia	15%	—	—	—	—
Insuficiencia renal aguda (IRA)	3%	7%	—	3.6%	—
Shock	—	8.7%	7%	—	—
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)	7.2%	12%	—	—	—
Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM)	1%	—	—	—	—
Arritmias	—	—	—	—	16.7%
Infección	10%	—	—	—	—

Fuente: (González-Castro et al., 2020)

Factores de riesgo

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen tres factores principales asociados con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave: **Edad superior a 60 años**, con un riesgo que aumenta progresivamente con la edad; **enfermedades crónicas no transmisibles**, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad renal crónica, inmunodepresión y cáncer. (*Enfermedad por coronavirus (COVID-19)*, s. f. 2023). Estas patologías se han relacionado directamente con un incremento en la mortalidad; y el **tabaquismo**, reconocido como un factor agravante en la evolución clínica de la infección. (*ENT y COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*, 2024)

Además de los factores de riesgo propuestos por la OMS, diversos estudios han identificado otras variables relevantes, como el **sexo masculino** y la **presencia de comorbilidades cardiovasculares previas**, que también parecen influir negativamente en el pronóstico. (Alcántara Montero et al., 2020)

COVID-19 y Cardiopatía Isquémica

Aunque la COVID-19 se manifiesta principalmente como una enfermedad respiratoria, se ha evidenciado de forma creciente su impacto en el sistema cardiovascular. En particular, los pacientes con **cardiopatía isquémica preexistente** presentan un mayor riesgo de complicaciones graves y **elevada mortalidad**. La entrada del SARS-CoV-2 en las células se produce a través del receptor ACE2, expresado ampliamente en los pulmones, el corazón y el endotelio vascular, lo que explica en parte la afectación multiorgánica. (González-Calle et al., 2022)

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presenta **signos de daño miocárdico**, lo que puede derivar en arritmias, insuficiencia cardíaca biven-tricular, shock cardiogénico o incluso muerte súbita. Estas complicaciones se deben a diversos mecanismos, como la inflamación endotelial, la miocarditis viral, el estrés inflamatorio sistémico, la disfunción ventricular y los fenómenos tromboembólicos. (Sánchez-Recalde et al., 2020)

Un elemento de preocupación es el **daño miocárdico subclínico**, que puede pasar desapercibido en pacientes sin sintomatología cardíaca evidente, pero que puede conllevar secuelas a medio y largo plazo, como **fatiga persistente, arritmias o riesgo aumentado de muerte súbita**, especialmente en aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular. (Sánchez-Recalde et al., 2020)

Las manifestaciones cardiovasculares de la COVID-19 incluyen: elevación de biomarcadores cardíacos, eventos trombóticos arteriales y venosos, miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo. Algunos estudios han mostrado que la **mortalidad cardiovascular** en pacientes con COVID-19 está estrechamente relacionada con la gravedad del cuadro respiratorio, la **respuesta inflamatoria exagerada (tormenta de citoquinas)** y el estado de hipercoagulabilidad. (Pimentel et al., 2021)

La **coagulación intravascular diseminada** de tipo protrombótico, la **microangiopatía** y la **formación de microtrombos** han sido hallazgos comunes en autopsias, afectando órganos como el corazón, los pulmones o el hígado. En este contexto, se ha observado una **mayor incidencia de infarto agudo de miocardio**, tanto por mecanismos trombóticos como por desestabilización de placas ateroscleróticas, agravada por la hipoxia y el estado inflamatorio. (Moreno et al., 2021; N. Tang et al., 2020)

Diversos estudios también han puesto en evidencia que los pacientes con infección por COVID-19 y SCA presentan **mayor elevación de biomarcadores como troponina, CK-MB y proBNP**, además de una **disfunción más severa del ventrículo izquierdo** (FEVI reducida). Este hallazgo es especialmente relevante en pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad o enfermedad coronaria previa. (Iba et al., 2020)

En pacientes críticos, el riesgo de **arritmias ventriculares graves, insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico** se incrementa notablemente. Además, en el seguimiento post-agudo de pacientes que superaron la infección, se han identificado **anormalidades persistentes en resonancia magnética cardíaca**, incluyendo fibrosis miocárdica, edema y alteraciones en la fracción de eyección, lo que sugiere un **potencial impacto crónico** de la infección sobre la salud cardiovascular. (Dherange et al., 2020)

Estos datos refuerzan la necesidad de una vigilancia estrecha de la función cardíaca en pacientes con COVID-19, tanto durante la fase aguda como en el seguimiento a largo plazo, especialmente en aquellos con antecedentes cardiovasculares. Asimismo, subrayan la **relevancia de incluir la evaluación cardiovascular como parte del manejo integral del paciente con COVID-19**, sobre todo en contextos clínicos donde la **cardiopatía isquémica es altamente prevalente**.

Tabla 5. Complicaciones cardiovasculares en pacientes con infección por SARS-CoV-2

Manifestación	Evento	Número y tipo de casos	Referencia
<i>Infección aguda por SARS-CoV-2</i>			
<i>Complicaciones trombóticas</i>	Incidencia del 16–69% en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI	184 pacientes (UCI) / 26 pacientes (UCI)	(28), (29)
<i>Arritmias</i>	Comorbilidad presente en el 16.7% de los pacientes; mayor frecuencia en UCI (44.4% vs 6.9%)	138 pacientes (UCI)	(30)
<i>Lesión miocárdica</i>	Incidencia global del 21%. Los pacientes graves presentan 4.74 veces más riesgo	7.679 pacientes (graves y no graves)	(11)
	La incidencia varía entre 16.1%-23.8% en pacientes hospitalizados	8.971 pacientes hospitalizados	(12)
<i>Síndrome coronario agudo</i>	Al menos un 8% presenta lesión cardíaca aguda. Incidencia 13 veces mayor en UCI que en no UCI	1.527 pacientes (graves y no graves)	(31)
<i>Insuficiencia cardíaca</i>	8.9% con insuficiencia cardíaca aguda: 2.0% con shock cardiogénico clásico; 4.1% con shock vasodilatador	901 pacientes (UCI)	(32)
<i>Complicaciones a largo plazo</i>			
<i>Dolor torácico</i>	Persistente en 18% a los 30 días, 13% a los 60 días, 5% a los 6 meses	150 – 1.733 pacientes (supervivientes)	(33), (34)
<i>Arritmias / palpitaciones</i>	9% a los 30 días, 14% a los 60 días, 9% a los 6 meses	1.733 pacientes (supervivientes)	(34)
<i>Lesión cardíaca post-COVID (RMN)</i>	73% con T1 elevado (fibrosis/inflamación), 60% con T2 elevado (edema), 32–45% con patrones de miocarditis	100 – 828 pacientes (recuperados)	(24), (35)

Fuente: (Moneim et al., 2022)

Se ha observado que una proporción significativa de pacientes hospitalizados por COVID-19 presenta daño miocárdico, incluso en ausencia de enfermedad cardíaca previa. Este daño puede derivar en complicaciones graves, como arritmias, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, e incluso choque cardiogénico o muerte. En particular, los pacientes con cardiopatía isquémica preexistente presentan un riesgo considerablemente mayor de eventos adversos, lo que refuerza la necesidad de monitorización intensiva y estrategias específicas de manejo cardiovascular en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. (Nishiga et al., 2020; Zhou et al., 2020)

Complicaciones Trombóticas en Pacientes con COVID-19

Desde el inicio de la pandemia, se han publicado numerosos trabajos y estudios relacionados con la COVID-19 y sus efectos secundarios. Muchos de estos estudios destacan que la infección provoca coagulopatías que predisponen a los pacientes a sufrir complicaciones trombóticas arteriales y venosas. (López-Reyes et al., 2021)

Se ha descrito que los pacientes con COVID-19 grave presentan un estado de hipercoagulabilidad asociado a la respuesta inflamatoria sistémica, la disfunción endotelial y la hipoxia. Esta situación se traduce en una mayor incidencia de eventos trombóticos arteriales y venosos, especialmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), donde se han reportado tasas de complicaciones trombóticas que oscilan entre el 16% y el 69%. Las plaquetas y los factores de coagulación desempeñan un papel clave en esta respuesta, participando no solo en la hemostasia sino también en mecanismos inmunomoduladores con efecto proinflamatorio. (Panigada et al., 2020)

Uno de los hallazgos más frecuentes en pacientes con formas graves de COVID-19 es la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) de tipo protrombótico. Esta condición se manifiesta mediante la elevación de marcadores como el dímero D y el fibrinógeno, junto con un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) y eventos trombóticos arteriales. La CID se ha consolidado como un indicador pronóstico negativo, estrechamente vinculado a la mortalidad en pacientes críticos con infección por SARS-CoV-2, siendo los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno marcadores claves de la evolución clínica desfavorable. (Moreno et al., 2021; Páramo, 2020)

La formación de microtrombos y la microangiopatía inducida por la infección por SARS-CoV-2 contribuyen significativamente al daño multiorgánico, incluyendo microinfartos en órganos como el corazón, el hígado y los riñones. Estudios realizados en diferentes países europeos y en Estados Unidos han confirmado la aparición de trombosis asociadas a catéteres intravenosos y a circuitos extracorpóreos en pacientes críticos. Estas alteraciones han resultado en infartos agudos de miocardio, fenómenos de oclusión arterial y accidentes cerebrovasculares, lo que evidencia el papel central de la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad en el desarrollo de complicaciones graves. (Montes & Marrero, 2021)

De acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, los pacientes con infección por SARS-CoV-2 parecen estar en un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, con una incidencia que podría alcanzar hasta el 71,4%. Este riesgo se encuentra estrechamente asociado con el daño miocárdico, el cual se vincula de manera significativa con la gravedad de la enfermedad y un pronóstico clínico desfavorable. Se ha demostrado la presencia de partículas de SARS-CoV-2 en biopsias endomiocárdicas de pacientes infectados, lo que valida la hipótesis de que el daño directo al miocardio es causado por el virus. En un análisis de 7.679 pacientes, la incidencia de lesión miocárdica fue del 21%, cifra que aumentó en pacientes críticos. En otra cohorte de 8.971 pacientes hospitalizados, se observó que entre el 16,1% y el 23,8% presentaron daño miocárdico asociado a la infección por SARS-CoV-2. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la infección viral no solo actúa como desencadenante inflamatorio, sino que también puede inducir una lesión directa sobre el miocardio, especialmente en aquellos con mayor carga viral o respuesta inmune exacerbada. (N. Tang et al., 2020)

Otro estudio subraya la relación entre los niveles elevados de N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (proBNP) y la proteína C reactiva, lo cual indica una severa inflamación, disfunción ventricular y lesión miocárdica. Investigaciones previas también han demostrado que la lesión miocárdica es más frecuente en pacientes mayores y en aquellos con enfermedades cardiovasculares preexistentes, hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes, independientemente de la presencia de fuga de troponina. Además, la lesión miocárdica asociada al COVID-19 está relacionada con un mayor grado de severidad de la infección, con una mayor tasa de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) que requiere ventilación mecánica. (Arévalos et al., 2021)

Arritmias Cardíacas en Pacientes con COVID-19

Diversos estudios han identificado múltiples alteraciones arrítmicas en pacientes con COVID-19, que incluyen palpitaciones, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, bradicardia, taquicardia ventricular (TV), fibrilación ventricular (FV) y paro cardíaco. Según el análisis realizado por (Snyder et al., 2014) las arritmias se encuentran entre las cuatro comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19, con una prevalencia del 16.7%, que asciende hasta el 44.4% en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), en comparación con un 6.9% en pacientes hospitalizados fuera de la UCI. Estas alteraciones incluyen desde palpitaciones leves hasta eventos graves como fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sostenida. Se ha propuesto que la inflamación sistémica, el desequilibrio electrolítico, la hipoxia y el uso de determinados medicamentos contribuyen a este incremento del riesgo arrítmico. En algunos casos, las arritmias han sido el primer signo de presentación de daño miocárdico, incluso antes de detectar elevaciones de troponinas, lo que subraya la importancia del monitoreo electrocardiográfico en pacientes hospitalizados por COVID-19. (Pimentel et al., 2021)

Síndrome Coronario Agudo en Pacientes con COVID-19

El síndrome coronario agudo puede presentarse como una de las manifestaciones iniciales del COVID-19, siendo tanto causa como consecuencia del estado inflamatorio sistémico. El virus SARS-CoV-2, a través de su interacción con el receptor ACE2, puede generar inestabilidad de placas ateroscleróticas preexistentes, disfunción endotelial y alteraciones en la coagulación, lo que favorece la aparición de infartos agudos de miocardio. Esta desestabilización puede verse agravada por la tormenta de citoquinas y el desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno en el miocardio. (*Generalidades sobre los síndromes coronarios agudos - Trastornos cardiovasculares*, s. f. 2024)

En algunos estudios, se ha observado que aproximadamente un 8% de los pacientes con COVID-19 desarrollan un SCA. Entre ellos, los infartos con elevación del ST (STEMI) presentan una evolución especialmente grave. Un estudio realizado en una cohorte de 18 pacientes con COVID-19 y

STEMI reveló una alta frecuencia de enfermedad coronaria no obstructiva (33%) y una elevada mortalidad hospitalaria (72%), lo que sugiere un mecanismo multifactorial en la génesis del daño miocárdico, más allá de la oclusión coronaria clásica. (Cannata et al., 2021)

La COVID-19 también ha sido asociada a miocardiopatía de Takotsubo y a cuadros que simulan el SCA sin lesión significativa en las arterias epicárdicas. La coexistencia de inflamación sistémica, hipoxia severa, estrés psicológico y alteraciones del ritmo puede contribuir a este espectro clínico, lo que complica el diagnóstico diferencial y la elección del tratamiento adecuado en la fase aguda. (*Comparación de las características clínicas de pacientes con síndrome de Takotsubo en China y Europa y América - Revista China de Cardiología, s. f. 2024*)

Lesión Miocárdica

La lesión miocárdica ha sido una de las complicaciones más frecuentes observadas en pacientes con COVID-19, con una incidencia reportada entre el 16.1% y el 23.8% en pacientes hospitalizados, y hasta un 21% en grandes cohortes de pacientes. Se define por la elevación de troponina I por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, y se ha asociado estrechamente con un pronóstico clínico desfavorable. (Montes & Marrero, 2021)

Los mecanismos propuestos para esta lesión incluyen la respuesta inflamatoria sistémica, la tormenta de citoquinas, el desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno, la microtrombosis coronaria y la infección directa del miocardio por SARS-CoV-2. En apoyo a esta hipótesis, se han detectado partículas virales en biopsias endomiocárdicas, lo que sugiere un posible daño miocárdico directo.

Diversos estudios han confirmado que los niveles elevados de troponina se correlacionan con una mayor necesidad de ventilación mecánica, mayor incidencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y mayor mortalidad. Además, los niveles elevados del péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) y la proteína C reactiva (PCR) en pacientes con lesión miocárdica reflejan una inflamación intensa y una disfunción ventricular significativa. (Panigada et al., 2020)

La lesión miocárdica es más prevalente en pacientes con comorbilidades previas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, pero también puede aparecer en pacientes sin antecedentes cardiovasculares. Esto pone de relieve el impacto directo del virus sobre el sistema cardiovascular y la importancia de un monitoreo cardiológico estrecho en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, incluso en ausencia de factores de riesgo previos. (González-Calle et al., 2022)

Insuficiencia Cardíaca y Shock Cardiogénico

La insuficiencia cardíaca se ha consolidado como una complicación frecuente y relevante en pacientes hospitalizados con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave. En grandes cohortes de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, su incidencia ha oscilado entre el 8% y el 49%, siendo una de las principales causas de mortalidad junto con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). (Salinas-Botrán et al., 2022)

El desarrollo de insuficiencia cardíaca en este contexto puede estar mediado por múltiples mecanismos fisiopatológicos, como la disfunción miocárdica inducida por citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α), la hipoxia severa asociada al SDRA, la miocarditis viral directa y la sobrecarga de volumen. Además, se han descrito casos de shock cardiogénico tanto de origen clásico como de tipo vasodilatador, con afectación ventricular izquierda, derecha o biventricular. (Prasitlumkum et al., 2020)

En una cohorte de pacientes ingresados en UCI, un 2.0% presentó shock cardiogénico clásico y un 4.1% shock cardiogénico vasodilatador. Estos hallazgos sugieren que el compromiso hemodinámico en COVID-19 puede tener un componente multifactorial, implicando tanto el sistema cardiovascular como el pulmonar. (de Prost et al., 2023)

Cabe destacar que casi la mitad de los fallecimientos por COVID-19 con insuficiencia cardíaca ocurrieron en pacientes sin antecedentes previos de enfermedad cardiovascular, lo que subraya el potencial de la infección por SARS-CoV-2 para inducir disfunción cardíaca aguda en sujetos previamente sanos. (Quesada Chaves, 2020)

Estos datos refuerzan la necesidad de una vigilancia estrecha de la función cardíaca en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, especialmente en aquellos que presentan marcadores inflamatorios elevados, hipoxia persistente o signos de sobrecarga ventricular. (Cannata et al., 2021)

Fiebre

La fiebre es uno de los síntomas más comunes de la COVID-19, y su presencia puede tener implicaciones importantes en la función cardiovascular, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. El aumento de la temperatura corporal estimula el sistema nervioso simpático, elevando la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. Este incremento de la demanda metabólica puede desestabilizar el equilibrio hemodinámico, especialmente en pacientes con reserva cardíaca limitada. (Abdel Moneim et al., 2022)

En este contexto, la fiebre puede actuar como desencadenante o agravante de eventos cardíacos, incluyendo arritmias, miocarditis y síndrome coronario agudo. Se ha observado que temperaturas

elevadas pueden inducir o exacerbar arritmias en pacientes con canalopatías previas, como el síndrome de QT largo o el síndrome de Brugada, ambos descritos en pacientes con COVID-19. (*Síndrome de Dressler - Síntomas y causas - Mayo Clinic*, s. f.)

Además, la fiebre prolongada ha sido relacionada con el desarrollo de pericarditis postinfarto, como se observó en estudios previos a la pandemia (Snyder et al., 2014). En la infección por SARS-CoV-2, este fenómeno podría agravarse por la respuesta inflamatoria sistémica y el estado de hipercoagulabilidad, elevando el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Estos datos apoyan la importancia de un control riguroso de la fiebre en pacientes con infección por COVID-19, especialmente en aquellos con antecedentes cardiovasculares, así como la necesidad de una monitorización electrocardiográfica adecuada ante la aparición de síntomas compatibles con arritmias. (Fazlollahi et al., 2022)

Fisiopatología de la Disfunción Cardiovascular Relacionada con COVID-19: Vías de ACE2

El mecanismo fisiopatológico mediante el cual la COVID-19 afecta al sistema cardiovascular es complejo y multifactorial. Un elemento clave es la interacción del SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que actúa como puerta de entrada del virus a las células. Este receptor está ampliamente expresado en los pulmones, pero también en el corazón, los vasos sanguíneos y otros tejidos, lo que explica la afectación multiorgánica. (Chilazi et al., 2021)

La unión del SARS-CoV-2 al ACE2 altera el equilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), promoviendo efectos proinflamatorios, vasoconstrictores y procoagulantes. Esto puede desencadenar daño endotelial, disfunción miocárdica y un aumento del riesgo de eventos trombóticos. Más del 7,5% de los cardiomiocitos expresan ACE2, lo que facilita la entrada viral directa en el corazón y puede desencadenar toxicidad miocárdica. (Bavishi et al., 2020)

Además del daño directo, la infección por SARS-CoV-2 genera una intensa respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β), que puede derivar en una “tormenta de citoquinas”. Esta respuesta exacerbada está implicada en la aparición de miocarditis, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, arritmias e incluso shock cardiogénico. (Dri et al., 2023)

En muchos pacientes con enfermedad grave, esta inflamación sistémica se acompaña de hipoxemia severa debida a neumonía o SDRA, lo que puede provocar un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio. Esto favorece la producción de especies reactivas de oxígeno, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y, finalmente, el daño celular. (Dri et al., 2023)

La combinación de inflamación, hipoxemia, alteración del SRAA y estado procoagulante crea un entorno propenso al deterioro cardiovascular, especialmente en individuos con enfermedad cardíaca previa o factores de riesgo como la hipertensión o la diabetes. Esta fisiopatología compartida también justifica las manifestaciones cardiovasculares persistentes descritas en algunos pacientes durante la fase post-aguda de la COVID-19. (Guzik et al., 2020)

Hipoxemia y su implicación en la disfunción cardiovascular en la COVID-19

La hipoxemia es una de las principales consecuencias de la afectación pulmonar en la COVID-19, especialmente en los casos que evolucionan hacia neumonía grave o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Esta disminución en la presión parcial de oxígeno arterial compromete el metabolismo celular y la función de órganos vitales, incluido el corazón. (Mastaglio et al., 2020)

A nivel cardíaco, la hipoxemia genera una situación de desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el miocardio. Esto puede desencadenar una isquemia miocárdica, agravada por el aumento del trabajo cardíaco debido a la fiebre, la taquicardia compensatoria y la estimulación simpática. Además, el estrés oxidativo inducido por la hipoxia promueve la producción de radicales libres, que dañan la membrana celular y aumentan la susceptibilidad a la apoptosis de los cardiomiocitos. (Hermansyah et al., 2022)

Otro mecanismo relevante es la hipoxia celular mantenida, que favorece la entrada de calcio intracelular y altera los potenciales de membrana, aumentando el riesgo de arritmias. En las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 se han encontrado evidencias de trombosis en vasos pulmonares y microvasculatura coronaria, lo que refuerza la hipótesis de una interacción entre hipoxemia, inflamación endotelial y daño cardiovascular. (Panigada et al., 2020)

Por tanto, la hipoxemia no solo es una manifestación pulmonar de la enfermedad, sino también un factor clave en el desarrollo de complicaciones cardíacas, especialmente en pacientes con comorbilidades previas o disfunción miocárdica latente.

Elevación de citoquinas proinflamatorias y tormenta de citoquinas en la disfunción cardiovascular por COVID-19

En pacientes con COVID-19 grave se ha documentado una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, conocida como **tormenta de citoquinas**, caracterizada por una liberación masiva de mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ y otras interleucinas. Esta respuesta inmunitaria desregulada puede inducir daño multiorgánico, incluyendo el corazón. (Ghelfi et al., 2022)

Diversos estudios han sugerido que esta respuesta inflamatoria excesiva puede desencadenar **miocarditis, disfunción ventricular izquierda** y alteraciones del ritmo cardíaco, incluso en ausencia de infección viral directa en el miocardio. Las citoquinas proinflamatorias poseen efectos inotrópicos negativos, favorecen la apoptosis de los cardiomiocitos y alteran la función endotelial, aumentando la permeabilidad vascular y promoviendo la formación de trombos. (Suárez Arana et al., 2003)

La **tormenta de citoquinas** también ha sido vinculada con la **ruptura de placas ateroscleróticas**, lo que puede precipitar eventos coronarios agudos, y se ha asociado con un incremento de marcadores inflamatorios como la PCR, la ferritina, la IL-6 y el dímero D, todos ellos relacionados con una mayor mortalidad. (Gómez-de-Segura González et al., 2023)

Además, la tormenta inflamatoria favorece un estado de **hipercoagulabilidad**, que incrementa el riesgo de eventos tromboticos arteriales y venosos. La afectación cardíaca en este contexto es multifactorial y se asocia con mal pronóstico clínico, especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. (Ghelfi et al., 2022)

Desequilibrio electrolítico inducido por la COVID-19 y su impacto cardiovascular

Los desequilibrios electrolíticos han sido ampliamente documentados en pacientes con COVID-19 y pueden contribuir a la disfunción cardiovascular observada durante la infección. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran la **hiponatremia, hipernatremia, hipokalemia, hipocalcemia e hipomagnesemia**, todas ellas relacionadas con un mayor riesgo de arritmias, hipertensión y descompensación cardíaca. (Lippi et al., 2020)

La **hipokalemia**, en particular, ha sido señalada como un hallazgo común, atribuida a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mediada por la interacción del virus con el receptor ACE2. Esta condición puede favorecer la aparición de **arritmias ventriculares**, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes. (Chen et al., 2020)

Además, se ha observado que la **hipernatremia** puede contribuir al aumento de la presión arterial en reposo, asociándose con un peor pronóstico cardiovascular. En estudios realizados, los niveles elevados de sodio y bajos niveles de potasio se correlacionaron con mayor severidad clínica y mayor necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos. (Shrestha et al., 2022)

La alteración del equilibrio del **calcio y el magnesio** también puede potenciar la inestabilidad eléctrica miocárdica, agravando la posibilidad de eventos arrítmicos. En conjunto, estos desequilibrios pueden amplificar los efectos negativos de la inflamación sistémica y la hipoxia sobre el miocardio, y deben ser monitorizados estrechamente en pacientes hospitalizados por COVID-19. (Taci Hoca & Berktaş, 2022)

Afectación cardiovascular prolongada tras la infección por COVID-19

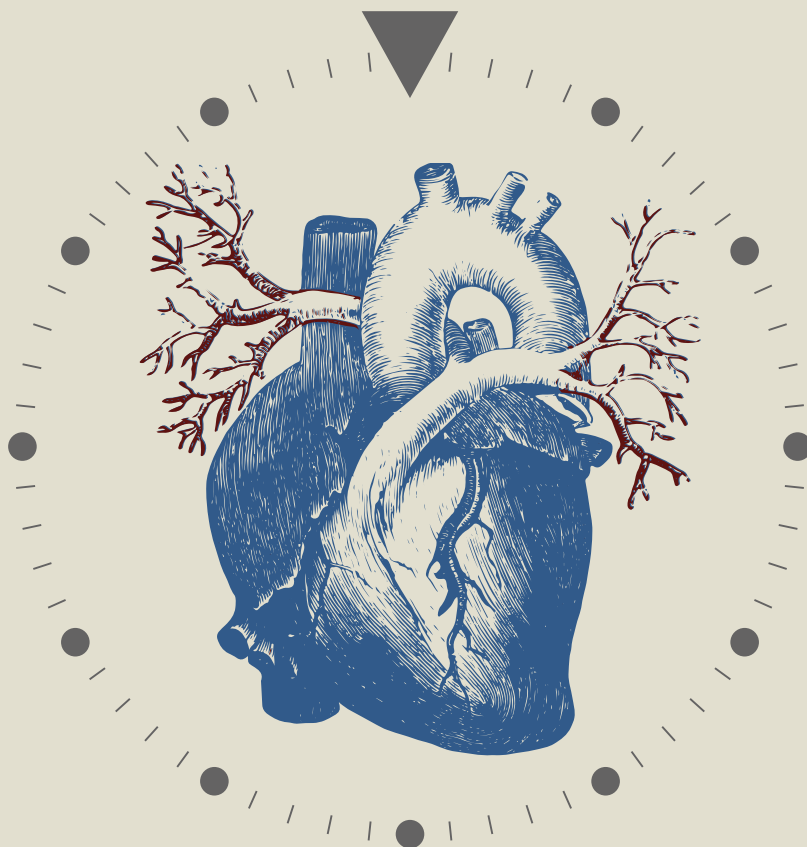
Además de sus manifestaciones agudas, la infección por SARS-CoV-2 puede provocar alteraciones cardiovasculares persistentes que se mantienen semanas o incluso meses después de la recuperación clínica. Diversos estudios han evidenciado secuelas como dolor torácico, palpitaciones, fatiga, disnea, así como la aparición de arritmias o disfunción miocárdica subclínica. (Xie et al., 2022)

La resonancia magnética cardíaca ha mostrado hallazgos anormales en pacientes recuperados, incluyendo fibrosis, edema miocárdico y signos compatibles con miocarditis. Asimismo, se ha documentado un aumento de biomarcadores cardíacos, como troponinas y péptidos natriuréticos, incluso en pacientes con cuadros leves o moderados. (Puntmann et al., 2020)

Estas observaciones sugieren que la afectación cardiovascular podría ser más prevalente de lo inicialmente estimado, lo cual subraya la importancia de un seguimiento a medio y largo plazo en pacientes recuperados, especialmente en aquellos con antecedentes de cardiopatía o factores de riesgo cardiovascular. (Abdel Moneim et al., 2022)

Para finalizar, comentar que algunas vacunas han sido asociadas a efectos cardiovasculares poco frecuentes, como miocarditis, pericarditis o fenómenos trombóticos. Por tanto, la vacunación no solo ha representado una herramienta fundamental para contener la diseminación del SARS-CoV-2, sino que también ha abierto nuevas líneas de investigación sobre la relación entre inmunidad inducida y efectos cardiovasculares a corto y largo plazo. (Pepe et al., 2021)

En conclusión, la pandemia por COVID-19 ha puesto de manifiesto la complejidad del impacto sistémico de esta enfermedad, especialmente en el ámbito cardiovascular. Las alteraciones del ritmo biológico, la desregulación inmunitaria y las complicaciones trombóticas y cardíacas persistentes han generado una nueva área de interés para la comunidad científica. En este contexto, se hace imprescindible explorar con mayor profundidad el papel del ritmo circadiano en la fisiopatología y evolución de la cardiopatía isquémica, tanto en escenarios preexistentes como en aquellos modificados por la pandemia. Estas consideraciones fundamentan la necesidad y pertinencia del presente trabajo, cuya justificación se expone a continuación.



2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Como refleja el apartado previo de introducción, la importancia del estudio del ritmo circadiano como un factor influyente en la aparición del infarto agudo de miocardio ha adquirido una relevancia creciente en las últimas décadas. Numerosos estudios científicos han demostrado una asociación significativa entre ambos fenómenos, generando la necesidad de comprender con mayor profundidad los mecanismos fisiopatológicos implicados.

Por tanto, el objetivo de este estudio es verificar la existencia de un patrón circadiano consistente en la aparición del IAM, y explorar si dicho patrón se ve modificado por la presencia de factores de riesgo cardiovascular previamente establecidos. En este sentido, se evaluará si los ritmos circadianos relacionados con la evolución de la cardiopatía isquémica difieren en función de la existencia de estos factores de riesgo, con el fin de generar conocimiento clínico útil para desarrollar intervenciones más personalizadas y eficaces. A esta línea de investigación se suma un contexto de especial relevancia: la pandemia por COVID-19, que ha introducido nuevas variables en la presentación y evolución de las enfermedades cardiovasculares. Estudios recientes han evidenciado que el SARS-CoV-2 puede alterar el sistema hemodinámico, inducir disfunción endotelial y desencadenar eventos trombóticos, incluso en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Asimismo, la infección por COVID-19 se ha asociado con alteraciones en los ritmos circadianos, trastornos del sueño y un incremento del estrés fisiológico, factores que podrían actuar como moduladores de los mecanismos patológicos del IAM. Es por ello que este estudio también pretende analizar si la infección por COVID-19 modifica el patrón circadiano del IAM, y si su interacción con los FRCV podría alterar su presentación clínica y severidad.

La comprensión detallada de estas relaciones abriría la puerta a nuevas estrategias terapéuticas, como la optimización de la cronoterapia (administración de tratamientos en momentos estratégicos del día) o la implementación de medidas preventivas orientadas a preservar la estabilidad del

ritmo sueño-vigilia. Estas intervenciones podrían reducir los eventos cardiovasculares y mejorar los desenlaces clínicos, así como la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica.

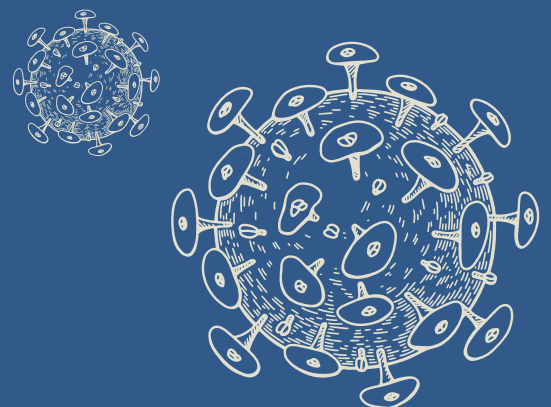
En definitiva, el enfoque circadiano permite avanzar hacia un modelo de atención más personalizado, preventivo y eficiente, con un impacto potencialmente relevante en la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en el contexto actual, especialmente tras la irrupción de la pandemia de COVID-19.

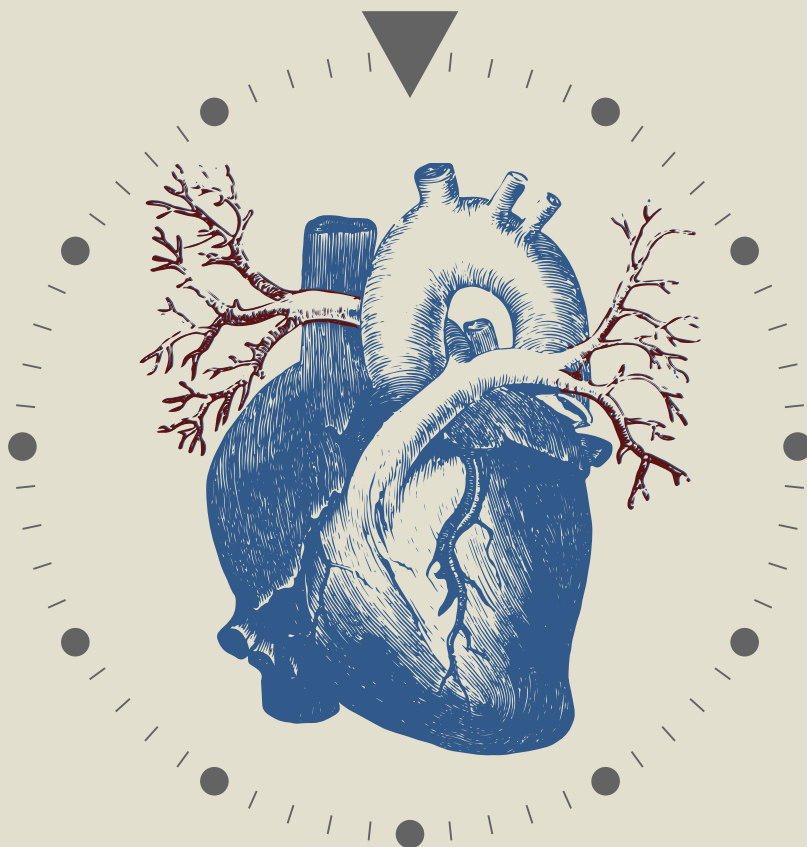
Objetivo general

Analizar la influencia del ritmo circadiano y de la situación de pandemia sufrida a causa de COVID-19 en la aparición y evolución del infarto agudo de miocardio en una muestra de pacientes de dos hospitales de la Comunitat Valenciana.

Objetivos específicos

- Describir el inicio de los síntomas de la enfermedad isquémica del corazón en relación con el intervalo horario, el día de la semana, la temporada anual de presentación de los síntomas y las características del paciente.
- Determinar si existe relación entre la severidad del infarto agudo de miocardio y el ritmo circadiano.
- Comprobar si el ritmo circadiano determina el tipo y localización del IAM y la duración de la estancia hospitalaria del paciente.
- Determinar si existe relación entre la duración de la estancia hospitalaria del paciente y el ritmo circadiano.
- Detectar si la pandemia de COVID-19 ha tenido algún impacto en la diferencia de severidad observada en los pacientes en los años de pre y pandemia.
- Comparar las características clínicas, evolución y resultados de los pacientes con cardiopatía isquémica ingresados en la UCI del Hospital de La Ribera y del Hospital de Manises, con el fin de identificar posibles diferencias asociadas al centro hospitalario.
- Analizar si las características individuales del paciente, como los factores de riesgo, afectan a la morbilidad de los pacientes con IAM.





3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

DISEÑO Y ENTORNO

Este estudio se desarrolló en dos fases diferenciadas:

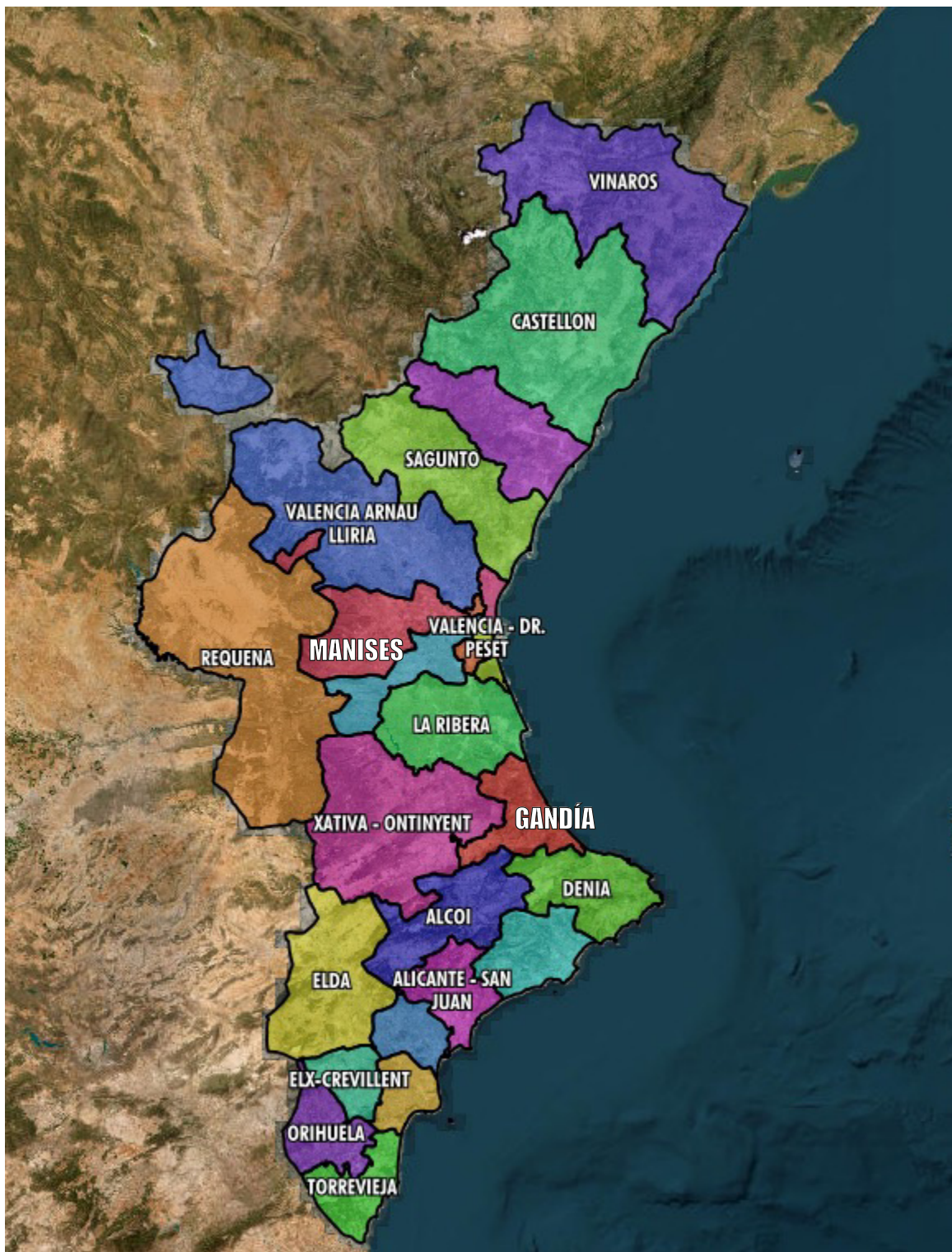
La primera consistió en un estudio transversal retrospectivo que incluyó a pacientes diagnosticados con cardiopatía isquémica, que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Alzira (HA), año 2015.

El HA, se encuentra en la localidad de Alzira, España, y brinda atención sanitaria a una población de 257.593 habitantes. (*Memoria 2015 - Portal estadístico - GVAsanitat, 2015*)

En la segunda fase de la investigación, se realizó otro estudio transversal retrospectivo que incluyó a pacientes diagnosticados con cardiopatía isquémica, que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Manises (HM).

El (HM) es un centro sanitario público que atiende las necesidades asistenciales de más de 216.000 personas de la provincia de Valencia (Valencia -Oeste). (*Memoria 2019 - Portal estadístico - GVAsanitat, 2019*)

Esta segunda fase abarcó un período de dos años consecutivos, 2019 y 2020, con la particularidad de que durante ese periodo se vivió la pandemia de COVID-19. Los/as pacientes fueron clasificados en dos grupos según el año de ingreso: el año 2019 se denominó «pre-COVID-19» y el 2020 como «durante/post-COVID-19», lo que permitió realizar una comparación entre ambos años.

Ilustración 1: Visor cartográfico de la Comunidad Valenciana.

Fuente: (Visor cartogràfic de la Generalitat, 2024.)

Criterios de inclusión

En la primera fase del estudio se incluyeron pacientes pertenecientes al Departamento de Salud de Alzira, ingresados en la UCI con diagnóstico de cardiopatía isquémica según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9): (410-414/410-infarto agudo de miocardio; 411-otras formas agudas y subagudas de cardiopatía isquémica; 412-infarto de miocardio; 413-angina de pecho; y 414-otras formas de cardiopatía isquémica crónica) según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Posteriormente y para poder definir la localización del infarto, se seleccionaron únicamente los pacientes con diagnóstico codificados como infarto agudo de miocardio. (Figura 8)

En la segunda fase del estudio los pacientes incluidos pertenecían al Departamento de Salud de Manises ingresados en la UCI con diagnóstico de cardiopatía isquémica según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) categorías I20-I25. (Figura 8)

Todos los/as pacientes compartían el hecho de que el dolor torácico había comenzado horas antes de su ingreso, lo que permitió clasificarlos según el momento de aparición de los síntomas.

Los criterios de infarto de miocardio en pacientes con una presentación clínica de síndromes coronarios agudos se basaron en los establecidos por las Guías Europeas para el manejo en pacientes con o sin elevación persistente del segmento ST (Collet et al., 2021) y enfermedad coronaria estable (Task Force Members et al., 2013), basados en la integración de características de baja probabilidad y/o alta probabilidad derivadas de la presentación clínica (es decir, síntomas, constantes vitales), ECG de 12 derivaciones y troponina cardiaca (Collet et al., 2021).

Siguiendo estas directrices, los criterios para el infarto agudo de miocardio fueron: síntomas de isquemia, cambios significativos nuevos o presuntamente nuevos de la onda ST-T o bloqueo de rama izquierda del haz de His en el ECG de 12 derivaciones, desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG, pruebas de imagen de pérdida nueva o presuntamente nueva de miocardio viable o anomalía regional del movimiento de la pared y trombo intracoronario detectado en angiografía o autopsia (Araki et al., 2021). Los niveles de troponina cardiaca se utilizaron para el diagnóstico de la angina inestable, y las pruebas de imagen no invasivas y las pruebas bioquímicas laboratoriales para otras cardiopatías isquémicas (Collet et al., 2021).

Figura 8: Cronograma fases del estudio



Fuente: Elaboración propia.

Todos los procedimientos realizados y los datos generados se gestionaron de forma confidencial y se ajustaron a las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores y fue aprobado por los Comités de Ética de la Investigación del Hospital de Manises y del Hospital La Fe.

VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS

Para la recogida de datos, se diseñó una matriz de recogida específica para cada fase del estudio, que incluía todas las variables previamente definidas, y que fue validada por las directoras de tesis.

La investigadora principal fue la encargada de realizar la recogida de datos de manera individual. Para ello, se elaboró previamente una plantilla en Microsoft Excel que contenía el listado de los números de historia clínica seleccionados y todas las variables contempladas en el estudio. El acceso a las historias clínicas electrónicas se realizó de forma presencial en los sistemas informáticos de cada hospital, revisando una por una todas las historias clínicas incluidas. Los datos fueron registrados manualmente en la matriz diseñada, garantizando así la homogeneidad en el criterio de recogida y la integridad de la información obtenida. A continuación, se describen en detalle las variables incluidas en cada fase del estudio (Tabla 6)

Variables relacionadas con el IAM

Se obtuvieron tres variables relacionadas con el IAM: severidad, localización y duración de la estancia hospitalaria.

Severidad del IAM

La severidad del IAM se agrupó según la clasificación de la escala Killip en:

- **Killip clase I:** pacientes sin ningún signo clínico de IC.
- **Killip clase II:** crepitantes o estertores pulmonares, presión venosa yugular elevada y S3 galope.
- **Killip clase III:** pacientes con edema pulmonar agudo evidente.
- **Killip clase IV:** shock cardiogénico o hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) y características de bajo gasto cardíaco (oliguria, cianosis o deterioro del estado mental).

Debido al bajo tamaño muestral en las clases III y IV se decidió agrupar la variable de severidad en dos categorías: Severidad leve (Killip I y II) y severidad grave (killip III y IV).

Localización del IAM

Respecto a la **localización del infarto agudo de miocardio (IAM)**, para el estudio efectuado en el HA, se clasificó en cuatro categorías: inferior, anterior, subendocárdico e infarto agudo de miocardio no especificado. Para el estudio realizado en HM, se clasificó en cuatro categorías: inferior, anterior, inferolateral y anterolateral. Para comparar ambos estudios se agruparon en tres categorías: inferior, anterior y subendocárdico

Duración de la estancia hospitalaria

La **duración de la estancia hospitalaria** se calculó a partir de la fecha de entrada en la UCI y la fecha de alta hospitalaria, obteniendo el número total de días de ingreso en el correspondiente hospital.

Estas variables fueron obtenidas consultando la historia clínica informatizada del HA y el HM, a través de sus respectivos programas de registros (SIAS en el HA y HCIS y Labclinic en el HM). Previamente, se solicitaron los permisos de acceso pertinentes de acuerdo con la Ley de Protección de Datos.”

Los datos se recogieron de forma periódica y fueron introducidos en una base de datos Excel personalizada que se diseñó específicamente para este estudio.

Variables del ritmo circadiano

Se construyeron diferentes variables relacionadas con el ritmo circadiano a partir de la fecha y la hora de inicio de los síntomas: hora del día, estación del año y día de la semana.

La variable hora del día se recodificó en tres categorías: mañana (6-12 h), tarde (12-21 h) y noche (21-6 h), la estación del año se categorizó según: «Primavera (19-03-año/21-06-año)», “Verano (21-06-año/22-09-año)”, “Otoño (22-09-año/21-12-año)” y “Invierno (21-12-12-año/ 18-03-año)” y la variable día de la semana se codificó como día laborable (lunes, martes, miércoles, jueves o viernes) o como día de fin de semana (sábado y domingo).

Covariables

Variables sociodemográficas y de estilos de vida

Se obtuvieron las variables sociodemográficas: edad en años y sexo (hombre/mujer) y estilos de vida: el hábito tabáquico evaluado como: fumador/exfumador/no fumador para el HA y fumador/no fumador para el HM. Con el fin de comparar esta última variable entre los dos hospitales se consideró la variable en dos categorías: fumador/no fumador.

Variables clínicas

Se recogieron variables sobre comorbilidades previas conocidas en el momento del ingreso: hipertensión (si/no), diabetes mellitus(si/no), dislipidemia(si/no), antecedentes de cardiopatía isquémica (si/no) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica(si/no).

En el caso del HM también se obtuvo el **porcentaje de FEVI**, los **niveles de CK (UI/l)** y las **troponinas cardíacas ng/l** a partir de la historia clínica del paciente.

Tabla 6: Variables recogidas en cada fase del estudio.

	FASE 1 Hospital de Alzira (N=244)	FASE 2 Hospital Manises (N=282)
Sociodemográficas y estilos de vida		
Sexo	x	x
Edad	x	x
Hábito tabáquico	x	x
Variables clínicas		
Historia familiar de enfermedad cardiovascular (angina o IAM)	x	x
Enfermedad cardíaca isquémica previa	x	x
Hipertensión	x	x
Dislipemia	x	x
Diabetes Mellitus	x	x
Troponinas		x
FEVI		x
CK-MB		x
Variables ritmo circadiano		
Hora del día	x	x
Día de la semana	x	x
Estación del año	x	x
Variables relacionadas con el IAM		
Severidad de la enfermedad isquémica cardíaca (Killip)	x	x
Localización del infarto agudo de miocardio (CIE-9)	x (CIE 9)	x (CIE 10)
Duración de la estancia hospitalaria (días)	x	x

Fuente: Elaboración propia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo para analizar las variables de ritmo circadiano, control y cardiopatía isquémica. Las variables continuas fueron representadas mediante estadísticas descriptivas, utilizando los valores medios y desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas fueron presentadas en términos de recuentos, expresados en frecuencia y porcentaje.

Para comparar las variables sobre IAM, ritmo circadiano y covariables entre las dos fases se utilizó Chi cuadrado excepto para la comparación de la variable edad que se utilizó el test T-student.

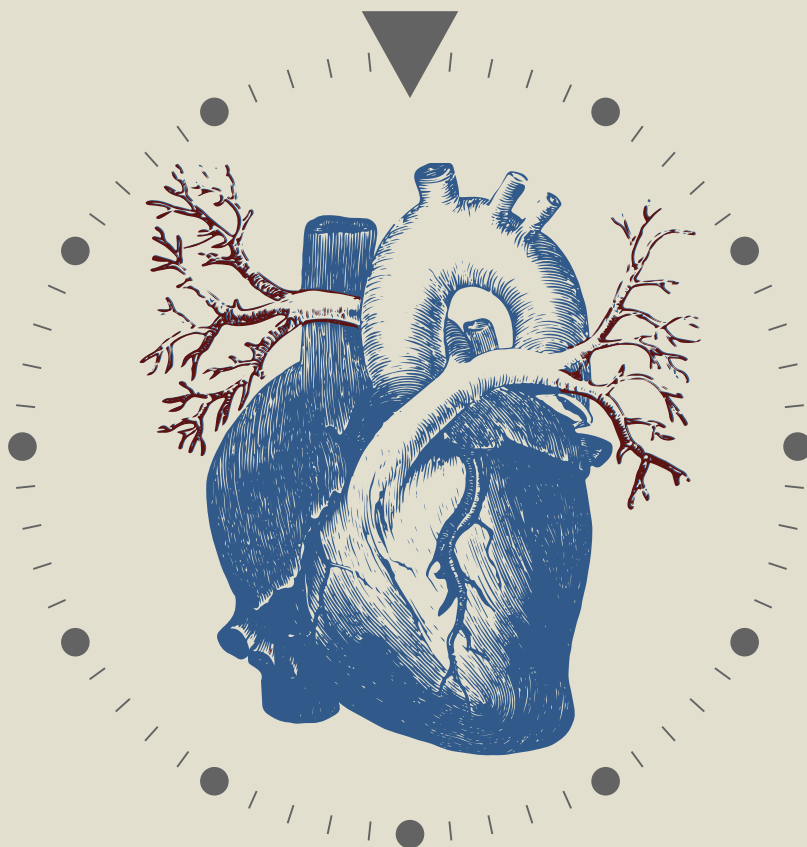
La relación entre las variables del ritmo circadiano y la gravedad de la cardiopatía isquémica fue evaluada utilizando regresión logística ordinal. Para la localización del infarto agudo de miocardio (IAM), se aplicó regresión multinomial, mientras que la duración de la estancia hospitalaria se analizó a través de regresión lineal. En cuanto a la selección de factores para los modelos multivariantes, el proceso siguió un enfoque secuencial: primero, se seleccionaron los factores del modelo bivalente que se encontraban significativamente asociados con las variables de resultado de la cardiopatía isquémica ($p < 0,1$ en la prueba de razón de verosimilitudes). Posteriormente, en el análisis múltiple, las covariables se mantuvieron en el modelo final si estaban relacionadas con la variable resultado de IAM, según las pruebas de razón de verosimilitud (LR), con un valor de $p < 0,05$). La edad, el sexo y las variables de ritmo circadiano se incluyeron en todos los modelos independientemente de su significación estadística.

Las asociaciones entre la gravedad de la cardiopatía isquémica y la localización del IAM se expresaron en términos de odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), mientras que la duración de la estancia hospitalaria se presentó como un porcentaje de cambio respecto a los valores iniciales.

Para investigar posibles efectos de modificación relacionados con las covariables, ampliamos los modelos principales incorporando un término de interacción entre las covariables de control que mostraron una asociación significativa en los modelos anteriormente descritos y las variables de ritmo circadiano. A continuación, realizamos una comparación entre los modelos principales, con y sin el término de interacción, mediante la aplicación de la prueba de Wald. En los casos en los que se detectó una interacción significativa, se presentaron los resultados para los modelos estratificados.

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software R, versión R-4.0.5 (Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria), que permitió una evaluación precisa de las interacciones y relaciones entre las variables consideradas en el estudio.”





4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos en el estudio. En primer lugar, se expondrá el análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de la población incluida en las distintas fases del estudio. Posteriormente, se presentarán los hallazgos relacionados con los factores asociados al infarto agudo de miocardio, incluyendo su severidad, la duración de la estancia hospitalaria y la localización del evento, siguiendo la estructura metodológica establecida en dos fases. En la primera fase, se detallarán los resultados obtenidos en la que los pacientes fueron reclutados en el HA, mientras que en la segunda fase se analizarán los datos correspondientes a los pacientes del HM. En este último caso, se destacará la distinción entre los dos periodos de reclutamiento: el año 2019, previo a la pandemia de COVID-19, y el año 2020, en el contexto de la crisis sanitaria global. Se compararán los resultados obtenidos en ambos hospitales para estudiar si existen diferencias y también entre el mismo hospital pre y postpandemia.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Variables sociodemográficas y antecedentes

La población total del estudio estuvo conformada por 526 pacientes con diagnóstico de enfermedad isquémica del corazón y un tiempo de inicio de los síntomas conocido. De estos, 244 fueron reclutados en el HA y 282 en el HM. Relacionado con las características sociodemográficas y los antecedentes clínicos, se observaron diferencias significativas entre los/as pacientes atendidos en los distintos hospitales y fases (tabla 7). La proporción de hombres fue mayor en el HM (78.7%) que en el HA (70.9%) ($p=0.039$). Asimismo, se evidenció un aumento en la prevalencia de fumadores, pasando del 35.7% en el HA al 43.9% en el HM ($p=0.054$). En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial mostró un incremento significativo en el HM (68.1% vs. 50.0%, $p<0.001$). Del mismo modo se registró una mayor prevalencia de diabetes en el HM (33.3% vs. 27.9%), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.177$). La media de edad de los/as pacientes atendidos/as fue inferior en el HM (62 años) respecto al HA (65 años) ($p=0.004$). No se hallaron diferencias significativas en la historia familiar de infarto agudo de miocardio, antecedentes de IAM previo ni en la prevalencia de dislipemia.

Tabla 7: Perfil sociodemográfico y cardiovascular en IAM: Alzira vs. Manises

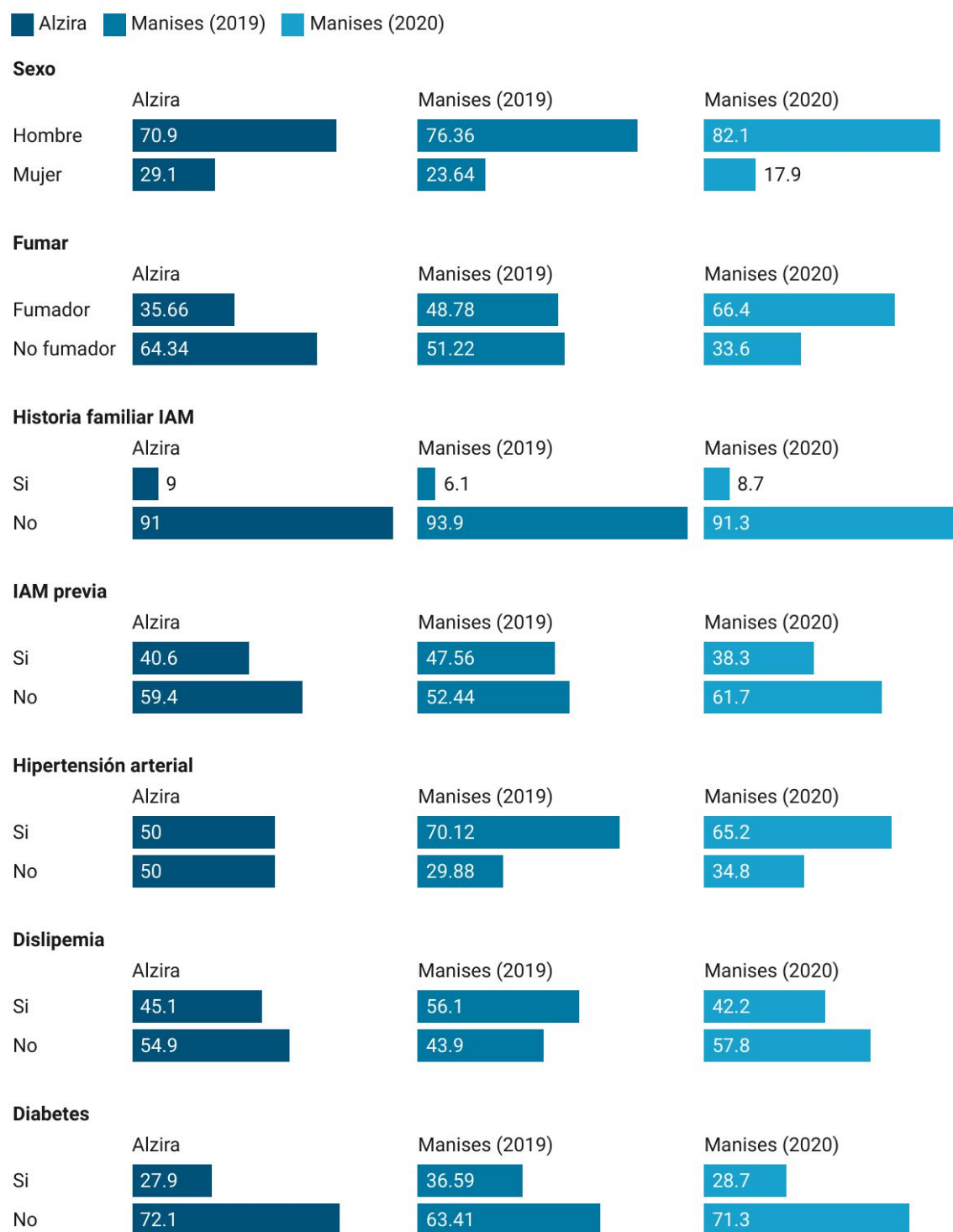
		Alzira (2015)		Manises (2019-2020)		p-valor
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	173	70.9%	222	78.7%	0.039
	Mujer	71	29.1%	60	21.3%	
Fumador	No fumador	157	64.3%	157	56.1%	0.054
	Fumador	87	35.7%	123	43.9%	
Historia familiar IAM	No	222	91.0%	259	92.8%	0.438
	Si	22	9.0%	20	7.2%	
IAM previa	No	145	59.4%	157	56.3%	0.466
	Si	99	40.6%	122	43.7%	
Hipertensión arterial	No	122	50.0%	89	31.9%	<0.001
	Si	122	50.0%	190	68.1%	
Dislipemia	No	134	54.9%	139	49.6%	0.228
	Si	110	45.1%	141	50.4%	
Diabetes	No	176	72.1%	186	66.7%	0.177
	Si	68	27.9%	93	33.3%	
Edad (media, dt)		65	13	62	11	0.004

Fuente: Elaboración propia.

Debido a que los/as pacientes en el HM se atendieron en dos años distintos (2019 y 2020), se presenta a continuación los datos sociodemográficos señalando las diferencias entre ambos hospitales y además, en el HM, desagregados por años (figura 9).

En cuanto al sexo, el porcentaje de hombres fue mayor en el HM, incrementándose de 76.36% en 2019 a 82.1% en 2020, mientras que en el HA fue del 70.9%. Respecto al hábito tabáquico, los fumadores fueron más prevalentes en el HM (48.8% en 2019 y 66.4% en 2020) frente al 35.7% en el HA. La historia familiar de infarto agudo de miocardio fue baja en ambos hospitales, aunque ligeramente superior en el HA (9%) comparado con ambos años en el HM (6.1% en 2019 y 8.7% en 2020). Relacionado con los antecedentes clínicos, la prevalencia de IAM previo fue mayor en el HM durante 2019 (47.56%) pero disminuyó en 2020 (38.3%), siendo más baja que en el HA (40.6%). La hipertensión arterial mostró una alta prevalencia en el HM, aunque disminuye del 70.1% en 2019 al 65.2% en 2020, mientras que en el HA se mantuvo equilibrada (50%). La dislipemia fue más frecuente en el HM durante 2019 (56.1%), pero disminuyó a 42.2% en 2020, siendo ligeramente inferior a la de el HA (45.1%). Finalmente, la diabetes presentó una menor prevalencia en el HA (27.9%) respecto al HM, donde también disminuye entre los años estudiados (36.59% en 2019 a 28.7% en 2020).

Figura 9: Características sociodemográficas y antecedentes.

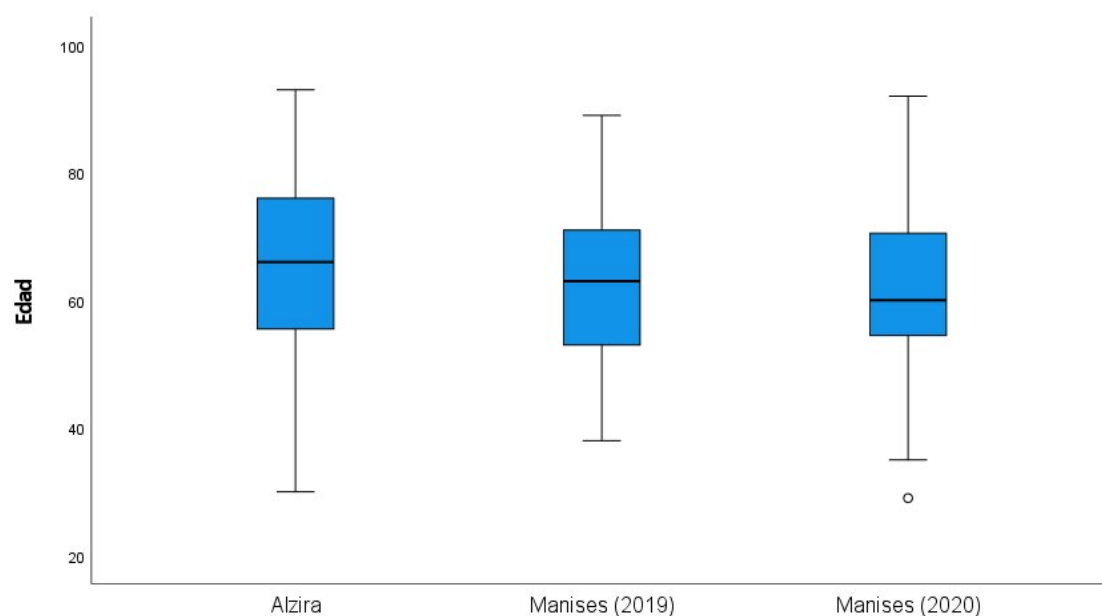


Created with Datawrapper

Fuente: Elaboración propia.

Como se observa en la figura 10, las edades estuvieron distribuidas de manera similar entre el HA y el HM (2019), mientras que en el HM (2020) hubo una ligera reducción en la media, así como en la variabilidad de las edades.

Figura 10: Edad media de los pacientes con IAM según hospital y periodo



Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se realiza un análisis comparativo de las características sociodemográficas y clínicas de los/as pacientes atendidos únicamente en el HM entre los años 2019 y 2020 (Tabla 8).

La edad media tuvo un ligero descenso entre los dos años analizados (62,74 años $\pm$ 11,5 en 2019 frente a 61,45 años $\pm$ 11,3 en 2020), sin diferencias significativas ($p = 0,058$). Respecto a los factores de riesgo se observó un incremento significativo en la proporción de pacientes fumadores entre 2019 y 2020, pasando del 48,78% al 66,4% ($p = 0,005$). En el resto de factores de riesgo, HTA, dislipemia y diabetes se observó un descenso en la prevalencia del año 2019 al 2020. Los/as pacientes hipertensos representaron el grupo mayoritario en ambos años (70,12% en 2019 y 65,2% en 2020) aunque las diferencias entre ambos periodos no fueron significativas ($p = 0,434$), así como tampoco lo fueron en la diabetes ($p = 0,197$). Sin embargo, la disminución en la proporción de pacientes con dislipemia entre los dos años sí fue significativa.

Tabla 8: Características sociodemográficas y clínicas de los/as pacientes del HM.

Variables		Hospital de Manises				
		2019		2020		p
		N	%	N	%	
Sexo	Mujer	39	23,64%	21	17,9%	0,302
	Hombre	126	76,36%	96	82,1%	
Fumar	No fumador	84	51,22%	39	33,6%	0,005
	Fumador	80	48,78%	77	66,4%	
Historia familiar IAM	No	154	93,90%	105	91,3%	0,482
	Sí	10	6,10%	10	8,7%	
IAM previa	No	86	52,44%	71	61,7%	0,142
	Sí	78	47,56%	44	38,3%	
Hipertensión	No	49	29,88%	40	34,8%	0,434
	Sí	115	70,12%	75	65,2%	
Dislipemia	No	72	43,90%	67	57,8%	0,029
	Sí	92	56,10%	49	42,2%	
Diabetes	No	104	63,41%	82	71,3%	0,197
	Sí	60	36,59%	33	28,7%	
Edad (media, dt)		62,74	11,5	61,45	11,3	0,058

Fuente: Elaboración propia.

Variables ritmo circadiano

Respecto a las variables relacionadas con el ritmo circadiano (tabla 9), ambos hospitales revelaron diferencias significativas en la distribución de casos según la hora del día ($p = 0.007$). En el HM, se observó un incremento en la proporción de eventos ocurridos por la mañana (45.7%) en comparación con el HA (38.1%). En contraste, los eventos ocurridos en horario nocturno presentaron una reducción notable en el HM (19.6%) frente al HA (31.6%).

En cuanto a la distribución por día de la semana, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.147$). Sin embargo, destaca que en el HA los martes (18.9%) y los lunes (17.2%) mostraron una mayor frecuencia relativa de eventos, mientras que en el HM, el jueves (17.7%) y el domingo (16.3%) fueron los días con mayor número de eventos.

Con relación a la estacionalidad, los eventos fueron más frecuentes en invierno en ambos hospitales, con un ligero incremento en el HM (29.4%) en comparación con el HA (26.2%). No obstante, la diferencia no fue significativa ($p = 0.058$). La primavera también presentó una tendencia similar

en ambas poblaciones, mientras que en el HM se observó una disminución en la proporción de casos en otoño (16.7% vs. 25.8% en el HA).

Tabla 9. Análisis cronobiológico de la incidencia de IAM en dos cohortes hospitalarias.

		Alzira (2015)		Manises (2019-2020)		p valor
		N	%	N	%	
Día	Domingo	26	10.7%	46	16.3%	0.147
	Lunes	42	17.2%	32	11.3%	
	Martes	46	18.9%	44	15.6%	
	Miércoles	44	18.0%	42	14.9%	
	Jueves	34	13.9%	50	17.7%	
	Viernes	26	10.7%	35	12.4%	
	Sábado	26	10.7%	33	11.7%	
Estación del año	Invierno	64	26.2%	83	29.4%	0.058
	Primavera	58	23.8%	84	29.8%	
	Verano	59	24.2%	68	24.1%	
	Otoño	63	25.8%	47	16.7%	
Hora del día	Mañana	93	38.1%	128	45.7%	0.007
	Tarde	74	30.3%	97	34.6%	
	Noche	77	31.6%	55	19.6%	

Fuente: Elaboración propia.

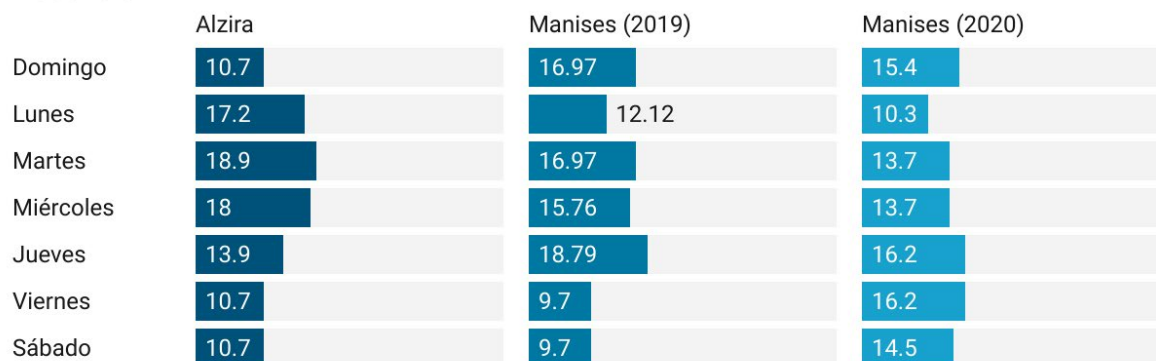
El análisis de la figura 11 revela diferencias en los patrones circadianos entre el HA y el HM durante 2019 y 2020. En el HA, la distribución semanal de casos tiene una mayor incidencia de lunes a jueves. En el HM, 2019 mostró una tendencia similar al HA, con incidencia mayor de domingo a jueves, mientras que en 2020 la distribución fue más homogénea, con una incidencia similar cualquier día de la semana. En el HA, la distribución estacional fue equilibrada, con mayor incidencia en invierno (26.2). El HM (2019) mostró mayores variaciones, con un máximo en primavera (35.15) e invierno (32,7) y un mínimo en otoño (11.52), mientras que en 2020 la distribución se homogeneizó, con una reducción general y un aumento en los meses estivales (29,1).

Respecto a la variación horaria, los dos hospitales mostraron los valores más elevados por la mañana. En el HM, en 2019 se manifestó mayor contraste, con un pico matutino (43.9) y una disminución de casos nocturna (17.68), tendencia que se intensificó en 2020 con un aumento en la mañana (48.3) y una reducción nocturna (22.4), sugiriendo un ajuste en los patrones temporales.

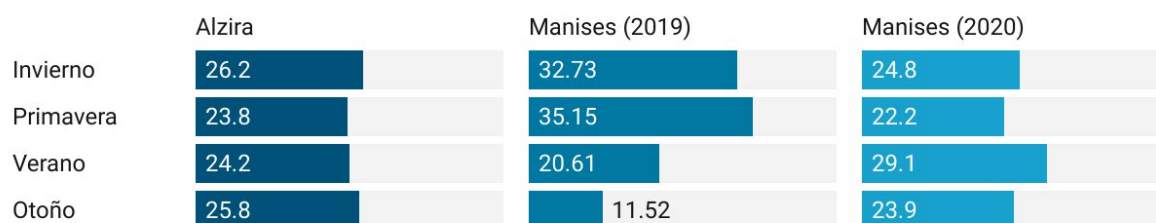
Figura 11: Distribución temporal del IAM por centro hospitalario.

Ritmo circadiano

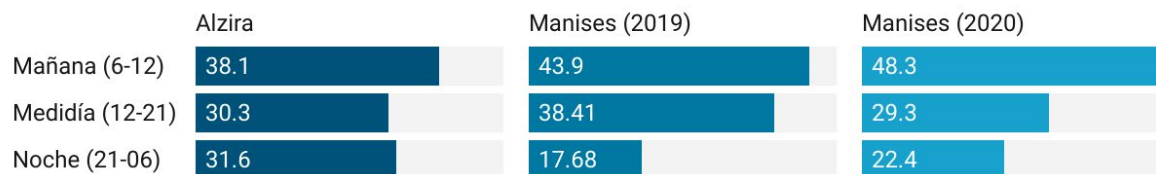
Día semana



Estación del año



Hora del día



Created with Datawrapper

Fuente: Elaboración propia.

Al comparar las variables relacionadas con el ritmo circadiano en los dos años analizados en el HM, se observaron los siguientes resultados (tabla 10).

Respecto al día de la semana de inicio de los síntomas, no se encontraron diferencias significativas ($p=0,548$). El jueves fue el día de la semana con mayor número de casos en ambos años.

Se observaron diferencias significativas ($p = 0,003$) en la distribución de los IAM según la estación del año entre 2019 y 2020. En 2019, la primavera (35.15%) y el invierno (32.73%) fueron las estaciones con mayor proporción de IAM, mientras que, en 2020, el verano (29.1%) experimentó un aumento en comparación con el invierno (24.8%) y la primavera (22.2%).

La distribución de los IAM según la hora del día mostró patrones similares entre los años 2019 y 2020, por lo que no se encontraron diferencias significativas ($p=0,261$)

En ambos años, el período de la mañana (6:00 - 12:00) representó el porcentaje más alto de eventos de IAM, seguido por el período de la tarde (12:00 - 21:00). En 2020, el porcentaje de IAM en el período de la mañana mostró un ligero incremento en comparación con 2019.

Tabla 10: IAM en Manises antes y durante la COVID-19: análisis por día, estación y hora.

Variables		Hospital de Manises				p
		2019		2020		
		N	%	N	%	
Día de la semana	Domingo	28	16,97%	18	15,4%	0,548
	Lunes	20	12,12%	12	10,3%	
	Martes	28	16,97%	16	13,7%	
	Miércoles	26	15,76%	16	13,7%	
	Jueves	31	18,79%	19	16,2%	
	Viernes	16	9,70%	19	16,2%	
	Sábado	16	9,70%	17	14,5%	
Estación del año	Invierno	54	32,73%	29	24,8%	0,003
	Primavera	58	35,15%	26	22,2%	
	Verano	34	20,61%	34	29,1%	
	Otoño	19	11,52%	28	23,9%	
Hora del día	Mañana (6-12)	72	43,90%	56	48,3%	0,261
	Mediodía (12-21)	63	38,41%	34	29,3%	
	Noche (21-06)	29	17,68%	26	22,4%	

Fuente: Elaboración propia.

Variables relacionadas con el IAM: severidad, localización y duración de la estancia hospitalaria

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en la severidad del infarto agudo de miocardio entre las cohortes de el HA (2015) y el HM (2019-2020) ($p < 0.001$) (Tabla 11). En el HM, la mayoría de los casos correspondieron a infartos no complicados (Clase I: 83.0%), mientras que en el HA este porcentaje fue considerablemente menor (31.1%). Por otro lado, los casos de insuficiencia cardíaca moderada (Clase II) fueron más frecuentes en el HA (50.0%) en comparación con el HM (8.3%). Asimismo, la insuficiencia cardíaca grave (Clase III) presentó una

reducción en el HM (3.8%) respecto al HA (16.4%). En cuanto al shock cardiogénico (Clase IV), se observó un incremento en el HM (4.9%) frente al HA (2.5%), aunque este tipo de presentación siguió siendo poco frecuente en ambas cohortes.

En cuanto al tipo de cardiopatía isquémica, en los dos hospitales, la localización del IAM mayoritaria fue el inferior, pero se observó un cambio en la distribución de los tipos de infarto. En el HA, el 38,3% de los casos correspondieron a infartos anteriores, mientras que en el HM esta cifra fue del 34,0%. La proporción de infartos inferiores fue superior en el HM (66,0%) en comparación con el HA (40,1%).

Finalmente, la duración de la estancia hospitalaria también mostró diferencias significativas ($p < 0.001$). Aunque en ambos hospitales la mediana de estancia fue de 5 días, existe una mayor variabilidad en la duración del ingreso en la cohorte más reciente (HM RIQ: 4-8 vs HA RIQ: 4-5).

Tabla 11: Análisis comparativo de severidad y evolución clínica del IAM por centro hospitalario

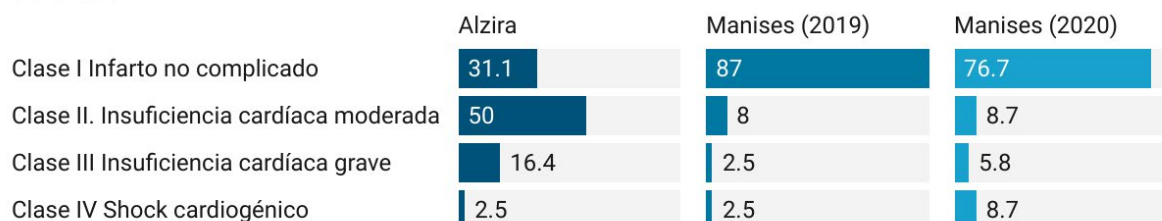
		Hospital Alzira (2015)		Hospital Manises (2019-2020)		p valor
		N	%	N	%	
Severidad del infarto	Clase I Infarto no complicado	76	31,1%	220	83,0%	<0.001
	Clase II. Insuficiencia cardíaca moderada	122	50,0%	22	8,3%	
	Clase III Insuficiencia cardíaca grave	40	16,4%	10	3,8%	
	Clase IV Shock cardiogénico	6	2,5%	13	4,9%	
Tipo de cardiopatía isquémica	Anterior	62	38,3%	89	34,0%	<0.001
	Inferior	65	40,1%	173	66,0%	
	Subendocárdico	22	13,6%	0	0,0%	
Duración estancia hospitalaria	(mediana, RIQ)	5	(4,5)	5	(4, 8)	<0.001

Al realizar una comparación de las variables relacionadas con el infarto agudo de miocardio en términos de severidad (recogida mediante la escala Killip) y localización entre el HA y el HM , considerando los años 2019 y 2020 se observaron algunas diferencias relevantes que se muestran en la figura 12.

Figura 12: Severidad (Killip) y localización del IAM: Alzira vs. Manises (2015–2020).

Variables relacionadas con el IAM

Severidad



Localización



Created with Datawrapper

Fuente: Elaboración propia.

Severidad del infarto

En el HA, los casos de IAM se distribuyeron principalmente en las categorías de Clase II (50%) y Clase I (31.1%), mientras que las Clases III (16.4%) y IV (2.5%) fueron menos frecuentes.

En el HM, se observó una proporción mayor de IAM no complicados (Clase I), representando el 87% en 2019 y el 76.7% en 2020 en contraste con el HA, donde esta clase fue menos prevalente.

Las Clases II, III y IV tuvieron una presencia mucho menor en el HM en ambos años con respecto al HA. Sin embargo, destacó un aumento en los casos de shock cardiogénico (Clase IV) en el HM en el año 2020 (8.7%) con respecto al 2019 (2.5%) y a manises (2.5%) entre 2019 (2.5%).

Tipo y localización del IAM

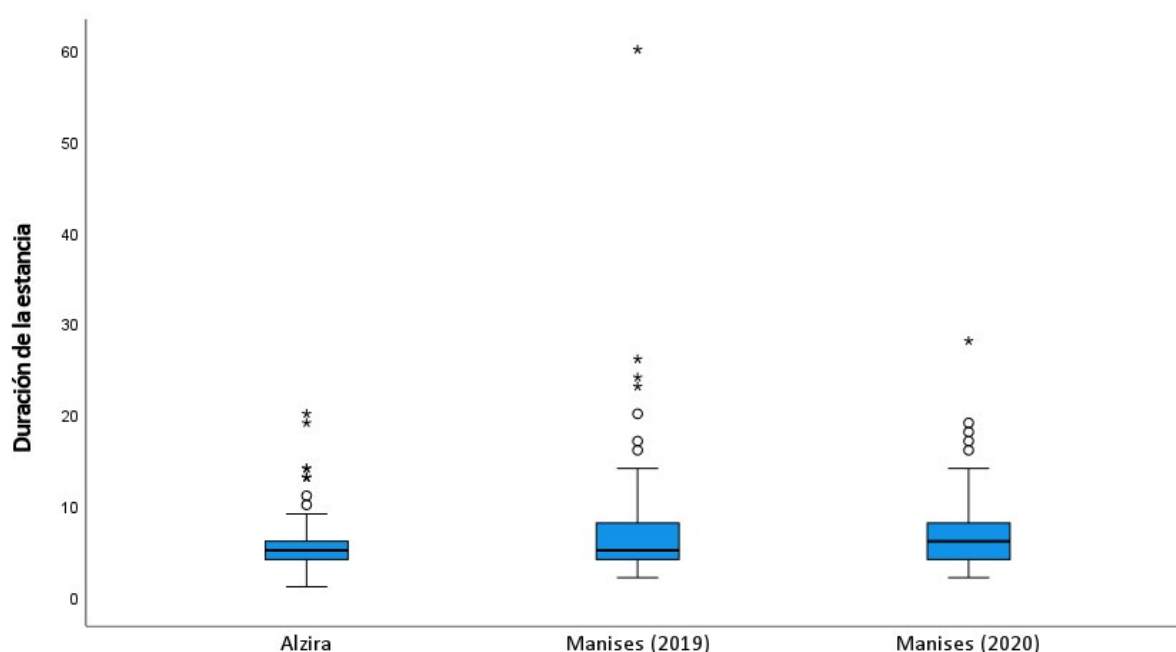
Respecto a la localización del infarto, en el HA la distribución entre infartos anteriores (41,6%) e inferiores (43,6%) fue relativamente equitativa, mientras que en el HM se evidenció un cambio importante. En 2019, el porcentaje de infartos anteriores disminuyó a 32,9% y los inferiores aumentaron a 67,1%, tendencia que se mantuvo en 2020 (35,6% y 64,4%, respectivamente).

Duración de la estancia hospitalaria

La distribución en la duración de la estancia hospitalaria (en días) entre el HA y el HM durante los años 2019 y 2020, se muestra en la figura 13.

Como se observa, la estancia hospitalaria fue más corta y menos variable en el HA en comparación con el HM en ambos años, donde se produjeron en algunos casos estancias de mayores de 10 días.

Figura 13: Duración de la estancia hospitalaria en pacientes con IAM por centro y periodo.



Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al comparar los años 2019 y 2020 en el HM. (Tabla 12)

El análisis de la severidad del infarto agudo de miocardio en el HM entre los años 2019 y 2020 mostró una reducción en la proporción de infartos no complicados (Clase I), pasando del 87.04% en 2019 al 76.7% en 2020. Paralelamente, los cambios en la distribución de la severidad del IAM mostraron una tendencia hacia una mayor gravedad en 2020. Se observó un aumento no significativo ($p=0.051$) en la proporción de casos más graves, como la insuficiencia cardíaca grave (Clase III), que pasó del 2.47% en 2019 al 5.8% en 2020, y el shock cardiogénico (Clase IV), que incrementó del 2.47% al 8.7%.

En cuanto a la localización del IAM, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos años ($p = 0.798$). El infarto anterior fue el más frecuente en ambas cohortes (44.3% en 2019 y 41.3% en 2020), seguido del infarto inferolateral, cuya proporción se mantuvo estable (22.7% en 2019 y 23.1% en 2020).

Por otro lado, la duración de la estancia hospitalaria mostró una reducción no significativa ($p = 0.353$) en 2020 (mediana de 6.8 días) en comparación con 2019 (mediana de 6.9 días).

Tabla 12: Comparación clínica del IAM en el Hospital de Manises: 2019 vs. 2020

Variables		Hospital de Manises				
		2019		2020		p
		N	%	N	%	
Severidad del infarto	Clase I	141	87,0%	79	76,7%	0,051
	Clase II	13	8,0%	9	8,7%	
	Clase III	4	2,5%	6	5,8%	
	Clase IV	4	2,5%	9	8,7%	
Tipo de cardiopatía isquémica	Anterior	70	44,3%	43	41,3%	0,798
	Inferior	29	18,3%	24	23,1%	
	Anterolateral	23	14,6%	13	12,5%	
	Inferolateral	36	22,8%	24	23,1%	
Duración estancia hospitalaria (mediana, RIQ)		6,9	5,8	6,81	4,0	0,353

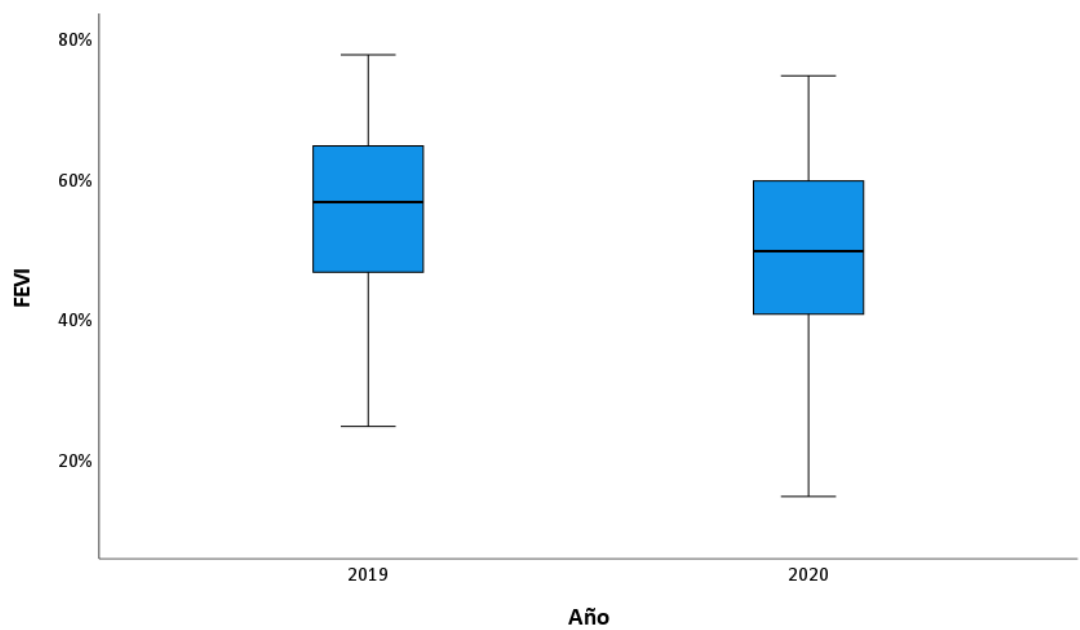
Fuente: Elaboración propia.

Para poder determinar la gravedad del IAM y su evolución clínica en esta segunda fase del estudio, se registraron, además de las variables anteriores, la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) así como los biomarcadores CK y Troponina.

Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)

Como se observa en la figura 14, mientras que en el año 2019 la mediana de la FEVI se mantuvo conservada > 50%, en el 2020 estuvo ligeramente reducida 40-49%. La dispersión de los datos fue similar en ambos años. Al analizar la diferencia en el promedio, se observó una FEVI significativamente mayor ($p = 0,001$) en 2019 (56,31%) en comparación con 2020 (49,86%).

Figura 14: Comparación de la FEVI en pacientes con IAM entre 2019 y 2020



Fuente: Elaboración propia.

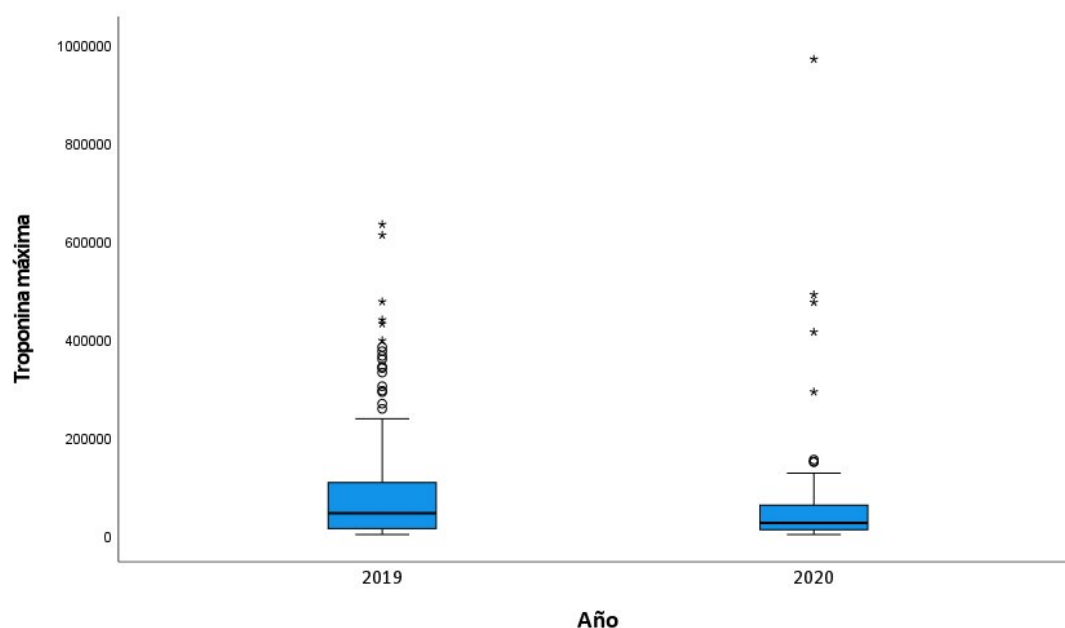
Niveles de biomarcadores

Los niveles medios de troponina máxima en 2019 fueron más altos (88.652,88) que en 2020 (60.908,03), sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p = 0,890$). En cuanto a la CK, los niveles medios en 2020 (1.483,71) fueron más altos que en 2019 (1.108) mostrando una tendencia ($p = 0,053$). (Tabla 13) Se observó una variabilidad elevada en ambas determinaciones. En relación con los valores de CK, se observa una mayor cantidad y magnitud de valores atípicos en 2020, lo que sugiere una mayor proporción de pacientes con elevaciones extremas de CK en comparación con el grupo de 2019. (Figura 15 y figura 16)

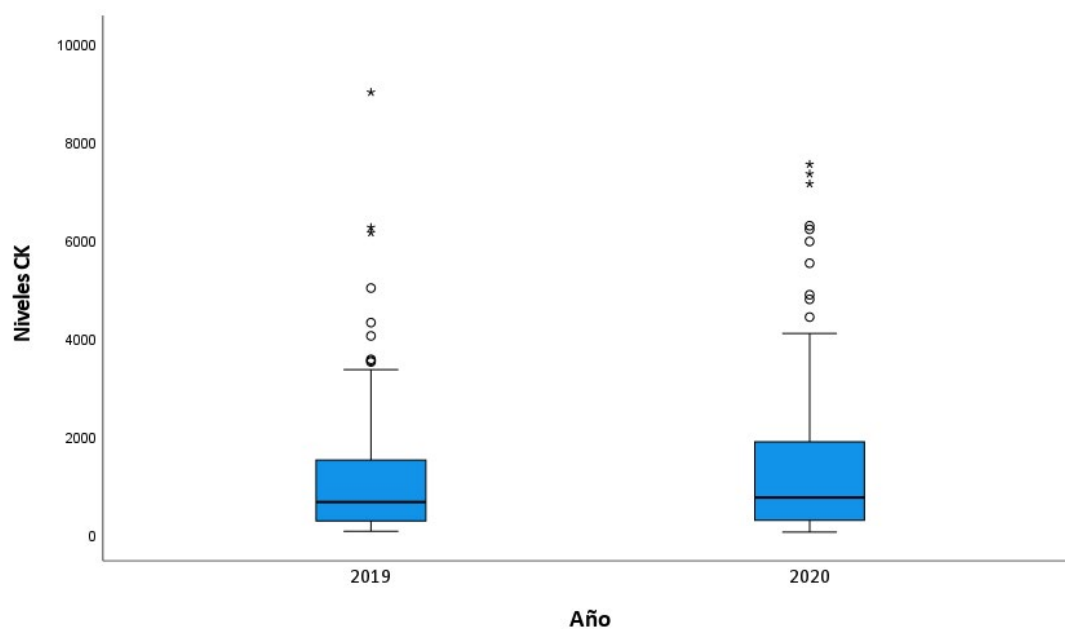
Tabla 13. Comparación de los niveles máximos de Troponina y CK en pacientes con IAM en 2019 y 2020

Variable	2019 - Media (DT)	2020 - Media (DT)	p	Unidad
Troponina (máxima)	88.652,88 (DT = 120.350,82)	60.908,03 (DT = 118.034,91)	0,890	ng/L
CK	1.108,00 (DT = 1.318,30)	1.483,71 (DT = 1.746,48)	0,053	U/L

Fuente: Elaboración propia

Figura 15: Valores máximos de troponina en pacientes con IAM (2019 vs. 2020)”

Fuente: Elaboración propia.

Figura 16: Comparación de los niveles de CK en pacientes con IAM (2019 vs. 2020)

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de asociación con las variables relacionadas con el IAM

Primera fase del estudio: Hospital de Alzira

Análisis de los factores asociados a la severidad del infarto de miocardio

En los análisis de los factores asociados a la severidad del infarto de miocardio los hombres presentaron un OR de 1.01 (IC 95%: 0.56—1.83) en comparación con las mujeres, no siendo estadísticamente significativo. Por otro lado, por cada año adicional de edad se incrementa el riesgo en un 3% (OR: 1.03, IC 95%: 1.01 - 1.06), siendo esta relación significativa. En cuanto al tabaco, los pacientes exfumadores (OR: 1.10; IC 95%: 0.53—2.29) no mostraron una asociación significativa con la severidad del infarto en comparación con los no fumadores. Por lo que concierne a los fumadores actuales presentaron un OR de 1.25 (IC 95%: 0.67—2.34), tampoco significativo, aunque podría apuntar hacia una mayor tendencia al infarto más grave. Por otro lado, los antecedentes de enfermedad isquémica se asociaron a un riesgo significativamente mayor de infartos graves (OR: 3.26; IC 95%: 1.90—5.58). La dislipidemia se asoció a un incremento del riesgo de infartos más severos con un 69% más de riesgo (OR: 1.69; IC 95%: 1.03—2.78), siendo esta variable estadísticamente significativa.

En relación a las variables de ritmo circadiano, el inicio del dolor por la tarde (OR: 0.88; IC 95%: 0.47—1.62) o por la noche (OR: 0.93; IC 95%: 0.51—1.68) no mostraron asociaciones significativas con la severidad del infarto respecto a la aparición por la mañana. Las estaciones primavera (OR: 0.76; IC 95%: 0.38—1.55), verano (OR: 0.75; IC 95%: 0.37—1.55) y otoño (OR: 0.90; IC 95%: 0.45—1.80) no mostraron relaciones significativas con la severidad del infarto en comparación con el invierno. Los infartos ocurridos durante los fines de semana mostraron un OR de 1.54 (IC 95%: 0.73—3.23) respecto a los días laborales, no siendo estadísticamente significativa esta relación (Tabla 14).

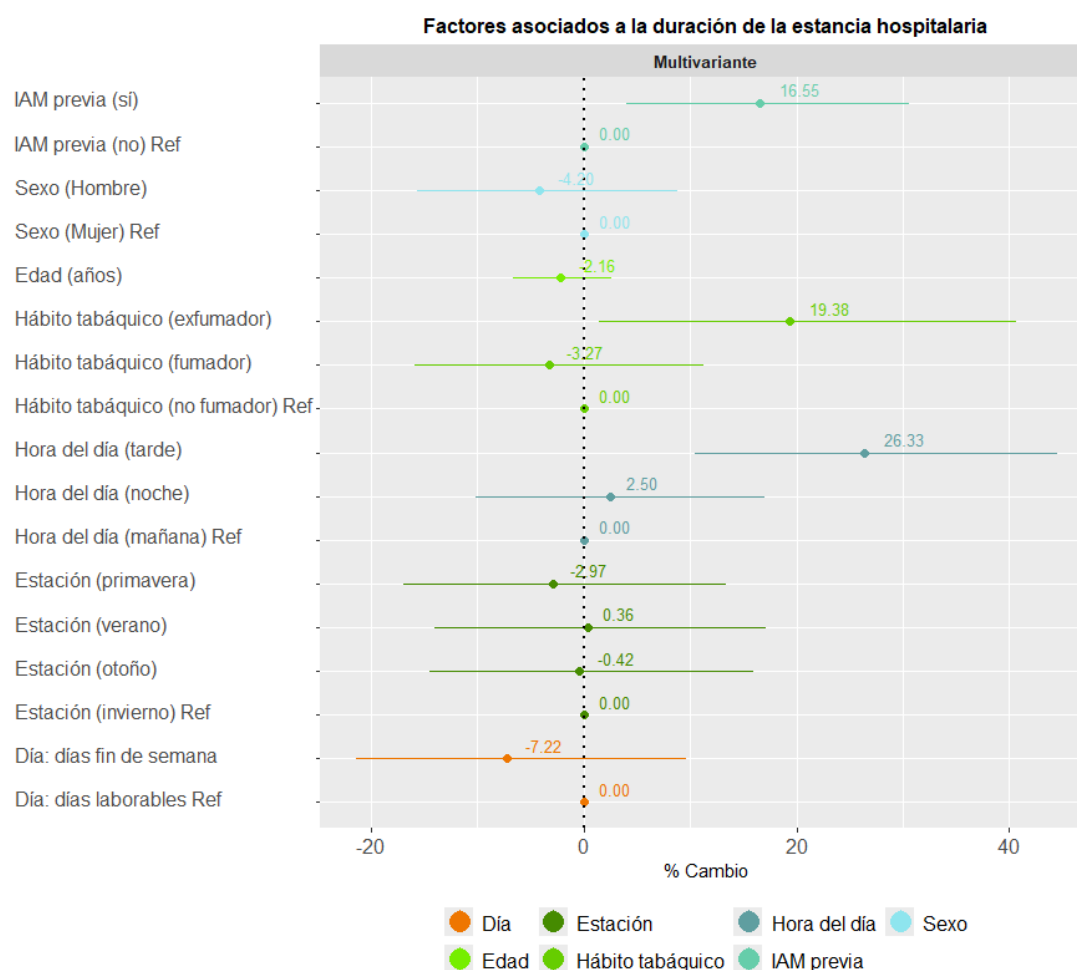
Table 14. Factores asociados con la severidad del infarto agudo de miocardio.

Variable	OR	Intervalo de confianza 95%	
Sexo (hombre) (ref. mujer)	1.01	0.56	1.83
Edad	1.03	1.01	1.06
Hábito tabáquico (exfumador) (ref. no fumador)	1.1	0.53	2.29
Hábito tabáquico (fumador)	1.25	0.67	2.34
IAM previa (sí) (ref. no)	3.26	1.9	5.58
Dislipemia (sí) (ref. no)	1.69	1.03	2.78
Hora del día (tarde) (ref. mañana)	0.88	0.47	1.62
Hora del día (noche)	0.93	0.51	1.68
Estación (primavera) (ref. invierno)	0.76	0.38	1.55
Estación (Verano)	0.75	0.37	1.55
Estación (Otoño)	0.9	0.45	1.80
Días laborables vs fin de semana (ref. días laborables)	1.54	0.73	3.23

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de los factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria

La duración de la estancia hospitalaria se asoció con la cardiopatía isquémica previa (% de cambio = 16,55; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,05-30,55), con ser ex fumador (% de cambio = 19,38; [1,36; 40,59]). Respecto a las variables del ritmo circadiano, la duración de la estancia hospitalaria se asoció significativamente con la hora del día, donde se encontró que el porcentaje de cambio era mayor en el inicio del dolor por la tarde (% de cambio = 26,33; [10,44; 44,52]) respecto a la mañana. Si el inicio del dolor fue por la noche también se observó un porcentaje de cambio mayor en la duración de la estancia respecto a por la mañana, aunque no fue significativo este efecto. La variable días laborables frente a fines de semana y la estación del año no mostraron una asociación significativa, aunque el % de cambio en fines de semana fue menor que en días laborables y el % de cambio en primavera fue menor que en invierno (Figura 17).

Figura 17: Factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria.

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de los factores asociados a la localización del infarto

Tras seleccionar a los pacientes con IAM localizado ($n = 149$), se observó que los factores asociados a la localización del IAM fueron la edad, ser fumador y la aparición del dolor por la noche. La edad ($OR = 1,3$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,00-1,06) y ser fumador ($OR = 2,82$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09-7,27) aumentaron la probabilidad de tener un IAM inferior en relación con la localización anterior. Mientras que, la aparición de dolor por la noche ($OR = 6,87$; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,67-28,15) se asoció con una localización subendocárdica del infarto más que con una localización anterior (tabla 15).

Table 15. Factores asociados a la localización del infarto.

	Anterior IAM		Inferior IAM			Subendocárdica IAM			
	%/ media	%/ media	OR	Intervalo confianza 95%		%/ Media	OR	Intervalo confianza 95%	
Sexo (hombre) (ref. mujer)	75.8	72.3	0.88	0.36	2.17	59.1	0.36	0.1	1.32
Edad	64.2	65.4	1.03	1	1.06	64.2	0.99	0.95	1.04
Hábito tabáquico (exfumador) (ref. no fumador)	16.1	13.8	0.89	0.27	3.01	22.7	1.41	0.28	7.21
Hábito tabáquico (fumador)	32.3	49.2	2.82	1.09	7.27	22.7	0.43	0.1	1.84
Hora del día (tarde) (ref. mañana)	30.6	33.8	1.38	0.57	3.38	22.7	1.78	0.39	8.03
Hora del día (noche)	21	29.2	1.68	0.64	4.41	59.1	6.87	1.67	28.15
Estación (primavera) (ref. invierno)	25.8	29.2	0.79	0.26	2.34	18.2	0.41	0.09	1.9
Estación (Verano)	25.8	18.5	0.6	0.19	1.91	13.6	0.35	0.07	1.8
Estación (Otoño)	30.6	26.2	0.63	0.21	1.85	22.7	0.35	0.08	1.47
Días laborables vs fin de semana (ref. días laborables)	8.1	18.5	3.27	0.94	11.34	18.2	2.98	0.55	16.11

Fuente: Elaboración propia.

Tras introducir el término de interacción entre las variables de ritmo circadiano y las co-variables en los análisis, no se encontraron interacciones significativas en ninguno de los modelos. Esto indica que el ritmo circadiano siguió el mismo patrón en todos los pacientes, independientemente de que fueran dislipidémicos, diabéticos, hipertensos o tuvieran otro factor de riesgo.

Segunda fase del estudio: Hospital de Manises

Como se ha comentado anteriormente, en el estudio llevado a cabo en el HM (segunda fase de este estudio), los análisis de los factores asociados a las variables de infarto agudo de miocardio, se realizaron en dos años consecutivos: 2019 (año prepandemia) y 2020 (durante la pandemia). Es por ello que los análisis se presentan diferenciando entre estos dos años.

Análisis de los factores asociados a la severidad del infarto de miocardio

Ser hombre estuvo asociado con un menor riesgo de severidad en IAM en 2019 (OR=0,417; IC95%: 1,003—1,113), aunque no estadísticamente significativo ($p=0,167$), mientras que en 2020 el OR aumentó (0,789; IC95%: 0,165-3,781), pero sin ser significativo ($p=0,767$). La edad mostró una asociación significativa con el evento en 2019 (OR=1,057, IC95%: 1,003-1,113), pero no en 2020 (1,036; IC95%: 0,965-1,113). El hábito tabáquico no fue un factor significativo en ninguno de los años. La variable CK (en logaritmo) mostró una asociación significativa en ambos años, con un OR de 0,934 en 2019 (IC95%: 0,890-0,981) y 0,881 en 2020 (IC95%: 0,824-0,942). La FEVI fue significativa solo en el año 2019 (OR: 1,473; IC95%: 1,016-2,136). Relacionado con las variables del ritmo circadiano, el inicio del dolor en diferentes momentos del día y la estación del año no presentaron asociaciones significativas con la severidad del infarto, salvo la primavera en 2020, que mostró una reducción significativa del riesgo (OR=0,100, IC95%: 0,011-0,874). Finalmente, la variable días laborables frente a fines de semana no parece influir en los resultados en ninguno de los años analizados. (Tabla 16).

Tabla: 16 Factores asociados a la evolución clínica del IAM: (2019 vs. 2020)

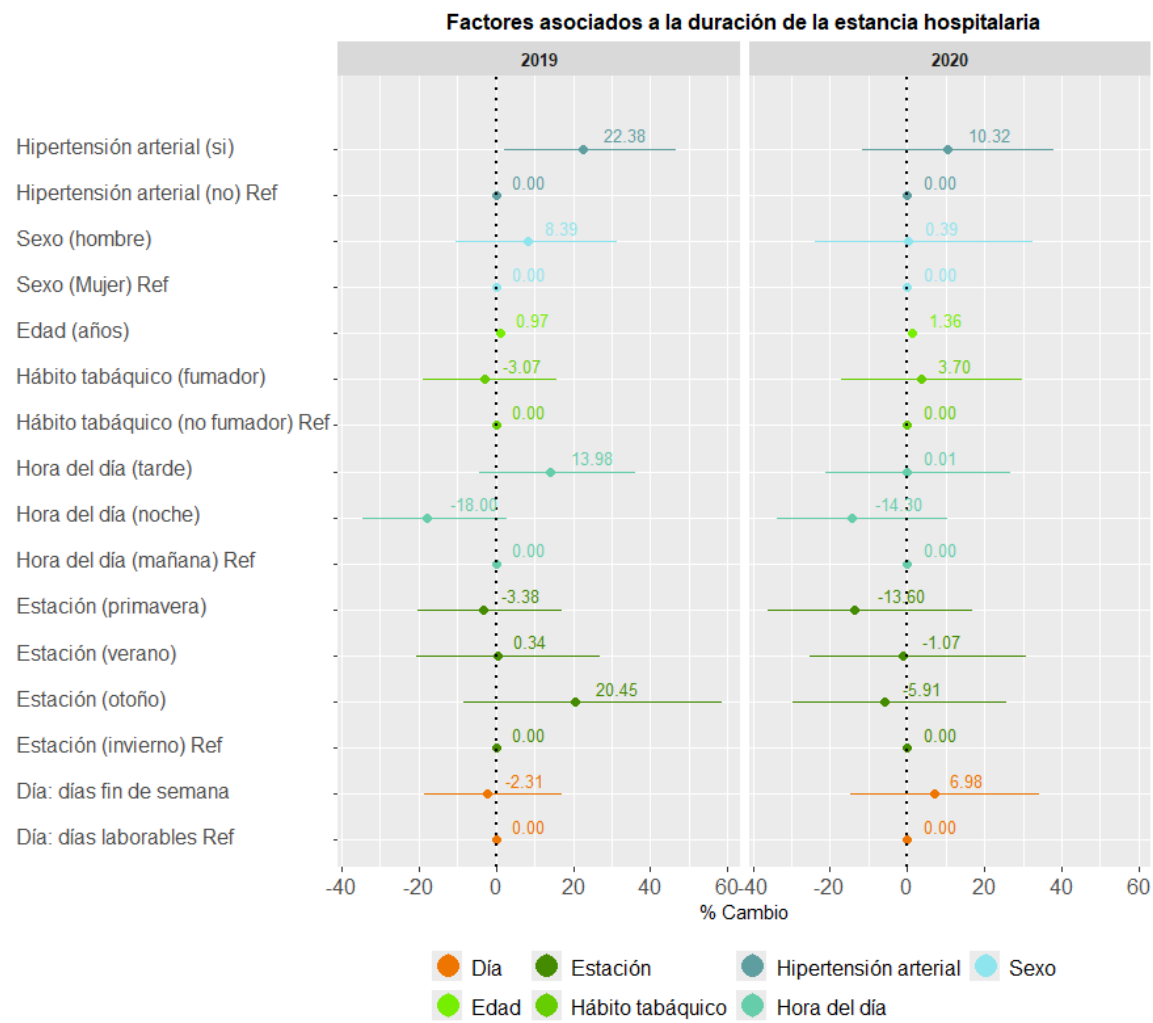
Variable	2019				2020			
	OR	CI95%		p valor	OR	CI95%		p valor
Sexo (Hombre)	0,417	0,121	1,442	0,167	0,789	0,165	3,781	0,767
Edad	1,057	1,003	1,113	0,037	1,036	0,965	1,113	0,331
Estado tabáquico (No fumador)	1,132	0,329	3,904	0,844	1,902	0,472	7,660	0,366
CK (log)	0,934	0,890	0,981	0,006	0,881	0,824	0,942	0,000
FEVI	1,473	1,016	2,136	0,041	1,070	0,745	1,537	0,715
Inicio del dolor (tarde) (ref mañana)	1,237	0,368	4,151	0,731	1,190	0,239	5,919	0,832
Inicio del dolor (noche)	0,534	0,093	3,055	0,481	2,205	0,526	9,251	0,280
Estación (primavera) (ref invierno)	0,561	0,138	2,290	0,421	0,100	0,011	0,874	0,037
Estación (verano)	1,718	0,371	7,950	0,489	0,699	0,137	3,564	0,666
Estación (otoño)	1,744	0,319	9,521	0,521	0,350	0,060	2,058	0,245
Días: fin de semana (ref días laborables)	0,776	0,227	2,652	0,686	0,896	0,178	4,513	0,894

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de los factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria

La hipertensión arterial se asoció con un aumento en la estancia en ambos años (% de cambio 22.38 en 2019 y 10.32 en 2020). Ser hombre parece incrementar ligeramente la estancia en 2019 (% de cambio 8.39), pero este efecto casi desaparece en 2020. La edad muestra una relación positiva con la duración de la hospitalización en ambos años, mientras que el hábito tabáquico tiene un efecto variable: en 2019 ser fumador reduce la estancia (-3.07%) respecto a los no fumadores, pero en 2020 la aumentó (3.70%), aunque esta asociación no es significativa en ninguno de los dos años. En relación con las variables del ritmo circadiano, si el inicio del dolor apareció por la noche, se redujo la duración de la estancia hospitalaria en ambos años (% cambio -18.00 en 2019 y % cambio -14.30 en 2020), respecto a si el inicio del dolor había sido por la mañana. Mientras que, si el inicio del dolor apareció por la tarde, se produjo un aumento la duración de la estancia hospitalaria para el año 2019 (% cambio 13.98), respecto a si el inicio del dolor había sido por la mañana. Las estaciones no mostraron una asociación significativa, aunque el porcentaje de cambio entre ambos años fue notablemente diferente. En 2019, se observó una variación en las estaciones de primavera y otoño, mientras que en 2020 esta diferencia no se presentó. Finalmente, los ingresos en fines de semana redujeron la estancia en 2019 (% cambio -2.31) pero la aumentan en 2020 (% cambio 6.98), sugiriendo cambios en la dinámica hospitalaria entre ambos años. (Figura 18).

Figura 18: Influencia anual de variables cronobiológicas y clínicas en la duración del ingreso hospitalario por IAM.



Fuente: Elaboración propia

Análisis de los factores asociados a la localización del infarto

Los modelos mostraron cambios en las asociaciones de los factores con la localización del infarto entre 2019 y 2020. En 2019, el sexo masculino mostró una asociación significativa con el infarto anterolateral (RR=6,80, IC95%: 1,46-31,75) respecto al inferior, mientras que en 2020 no se encontraron diferencias significativas entre las diferentes localizaciones de infarto. La edad no presentó asociaciones significativas en 2019, pero en 2020 mostró una relación positiva con el infarto inferolateral (RR=1,07, IC95%: 1,00-1,15), sugiriendo un mayor riesgo en pacientes mayores. El hábito tabáquico no mostró asociaciones significativas en ninguno de los dos años. En cuanto a las variables relacionadas con el ritmo circadiano, la hora del día presentó diferencias importantes al comparar ambos años: en 2019 no hubo asociaciones claras, pero en 2020 la aparición del infarto durante la noche se asoció fuertemente con el infarto anterior (RR=7,08, IC95%: 1,40-35,85), inferolateral (RR=12,29, IC95%: 1,86-81,10) y anterolateral (RR=8,23, IC95%: 1,40-48,48) respecto al inferior. En cuanto a la estacionalidad, el infarto anterolateral en primavera mostró una asociación muy elevada en 2020 (RR=20,29, IC95%: 2,47-166,87), mientras que en 2019 no hubo asociaciones significativas. Finalmente, los ingresos en fin de semana se asociaron con un mayor riesgo de infarto anterior en 2020 (RR=5,81, IC95%: 1,34-25,11), relación que no se observó en 2019. Estos cambios sugieren que las condiciones de aparición del infarto variaron entre ambos años, con un papel más relevante de la hora del día y la estacionalidad en 2020. (Tabla 17y tabla 18).

Tabla 17: Factores asociados con la localización del infarto, 2019

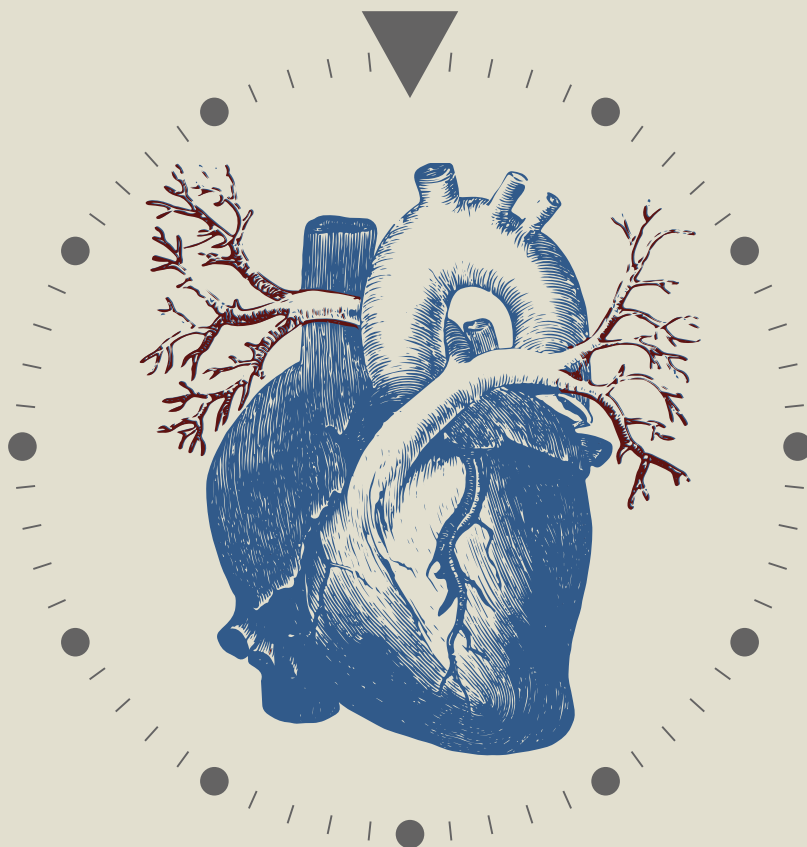
	Inferior		Anterior		
	% o media	% o media	RR	CI95%	
<i>Sexo (Hombre) (ref mujer)</i>	71,40	79,80	1,74	0,58	5,24
<i>Edad</i>	62,70	63,00	1,01	0,97	1,06
<i>Hábito tabáquico (No fumador) (ref fumador)</i>	47,10	44,80	0,98	0,36	2,63
<i>Hora del día (tarde) (ref mañana)</i>	41,40	41,40	1,14	0,41	3,15
<i>Hora del día (noche)</i>	15,70	24,10	2,29	0,66	8,00
<i>Estación(primavera) (ref invierno)</i>	35,70	37,90	0,98	0,34	2,81
<i>Estación (verano)</i>	21,40	13,80	0,48	0,12	2,03
<i>Estación (otoño)</i>	7,10	13,80	1,87	0,39	9,01
<i>Días laborables vs fin de semana (ref. días laborables)</i>	80,00	62,10	0,37	0,14	0,99

Tabla 18: Factores asociados con la localización del infarto, 2020

	Inferior		Anterior		
	% o media	% o media	RR	IC95%	
<i>Sexo (Hombre) (ref mujer)</i>	81,40	79,20	1,14	0,26	4,99
<i>Edad</i>	58,53	59,79	1,01	0,96	1,07
<i>Hábito tabáquico (No fumador) (ref fumador)</i>	65,10	70,80	1,26	0,36	4,46
<i>Hora del día (tarde) (ref mañana)</i>	30,20	20,80	0,90	0,24	3,41
<i>Hora del día (noche)</i>	7,00	33,30	7,08	1,40	35,85
<i>Estación(primavera) (ref invierno)</i>	16,30	29,20	3,47	0,64	18,73
<i>Estación (verano)</i>	32,60	16,70	0,52	0,11	2,53
<i>Estación (otoño)</i>	20,90	25,00	1,07	0,24	4,81
<i>Días laborables vs fin de semana (ref. días laborables)</i>	58,10	83,10	5,81	1,34	25,11

Inferolateral				Anterolateral			
% o mean	RR	CI95%		% o media	RR	CI95%	
65,20	0,94	0,32	2,80	94,40	6,80	1,46	31,75
61,91	0,99	0,95	1,04	60,64	0,99	0,96	1,03
60,90	1,87	0,64	5,48	41,70	0,98	0,39	2,44
21,70	0,33	0,10	1,09	44,40	1,02	0,41	2,56
17,40	0,73	0,18	2,91	16,70	1,18	0,34	4,08
26,10	0,85	0,23	3,15	36,10	1,04	0,38	2,84
30,40	1,42	0,36	5,58	19,40	0,93	0,27	3,20
17,40	2,81	0,54	14,64	11,10	1,67	0,34	8,05
65,20	0,46	0,16	1,36	75,00	0,72	0,26	1,97

Inferolateral				Anterolateral			
% o media	RR	IC95%		% o media	RR	IC95%	
84,60	2,79	0,38	20,42	83,30	0,90	0,17	4,77
66,38	1,07	1,00	1,15	61,54	1,02	0,97	1,07
69,20	1,15	0,25	5,33	62,50	0,55	0,15	2,00
23,10	1,34	0,24	7,39	46,20	3,33	0,92	12,15
45,80	12,29	1,86	81,10	25,00	8,23	1,40	48,48
15,40	1,16	0,11	11,90	37,50	20,29	2,47	166,87
30,80	0,79	0,12	5,17	37,50	3,99	0,63	25,23
30,80	1,23	0,18	8,49	16,70	2,64	0,35	19,69
76,90	1,81	0,34	9,71	79,20	4,70	1,12	19,74



5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha analizado la influencia del ritmo circadiano en la presentación y severidad del infarto agudo de miocardio, considerando además el impacto de la pandemia de COVID-19 en la variabilidad temporal de estos eventos. En este contexto, la presente investigación aporta nuevos datos sobre cómo factores individuales, condiciones ambientales y circunstancias extraordinarias, como una pandemia global, pueden modular estos patrones temporales en la cardiopatía isquémica.

A continuación, se discutirán en detalle los hallazgos de este estudio en relación con la literatura existente, se analizarán sus implicaciones clínicas y se abordarán las limitaciones metodológicas y las perspectivas para futuras investigaciones en este campo.

Nuestro primer objetivo fue explorar los patrones circadianos en la aparición del IAM en un contexto mediterráneo, estudiando para ello, muestra de pacientes ingresados por SCA en dos hospitales de la Comunitat Valenciana. Los resultados de este estudio muestran una clara influencia del intervalo horario, el día de la semana, la temporada anual de presentación de los síntomas y las características del paciente sobre el inicio de los síntomas. La comparación entre los dos hospitales del estudio, el HA y el HM permitió identificar diferencias relevantes en la distribución horaria de los eventos, aportando matices importantes al análisis del ritmo circadiano.

En este sentido, resulta de especial interés sintetizar las principales diferencias clínicas, temporales y contextuales observadas entre ambos centros, con el fin de enriquecer la interpretación global de los resultados.

Los hallazgos de este estudio confirman que el inicio de los síntomas del síndrome coronario agudo sigue un patrón circadiano característico, con una mayor incidencia de infartos de miocardio en las primeras horas de la mañana en los dos hospitales estudiados. Este fenómeno ha sido ampliamente documentado y se relaciona con el incremento matutino de la actividad simpática, el aumento de la presión arterial y la agregabilidad plaquetaria, lo que favorece la trombosis y la inestabilidad de las placas ateroscleróticas (Fioranelli et al., 2018; X. Huang et al., 2019). Además, durante esta fase del día, se produce un pico de liberación de cortisol y catecolaminas, lo que genera un estado de hipercoagulabilidad, incrementa la demanda de oxígeno del miocardio y reduce la reserva coronaria, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

Sin embargo, en el HA (2015), a pesar de ser la mañana el intervalo horario que mayor porcentaje de casos presentó (38,1%), hubo un porcentaje notable de casos ocurridos durante la noche (31,6), lo que podría estar relacionado con factores propios del perfil observado en esta cohorte, como una mayor edad media (65 años), una mayor proporción de mujeres (29.1%) y una menor prevalencia de hipertensión moderada o grave (50%) y de diabetes (27,9%), respecto al HM, resultados que concuerdan con estudios previos (López Messa, et al 2004). En el HM (2019-2020), los eventos se concentraron de forma más evidente en el periodo matutino (45.7%), sin embargo, se observó una reducción significativa de los eventos nocturnos (19.6%). Esta diferencia podría estar influida, en parte, por la menor media de edad registrada en el HM (62 años; $p = 0.004$), con diferencias también observadas entre los dos años analizados: 62,74 años en 2019 y 61,45 años en 2020. Este descenso progresivo en la edad media, aunque no significativo entre ambos años ($p = 0.058$), podría haber contribuido tanto a un perfil clínico menos severo como a una expresión más marcada del patrón circadiano clásico del infarto, especialmente en 2020, donde además se observaron cambios en el contexto sanitario debido a la pandemia.

Otro hallazgo relevante de este estudio es la influencia de los días de la semana en la presentación del SCA. Se identificó un mayor número de eventos entre los lunes y jueves en el HA, lo que podría estar relacionado con la activación del sistema nervioso simpático al inicio de la jornada laboral y la exposición a factores estresantes, tal como se ha descrito en estudios previos (Santos et al., 2023). Sin embargo, en el HM, en el año 2020 hay una distribución homogénea independiente del día de la semana, derivada probablemente del contexto de pandemia.

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que existe una variación en la distribución temporal de los eventos isquémicos, siendo la consistencia del patrón matutino clásico de activación simpática como desencadenante del evento isquémico, incluso durante la pandemia. Siendo la reducción significativa de eventos nocturnos en el HM frente al HA y la distribución uniforme de ingresos todos los días de la semana (HM 2020), uno de los hallazgos más relevantes del estudio. Factores contextuales, organizativos y del perfil clínico de los pacientes podrían

modular el ritmo circadiano clásico del infarto. Así pues, la relación entre el ritmo circadiano y los factores de riesgo individuales así como la presencia de ciertos factores intrínsecos (genéticos, étnicos, farmacológicos, comorbilidades, estilos de vida, cultura y/o sociales) (Kanth et al., 2013; Protopapas & Lambrinou, 2019; Skrllec et al., 2019) y extrínsecos (climatología, entorno construido) pueden modificar este ritmo circadiano característico del inicio del infarto en la población general e inducir la presentación clínica del IAM en diferentes zonas horarias (Albackr et al., 2019; Daios et al., 2021; Hjalmarson et al., 1989; Mulcahy et al., 1988; Nagarajan et al., 2008).

Diferentes estudios resaltan la importancia de considerar tanto los factores dietéticos como los ritmos biológicos en la prevención y el manejo de la cardiopatía isquémica. Dado que los ciclos de luz y oscuridad sincronizan el reloj central, mientras que la alimentación modula los relojes periféricos, es relevante considerar el impacto de los patrones dietéticos en el metabolismo circadiano. La ingesta de ciertos macronutrientes, especialmente grasas saturadas, varía según el cronotipo, lo que podría explicar en parte las diferencias en el riesgo cardiovascular. Estudios recientes han evidenciado que una mayor ingesta de grasas se asocia con una menor eficiencia del sueño, alteraciones en las fases de movimientos oculares rápidos (MOR) y un incremento del sueño de ondas lentas (SWS), lo que sugiere una posible vía fisiopatológica entre la dieta, la alteración del sueño y el riesgo cardiovascular. Asimismo, la melatonina juega un papel regulador en el ritmo circadiano, promoviendo la pérdida de calor corporal y favoreciendo la conciliación del sueño, lo que podría mitigar parcialmente los efectos negativos de una alimentación desbalanceada sobre el metabolismo circadiano. Además, el consumo de grasas estimula la secreción de hormonas intestinales, como la colecistoquinina, involucrada en la regulación del sueño y el metabolismo energético. (Kim et al., 2022; Poza et al., 2022).

Otro de los aspectos de influencia circadiana, fueron los resultados obtenidos en este estudio que sugieren que la incidencia del SCA también varía según la estación del año. En el HA, los eventos se concentraron en invierno. El incremento de casos en los meses fríos, puede estar asociado a la vasoconstricción inducida por bajas temperaturas, el aumento de la presión arterial y una mayor actividad simpática en respuesta al frío. Otros factores, como la reducción de la actividad física, el incremento en el consumo de alimentos calóricos y la menor exposición a la luz solar (lo que impacta en la síntesis de vitamina D y óxido nítrico), han sido propuestos como mecanismos subyacentes a este patrón estacional (Miao et al., 2021). Sin embargo, en este estudio también se ha evidenciado una tendencia al incremento de infartos en los meses de primavera y verano en el HM, lo que sugiere que el estrés térmico, la deshidratación y la hemoconcentración pueden desempeñar un papel relevante en la desestabilización cardiovascular (Singh et al., 2024). En el HM se observaron cambios importantes al analizar los años 2019 y 2020 por separado: en 2020, coincidiendo con la pandemia, se identificó un desplazamiento del pico estacional hacia el verano, aumentando también en el otoño, con una reducción de los casos en primavera e

invierno respecto al 2019. Este hallazgo sugiere un posible efecto modulador de la crisis sanitaria sobre la estacionalidad del infarto, probablemente mediado por factores como la disminución de la actividad física, el estrés psicosocial, el retraso en la búsqueda de atención médica o el cambio en los hábitos de sueño y alimentación durante los confinamientos.

Una vez descrita la relación de la influencia del ritmo circadiano sobre el IAM, nuestro siguiente gran objetivo se centró en estudiar si el ritmo circadiano determinaba el tipo y localización del IAM, condicionando también su severidad y la duración de la estancia hospitalaria del paciente.

En cuanto a la localización del infarto, nuestros resultados muestran que los eventos matutinos se asocian más frecuentemente con infartos de localización anterior, lo que podría estar vinculado a una mayor afectación del miocardio en estos casos. Por el contrario, los eventos que ocurren en horas nocturnas tienen una mayor probabilidad de ser subendocárdicos. En el HM que presenta menos eventos por la noche, la localización subendocárdica, no se registra. Moruzzi et al. (2004) demostraron que, en relación con la incidencia de infarto de miocardio, la hora de inicio desde las 6 de la mañana hasta el mediodía (12 de la mañana) se asociaba con un mayor riesgo de infarto anterior, lo que sugiere un papel protector del sueño. Estos datos refuerzan la hipótesis de que el momento del día en el que ocurre el infarto no solo influye en su incidencia, sino también en su severidad y presentación clínica.

Asimismo, este estudio identificó que la duración de la estancia hospitalaria varía en función de la hora del ingreso y las condiciones previas del paciente. Se encontró que los ingresos por la tarde tienden a prolongarse más en ambos hospitales, aunque solo fue significativo en el HA. Además, en el HA la duración de la estancia se asoció con enfermedad cardiovascular previa y ser exfumador y en el HM con antecedentes de hipertensión, lo que sugiere que la disrupción del ritmo circadiano podría influir en la evolución clínica y el pronóstico del SCA. Albrack et al. (2019) observaron que existe una asociación entre la hora de inicio de los síntomas y la duración de la demora prehospitolaria. Los pacientes con inicio de los síntomas entre las 18:00 y las 23:59 tendían a esperar más que los pacientes con inicio de los síntomas a otras horas del día durante el horario laboral. Por tanto, pueden tener más complicaciones debido al retraso en la asistencia. Esta prolongación podría estar relacionada con múltiples factores, entre ellos, la mayor severidad del evento al ingreso y retrasos en la atención médica.

Por otra parte, si el inicio del dolor fue por la noche también se observó un porcentaje de cambio mayor en la duración de la estancia respecto a por la mañana, aunque no fue significativo este efecto. Varios estudios han señalado que los infartos ocurridos por la noche están asociados con peores resultados clínicos, incluyendo mayor extensión del daño miocárdico y una mayor incidencia de complicaciones hemodinámicas (*Comparación de las características clínicas de pacientes con síndrome de Takotsubo en China y Europa y América - Revista China de Cardiología, 2024;*

Fournier et al., 2012). Además, la menor disponibilidad de personal especializado y recursos diagnósticos en horario nocturno podría influir en la demora en la toma de decisiones terapéuticas, lo que afectaría negativamente el pronóstico del paciente (Kloner et al., 2020)

Finalizamos este bloque, haciendo referencia a la severidad del IAM. La morbilidad asociada al infarto de miocardio también parece estar influenciada por el momento del día y la estación del año en que ocurre el evento. Los resultados obtenidos en la presente tesis confirman que la severidad del infarto agudo de miocardio sigue un patrón circadiano. Los pacientes ingresados en el HM tuvieron en un alto porcentaje (83%) IAM clase I mientras que en el HA presentaron mayoritariamente, IAM clase II. Relacionándolo con la localización del IAM y el momento de presentación, el HM, con los casos de menor gravedad, hubo un predominio de infarto inferior y anterior pero el porcentaje de infartos anteriores disminuyó y los inferiores aumentaron a 67,1%, respecto a HA y no hubo presencia de subendocárdico, con más casos por la mañana y menos por la noche.

La localización del infarto también varió según el momento del día, con los eventos matutinos asociados con una mayor incidencia de infartos anteriores, mientras que los infartos nocturnos fueron más frecuentemente subendocárdicos. El HA que engloba los casos de mayor gravedad, aunque es la mañana el porcentaje mayoritario, se ve un alto incremento de casos durante la noche respecto al HM, con la presencia de subendocárdicos. En HA observamos más casos de IAM anteriores que en HM. El infarto anterior ha sido relacionado con mayor afectación de la arteria coronaria izquierda, y es durante la mañana cuando se observan más casos de infarto anterior. (Alemu et al 2011)

Además, se identificó un mayor riesgo de infartos graves a principios de la semana laboral, lo que sugiere una relación con el “estrés del lunes” y la respuesta fisiológica al cambio en la actividad tras el fin de semana (Leiza et al., 2007).

El análisis de la severidad del IAM según la hora de presentación mostró que los infartos ocurridos en la mañana se asociaban con una mayor extensión del daño miocárdico y una mayor elevación de biomarcadores como la CK-MB. Este patrón puede estar relacionado con la reducción de la actividad fibrinolítica y el incremento en la activación plaquetaria durante las primeras horas del día.

En relación con los biomarcadores analizados, resulta especialmente relevante profundizar en las diferencias observadas entre los años 2019 y 2020, donde se identificaron comportamientos dispares entre troponina, CK-MB y la clasificación Killip, que podrían estar influenciados por el contexto clínico de la pandemia. A pesar de que tanto la troponina cardíaca como la CK-MB son marcadores de daño miocárdico, sus comportamientos analíticos y su especificidad varían. En este estudio, se observaron niveles medios de troponina más elevados en el año 2019 (88.652,88

ng/L; DT = 120.350,82) frente a 2020 (60.908,03 ng/L; DT = 118.034,91), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,890$). Por el contrario, la CK-MB presentó valores más altos en 2020 (1.483,71 U/L; DT = 1.746,48) que en 2019 (1.108 U/L; DT = 1.318,3), con una diferencia cercana a la significación ($p = 0,053$). Esta aparente discordancia podría explicarse por el contexto clínico particular de los pacientes ingresados en 2020, coincidente con la pandemia por SARS-CoV-2, en el que se evidenciaron cuadros de afectación sistémica, inflamación generalizada o daño muscular indirecto.

Aunque la CK-MB es una isoenzima predominantemente cardíaca, también puede aumentar en situaciones de daño muscular no cardíaco, como la miositis, el trauma, la ventilación mecánica prolongada o el síndrome de inmovilidad, frecuentes en pacientes críticos. Por el contrario, la troponina presenta una especificidad mucho mayor para el miocardio, siendo un marcador más sensible y fiable para detectar necrosis miocárdica real. Por tanto, la diferencia en el comportamiento de ambos marcadores entre años podría reflejar no solo diferencias en el tipo y severidad del daño cardíaco, sino también en la fisiopatología subyacente de los pacientes evaluados (Lee et al., 2024; Y. Zhang et al., 2024).

También en el 2019, se identificó una relación significativa entre la FEVI y la severidad del infarto (OR: 1.47; IC 95%: 1.01–2.13). Además, en el año 2020 se registró una mayor proporción de pacientes en clase Killip IV, lo que indica una mayor gravedad clínica al ingreso en comparación con 2019. Esta disociación entre la menor elevación de troponina y la mayor clasificación Killip sugiere que, en 2020, los pacientes presentaban una afectación hemodinámica más severa sin que necesariamente existiera una necrosis miocárdica extensa. Esta situación podría estar relacionada con retrasos en la atención, mayor fragilidad de los pacientes, o un incremento en la proporción de infartos tipo 2, caracterizados por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno sin trombosis coronaria. Asimismo, en el contexto de la pandemia, algunos pacientes podrían haber presentado una afectación miocárdica subclínica o procesos inflamatorios relacionados con la infección por SARS-CoV-2, capaces de alterar la función cardíaca sin provocar necesariamente una gran elevación de biomarcadores.

Estudios han demostrado que pacientes recuperados de COVID-19 pueden mostrar signos de inflamación miocárdica subclínica, evidenciada por resonancia magnética cardíaca, incluso en ausencia de síntomas cardiovasculares evidentes (Puntmann et al., 2020). Además, se ha observado la presencia directa del virus en tejido miocárdico en estudios de autopsia, lo que apoya la hipótesis de una afectación inflamatoria o infecciosa directa del corazón (Lindner et al., 2020). A largo plazo, se ha reportado un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo arritmias e insuficiencia cardíaca, en pacientes que han superado la fase aguda de la COVID-19, lo que sugiere una afectación más persistente y sistémica (Xie et al., 2022). Por el contrario, los pacientes de 2019 podrían haber presentado predominantemente infartos tipo 1, asociados a trombosis por

ruptura de placa aterosclerótica, tal como define la Cuarta Definición Universal del Infarto Agudo de Miocardio (Thygesen et al., 2018). En conjunto, estos hallazgos refuerzan la importancia de interpretar los biomarcadores en contexto clínico, considerando tanto la fisiopatología del infarto como el estado general del paciente.

Por otro lado, los resultados no mostraron una asociación significativa entre la severidad del IAM y la estación del año o el tipo de día (laboral vs. fin de semana). Sin embargo, se identificó una tendencia hacia una mayor gravedad en invierno. Esta observación concuerda con estudios previos que sugieren que las bajas temperaturas pueden exacerbar la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares severos (Zhang et al., 2019)). Se ha descrito que los infartos que ocurren en invierno suelen ser más graves en parte debido al aumento de la presión arterial y la vasoconstricción inducida por el frío, lo que incrementa la carga sobre el miocardio (Perez-Calahorra et al., 2020). En contraste, los eventos cardiovasculares ocurridos en verano pueden estar asociados con estrés térmico y deshidratación, lo que contribuye a un estado de hemoconcentración y mayor viscosidad sanguínea, favoreciendo la trombosis coronaria (Lozano et al., 2021)

En cuanto a la influencia de los factores de riesgo en la severidad del IAM, los resultados de este estudio muestran que la edad es un determinante significativo, con un aumento del 3% en el riesgo de un infarto más grave por cada año adicional de vida. Asimismo, la dislipidemia se asoció con un incremento del 69% en la probabilidad de desarrollar un infarto grave, lo que resalta la importancia de un control estricto de los niveles lipídicos en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Por otro lado, aunque el tabaquismo mostró una tendencia hacia una mayor severidad, la asociación no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados subrayan la importancia de considerar el ritmo circadiano en la evaluación del riesgo y la planificación del tratamiento en pacientes con IAM. La personalización de las estrategias terapéuticas, incluyendo la administración optimizada de fármacos en función del ritmo biológico del paciente (cronoterapia), podría mejorar los desenlaces clínicos. Además, el desarrollo de sistemas de alerta temprana y la optimización de la capacidad hospitalaria durante las horas de mayor riesgo podrían contribuir a una reducción de la mortalidad y la morbilidad asociadas al IAM.

Para finalizar este apartado, el último grupo de objetivos planteados hizo referencia a estudiar la influencia del COVID sobre la severidad y los patrones circadianos del IAM. El impacto de la pandemia de COVID-19 en la severidad y frecuencia de los eventos cardiovasculares fue un punto clave en este estudio. En 2020, se encontró un cambio en los horarios de presentación de los infartos. Hay un mayor incremento por la mañana, disminuyendo por la tarde y aumentando por la noche respecto a 2019, lo que puede estar relacionado con modificaciones en los hábitos de vida,

el aumento del estrés y la reducción en el acceso a la atención médica debido a las restricciones sanitarias (Ansu Baidoo & Knutson, 2023). Asimismo, la infección por COVID-19 se asoció con una mayor severidad del infarto, con un mayor porcentaje de IAM tipo IV, probablemente debido a los efectos proinflamatorios del virus y su impacto en la coagulación y la función endotelial (Chung et al., 2021).

En este estudio, también se observó que los pacientes con IAM durante la pandemia (HM 2020) presentaban una reducción significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en comparación con los datos pre-pandemia (HM 2019). La FEVI disminuida en estos pacientes podría estar relacionada con un mayor grado de disfunción ventricular secundaria a la infección por COVID-19 y al daño miocárdico directo inducido por el virus.

El confinamiento y las restricciones de movilidad implementadas durante la pandemia de COVID-19 desencadenaron alteraciones en los hábitos de vida y el acceso a la atención médica con un impacto significativo en la salud cardiovascular. Durante los meses de confinamiento, se observó una reducción en la actividad física, cambios en la alimentación y un incremento del sedentarismo, factores que han sido asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, el miedo al contagio y la saturación de los sistemas de salud provocaron retrasos en la consulta médica y en la atención de pacientes con síntomas de infarto, lo que pudo contribuir al empeoramiento del pronóstico (Ruberti et al., 2021).

Los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de estrategias de monitoreo cardiovascular en pacientes con antecedentes de COVID-19 y destacan la importancia de la concienciación sobre la búsqueda temprana de atención médica en caso de síntomas sugestivos de IAM. Asimismo, subrayan el papel del ritmo circadiano y las condiciones ambientales en la evolución de la enfermedad cardiovascular, resaltando la relevancia de adaptar estrategias de prevención y tratamiento a los ritmos biológicos de los pacientes.

Implicaciones clínicas y asistenciales

Los resultados de este estudio tienen implicaciones relevantes para la práctica clínica y la organización asistencial, especialmente en el ámbito de los cuidados cardiovasculares. La confirmación de un patrón circadiano en la presentación y evolución del infarto agudo de miocardio refuerza la necesidad de integrar esta dimensión temporal en la planificación sanitaria, la distribución de recursos y la toma de decisiones clínicas.

En primer lugar, la mayor gravedad de los infartos ocurridos durante la mañana y la noche sugiere la conveniencia de reforzar la disponibilidad de personal especializado y recursos diagnósticos durante estos periodos, así como de optimizar los protocolos de actuación rápida en turnos

nocturnos y fines de semana. La organización de equipos de respuesta rápida y el ajuste de la carga asistencial por franjas horarias podrían mejorar la atención a pacientes que presentan eventos en horarios de mayor riesgo.

Asimismo, los hallazgos respaldan el uso de la cronoterapia como herramienta en el manejo de pacientes con enfermedad cardiovascular. La personalización de los tratamientos farmacológicos, teniendo en cuenta el ritmo biológico del paciente, podría contribuir a mejorar la eficacia terapéutica y reducir los eventos adversos.

Desde una perspectiva de salud pública, los resultados también destacan la importancia de adaptar campañas de prevención y educación sanitaria a los momentos del día y del año de mayor riesgo cardiovascular, especialmente en poblaciones con factores de riesgo acumulados. Además, el conocimiento de los patrones temporales del IAM puede ser útil para diseñar intervenciones dirigidas a colectivos especialmente vulnerables, como los trabajadores por turnos, pacientes crónicos o personas mayores.

Finalmente, el impacto observado de la pandemia en la presentación del infarto subraya la importancia de garantizar el acceso a la atención médica en contextos de crisis, manteniendo circuitos asistenciales eficaces y promoviendo la concienciación sobre la necesidad de consultar ante síntomas compatibles con enfermedad isquémica, incluso en situaciones excepcionales como las vividas durante el confinamiento.

Aportes desde la disciplina enfermera

Desde la perspectiva de la enfermería, los resultados de este estudio refuerzan el valor del conocimiento cronobiológico en la práctica asistencial. La identificación de patrones circadianos en la aparición y evolución del infarto agudo de miocardio permite a los profesionales de enfermería anticipar riesgos, priorizar cuidados y adaptar las intervenciones en función del momento del día y del estado clínico del paciente.

En particular, los turnos de noche y los fines de semana, en los que se ha observado una mayor gravedad o peor evolución, representan momentos críticos donde la vigilancia enfermera, la detección precoz de síntomas y la toma de decisiones clínicas rápidas pueden ser determinantes para reducir complicaciones. Además, el conocimiento del patrón horario del infarto puede optimizar el uso de escalas de valoración, la administración de fármacos y la preparación para intervenciones urgentes.

La enfermería también tiene un papel clave en la educación para la salud cardiovascular, ayudando a los pacientes a identificar síntomas de alarma, mejorar la adherencia terapéutica y adaptar

hábitos de vida al ritmo biológico. En este sentido, integrar el concepto de ritmo circadiano en los planes de cuidados y en la formación de los equipos sanitarios puede contribuir a una atención más personalizada, efectiva y centrada en la persona.

Asimismo, la evidencia obtenida puede servir de base para futuras investigaciones lideradas desde la enfermería, orientadas a evaluar cómo la turnicidad laboral, el trabajo nocturno o la fatiga acumulada del personal influyen en la calidad asistencial en eventos críticos como el IAM.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Este estudio presenta diversas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los hallazgos. En primer lugar, el tamaño muestral utilizado, aunque permitió detectar tendencias en la presentación del infarto agudo de miocardio antes y después de la pandemia de COVID-19, podría no ser completamente representativo de la población general. La generalización de los resultados debe realizarse con cautela, ya que la heterogeneidad de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes puede haber influido en la relación observada entre el ritmo circadiano y la severidad del IAM.

Además, el diseño del estudio fue transversal retrospectivo, lo que conlleva ciertas limitaciones metodológicas inherentes. La recopilación de datos a partir de registros clínicos puede estar sujeta a sesgos en la precisión de la información documentada, como la hora exacta de inicio de los síntomas, la demora en la llegada al hospital y la exactitud de las mediciones de laboratorio. A pesar de que la literatura ha destacado la importancia de los ritmos circadianos en la fisiopatología cardiovascular (Chellappa et al., 2019). El presente estudio no pudo evaluar con exactitud la influencia de factores como el nivel de actividad física, la calidad del sueño o la adherencia a tratamientos farmacológicos, los cuales pueden modular estos patrones.

Otra limitación importante fue la incertidumbre sobre la infección por COVID-19 en los pacientes analizados. Aunque se compararon datos pre y post-pandemia, no fue posible determinar con certeza si los pacientes estaban infectados con SARS-CoV-2 en el momento del evento cardiovascular. Estudios previos han identificado que la infección por COVID-19 puede inducir disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y un estado inflamatorio sistémico que contribuye a la severidad del IAM (Nishiga et al., 2020). Sin embargo, en este estudio, la ausencia de pruebas serológicas o virológicas en los registros clínicos impidió evaluar el impacto directo del virus en los resultados cardiovasculares.

El análisis de la variabilidad circadiana mostró que los eventos ocurridos en las primeras horas de la mañana se asociaban con una mayor severidad del IAM, lo cual concuerda con estudios previos que han documentado un aumento en la viscosidad sanguínea y en la activación plaquetaria durante este periodo del día (Manfredini et al., 2019). Sin embargo, aunque se identificó un mayor riesgo de eventos graves durante los fines de semana y una menor severidad en primavera en comparación con el invierno, estos hallazgos no alcanzaron significación estadística robusta. Este aspecto podría estar influenciado por el tamaño muestral y la posible existencia de factores no evaluados en este estudio, como la exposición a variaciones climáticas extremas o el estrés asociado a la actividad laboral (Cruz et al., 2019).

Asimismo, aunque se analizaron biomarcadores cardíacos como troponinas, CK-MB y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), el presente estudio no incluyó una evaluación longitudinal de su evolución en el tiempo. Investigaciones recientes han sugerido que las alteraciones circadianas pueden influir en la respuesta inflamatoria y la disfunción miocárdica post-IAM, lo que justifica la necesidad de evaluar estos parámetros en estudios futuros con un diseño de seguimiento (Dattoli-García et al., 2021).

Otra de las limitaciones encontradas fue la posible influencia del confinamiento y los cambios en los hábitos de vida durante la pandemia. La reducción de la actividad física, los cambios en la alimentación y el acceso limitado a la atención médica pueden haber impactado en la incidencia y severidad del IAM (Geiger et al., 2021). En este sentido, aunque se observó una disminución en la incidencia del IAM en los primeros meses de confinamiento, seguida de un aumento progresivo al flexibilizarse las restricciones, no se analizaron de manera exhaustiva las variables psicosociales ni la influencia de la adherencia terapéutica durante este periodo.

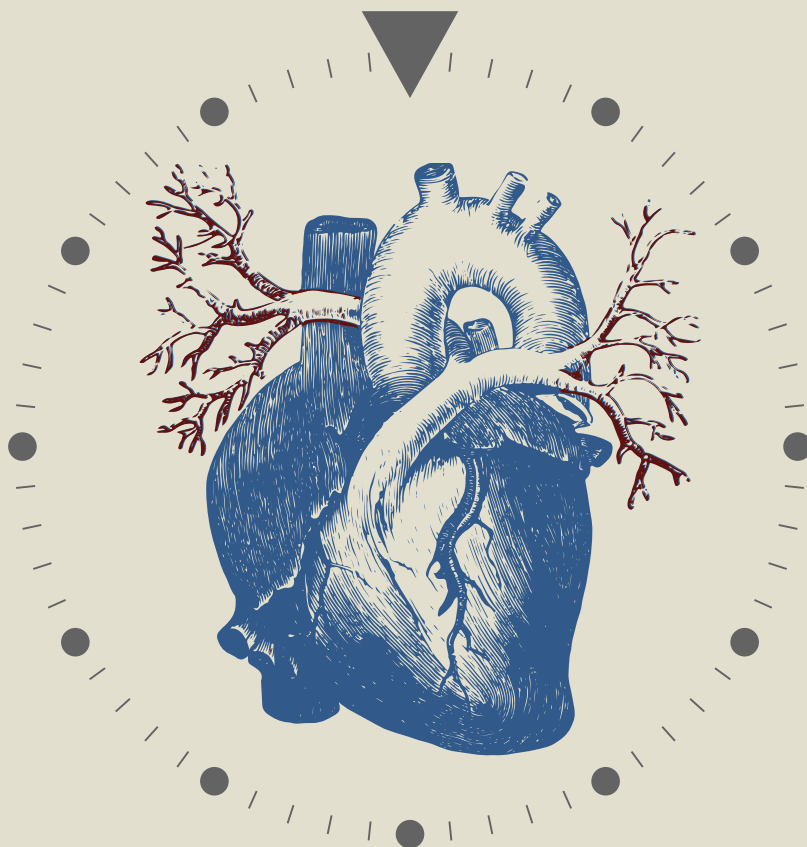
Futuras investigaciones

A partir de estas limitaciones, futuras investigaciones deberían centrarse en estudios prospectivos con mayor tamaño muestral y seguimiento longitudinal, permitiendo evaluar de manera más precisa la relación entre el ritmo circadiano y la severidad del IAM. Sería de especial interés analizar la evolución de biomarcadores circadianos en pacientes con IAM y su posible implicación en la disfunción miocárdica, así como el impacto de la cronoterapia en la administración de fármacos cardiovasculares (Hermida et al., 2020).

Además, es necesario evaluar el impacto del COVID-19 a largo plazo en la salud cardiovascular, considerando su posible efecto sobre la función endotelial y el sistema autonómico. La implementación de estrategias de prevención y manejo personalizado del IAM, basadas en la cronobiología del paciente, podría representar un enfoque prometedor para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad asociada a los eventos cardiovasculares (Crespo et al., 2020).

Un aspecto que merece especial atención en investigaciones futuras es el impacto de la turnicidad laboral en la alteración del ritmo circadiano y su relación con la cardiopatía isquémica. El trabajo por turnos, particularmente los turnos nocturnos o irregulares, se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos metabólicos, hipertensión arterial, disfunción endotelial y aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares (Torquati et al., 2018). La alteración en la regulación circadiana inducida por la turnicidad laboral podría contribuir a una mayor predisposición al IAM en estos trabajadores, lo que subraya la necesidad de investigar estrategias de prevención y adaptación terapéutica en esta población.

Por último, estudios que incorporen mediciones objetivas del patrón de actividad circadiana, como la monitorización continua de presión arterial y frecuencia cardíaca, permitirían obtener una comprensión más detallada de cómo el reloj biológico influye en la evolución del IAM y en la respuesta al tratamiento. Estas investigaciones podrían aportar información clave para el desarrollo de intervenciones terapéuticas adaptadas a los ritmos biológicos del paciente, con el fin de optimizar el manejo clínico de la enfermedad isquémica cardíaca.



6. CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio, las cuales dan respuesta a los objetivos planteados, son las siguientes:

- El análisis temporal mostró que los eventos isquémicos siguen un patrón circadiano bien definido, con mayor incidencia en las primeras horas de la mañana y los días laborales. Este patrón fue consistente en todos los subgrupos, independientemente de los factores de riesgo, lo que refuerza la influencia fisiológica del ritmo circadiano en la patogenia del IAM.
- La localización anatómica del infarto mostró una clara relación con el momento del día, evidenciando la influencia del ritmo circadiano en la fisiopatología del IAM. Los eventos matutinos se asociaron con infartos anteriores, de mayor gravedad, mientras que los nocturnos se vincularon con localizaciones subendocárdicas. Además, en hospitales con menor incidencia de eventos nocturnos (como el HM), la localización subendocárdica no se registró, lo que refuerza esta asociación temporal-topográfica.
- Los factores asociados a la severidad del infarto fueron la edad avanzada, la dislipidemia y la franja horaria de aparición del evento, siendo más graves los infartos matutinos. Asimismo, se identificó una mayor gravedad en los ingresos durante el invierno y a inicios de la semana laboral, especialmente los lunes. En el contexto de la pandemia (2020), se observó un aumento de casos clasificados como Killip IV, lo que indica una mayor afectación hemodinámica.
- Los factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria incluyeron el momento del ingreso (especialmente por la tarde), la presencia de antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y el estado de exfumador, con variaciones entre hospitales. La disrupción del ritmo circadiano y la demora prehospitalaria también se asociaron con estancias más prolongadas.

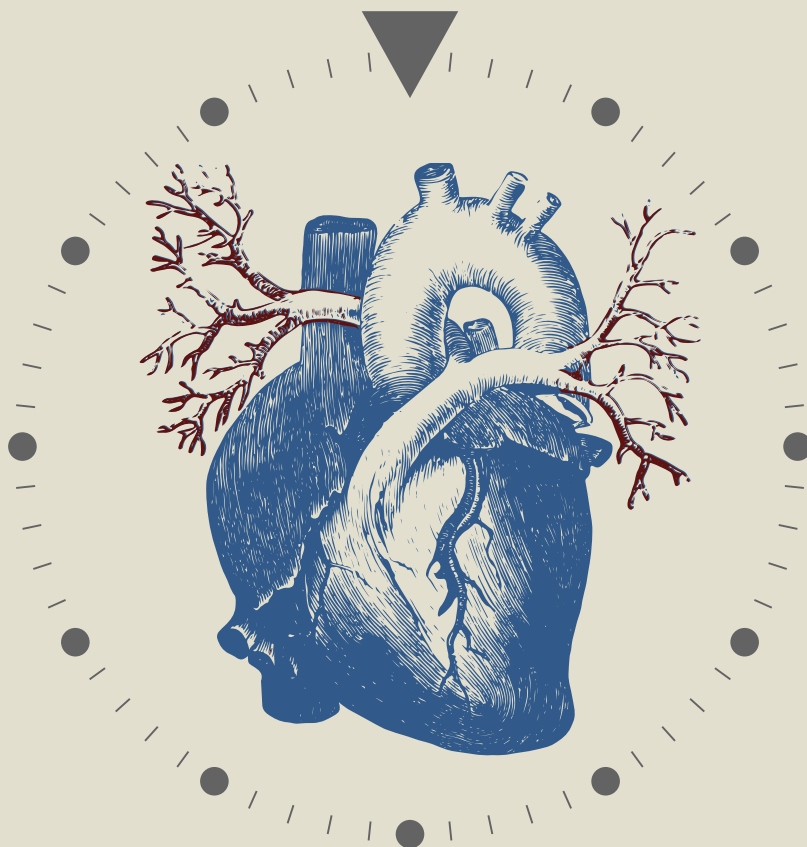
- La pandemia provocó cambios en los patrones de presentación del IAM, con un incremento en los casos graves en 2020.
- El análisis comparativo entre el Hospital de La Ribera y el Hospital de Manises mostró diferencias significativas en el perfil clínico y demográfico de los pacientes. En Manises se observó una mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes y tabaquismo, además de una menor edad media. Estas diferencias pueden haber condicionado tanto la expresión circadiana del IAM como la evolución clínica.
- Las características individuales del paciente, especialmente la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión y la diabetes, influyeron directamente en la morbilidad del infarto agudo de miocardio. Estos factores, junto con la edad y el momento de aparición de los síntomas, deben tenerse en cuenta en la evaluación pronóstica y en futuras estrategias preventivas.

La integración del ritmo circadiano en la estratificación del riesgo y la planificación terapéutica, incluyendo el uso de la cronoterapia, ofrece nuevas oportunidades para personalizar el tratamiento tanto en la fase aguda como en el seguimiento del IAM. Considerar franjas horarias de mayor riesgo y reorganizar los recursos asistenciales en turnos de mayor carga, como las noches y los fines de semana, podría mejorar la calidad asistencial.

La enfermería desempeña un papel clave en la vigilancia, planificación de cuidados y educación sanitaria del paciente con IAM, especialmente en función de los patrones circadianos. La comprensión de estos ritmos por parte del personal de enfermería puede favorecer una detección precoz de síntomas y una atención más adaptada.

Futuros estudios deberían profundizar en el impacto de la turnicidad laboral, los cambios en los hábitos de vida y la organización de los cuidados sobre la evolución del IAM, con el objetivo de promover un modelo asistencial más preventivo, personalizado y centrado en la persona.





7. BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

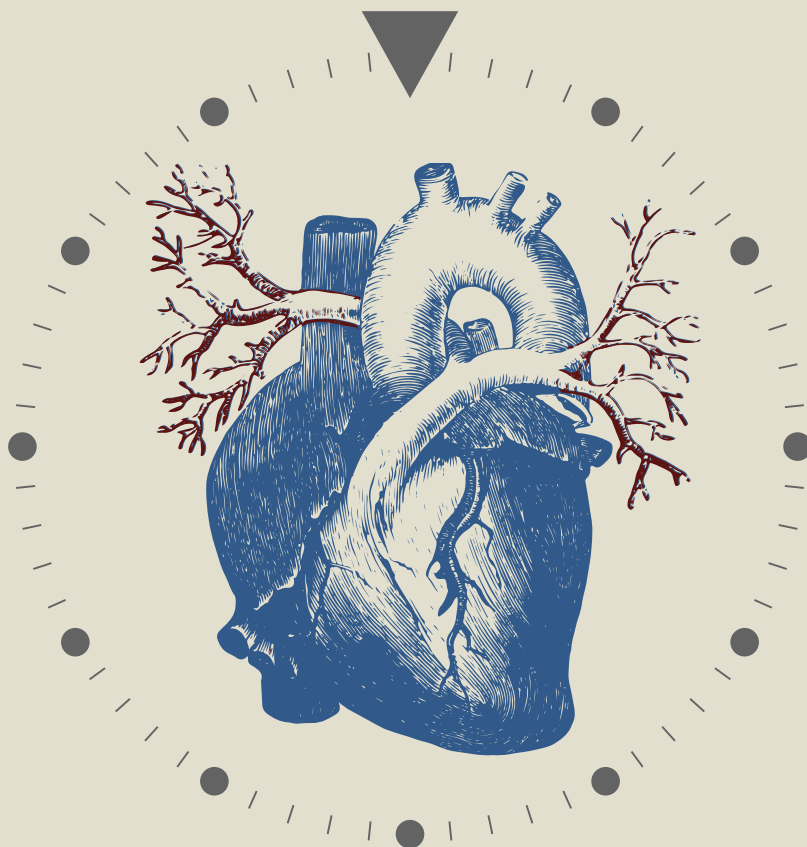
- 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | *Circulation*. (s. f.). Recuperado 15 de enero de 2025, de https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000001039?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
- Albackr, H. B., AlHabib, K. F., AlShamiri, M. Q., Ullah, A., Al Subaie, F. A., Alghamdi, A. G., Alfaleh, H., Kashour, T., Al Suwaidi, J., Alsheikh-Ali, A. A., Almahmeed, W., & Salam, A. M. (2019). Circadian Rhythm and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights From the Third Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-3Ps). *Angiology*, 70(4), 352-360. <https://doi.org/10.1177/0003319718797470>
- Alkatib, M., Alkotyfan, A. R. N., Alshaghel, M. M., & Shamiyeh, M. (2023). Cardiac arrhythmias in STEMI patients in ICU: Study on occurrence in first 48 h and correlation with age, sex, infarction site, and risk factors. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 85(10), 4824-4829. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001264>
- Ansu Baidoo, V., & Knutson, K. L. (2023). Associations between circadian disruption and cardiometabolic disease risk: A review. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 31(3), 615-624. <https://doi.org/10.1002/oby.23666>
- Araki, M., Yonetsu, T., Kurihara, O., Nakajima, A., Lee, H., Soeda, T., Minami, Y., Higuma, T., Kimura, S., Takano, M., Yan, B. P., Adriaenssens, T., Boeder, N. F., Nef, H. M., Kim, C. J., Crea, F., Kakuta, T., & Jang, I.-K. (2021). Circadian variations in pathogenesis of ST-segment elevation myocardial infarction: An optical coherence tomography study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(2), 379-387. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02220-6>
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Dennison Himmelfarb, C., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., Ziaeian, B., Ørregaard, P. T., Wijeyesundera, D. N. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(10), 1376-1414. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.009>
- Arocha Rodulfo, J. I. (2019). Sedentarismo, la enfermedad del siglo xxi. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 31(5), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.004>
- Atwood, J. (2022). Management of Acute Coronary Syndrome. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 40(4), 693-706. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.06.008>
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., & Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: Current perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 15, 1-10. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S166157>

- Ayyar, V. S., & Sukumaran, S. (2021). Circadian rhythms: Influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(3), 321-338. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09751-2>
- Bavishi, C., Bonow, R. O., Trivedi, V., Abbott, J. D., Messerli, F. H., & Bhatt, D. L. (2020). Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(5), 682-689. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>
- Berent, R., Auer, J., von Duvillard, S., Sinzinger, H., Steinbrenner, D., & Schmid, P. (2010). Acute myocardial infarction with ST segment elevation in inferior and anterior leads: Right ventricular infarction. *BMJ Case Reports*, 2010, bcr03.2009.1700. <https://doi.org/10.1136/bcr.03.2009.1700>
- Cardiopatía Isquémica-Sociedad Española de Cardiología. (s. f.). Recuperado 13 de enero de 2025, de <https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/cardiopatia-isquemica>
- Celik, M., Celik, T., Iyisoy, A., Yuksel, U. C., Bugan, B., Demirkol, S., Kabul, K., Gokoglan, Y., & Kılıc, S. (2011). Circadian variation of acute st segment elevation myocardial infarction by anatomic location in a Turkish cohort. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 17(4), CR210-CR215. <https://doi.org/10.12659/MSM.881717>
- Chan, B., Buckley, T., Hansen, P., Shaw, E., & Tofler, G. H. (2023). Circadian variation in acute myocardial infarction and modification by coronary artery disease: A prospective observational study. *European Heart Journal Open*, 3(4), oead068. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead068>
- Chellappa, S. L., Vujovic, N., Williams, J. S., & Scheer, F. A. J. L. (2019). Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 30(10), 767-779. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.008>
- Chen, S., & Stone, G. W. (2019). Circadian influences, time of hospitalization, and prognosis in acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 40(15), 1222-1225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz015>
- Chilazi, M., Duffy, E. Y., Thakkar, A., & Michos, E. D. (2021). COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(7), 37. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
- Chung, M. K., Zidar, D. A., Bristow, M. R., Cameron, S. J., Chan, T., Harding, C. V., Kwon, D. H., Singh, T., Tilton, J. C., Tsai, E. J., Tucker, N. R., Barnard, J., & Loscalzo, J. (2021). COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circulation Research*, 128(8), 1214-1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>
- Collet, J.-P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 42(14), 1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Crnko, S., Du Pré, B. C., Sluijter, J. P. G., & Van Laake, L. W. (2019). Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 16(7), 437-447. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0167-4>
- Čulić, V. (2014). Chronobiological rhythms of acute cardiovascular events and underlying mechanisms. *International Journal of Cardiology*, 174(2), 417-419. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.043>
- Daios, S., Savopoulos, C., Kanellos, I., Goudis, C. A., Nakou, I., Petalloti, S., Hadjidimitriou, N., Pilalas, D., Ziakas, A., & Kaiafa, G. (2021). Circadian Pattern of Acute Myocardial Infarction and Atrial Fibrillation in a Mediterranean Country: A study in Diabetic Patients. *Medicina*, 57(1), 41. <https://doi.org/10.3390/medicina57010041>
- Del Portillo, H., Echeverri, D., & Cabrales, J. (2017). Indicaciones de revascularización en angina estable. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, 91-100. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.015>

- Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
- elenfermerodelpendiente. (2014, marzo 31). Gráfica sobre la cinética de los marcadores cardíacos en Infarto. elenfermerodelpendiente. <https://elenfermerodelpendiente.com/2014/03/31/grafica-sobre-la-cinetica-de-los-marcadores-cardiacos-en-infarto/>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., & Martínez-González, M. A. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*, 368(14), 1279-1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- Ferdinandy, P., Andreadou, I., Baxter, G. F., Bøtker, H. E., Davidson, S. M., Dobrev, D., Gersh, B. J., Heusch, G., Lecour, S., Ruiz-Meana, M., Zuurbier, C. J., Hausenloy, D. J., & Schulz, R. (2023). Interaction of Cardiovascular Nonmodifiable Risk Factors, Comorbidities and Comedications With Ischemia/Reperfusion Injury and Cardioprotection by Pharmacological Treatments and Ischemic Conditioning. *Pharmacological Reviews*, 75(1), 159-216. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000348>
- Fernando, L., Pamela, S., & Alejandra, L. (2014). Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(3), 262-267. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.07.007>
- Fioranelli, M., Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., & Rocchia, M. G. (2018). Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in Immunology*, 9, 2031. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- Fournier, S., Eeckhout, E., Mangiacapra, F., Trana, C., Lauriers, N., Beggah, A. T., Monney, P., Cook, S., Bardy, D., Vogt, P., & Muller, O. (2012). Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal*, 163(2), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.006>
- García Serrano, C., Micol Bachiller, M., Betrán Biurrun, D., Aran Solé, L., Pujol Salud, J., García Serrano, C., Micol Bachiller, M., Betrán Biurrun, D., Aran Solé, L., & Pujol Salud, J. (2019). El ritmo circadiano de la presión arterial y su relación con los factores de riesgo cardiovascular. *Enfermería Nefrológica*, 22(2), 151-158. <https://doi.org/10.4321/s2254-28842019000200006>
- García-Niebla, J., Pérez-Riera, A. R., Barbosa-Barros, R., Díaz-Muñoz, J., Daminello-Raimundo, R., de Abreu, L. C., & Nikus, K. (2019). Acute inferior myocardial infarction with right ventricular involvement and several clinical-electrocardiographic markers of poor prognosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*, 24(1), e12592. <https://doi.org/10.1111/anec.12592>
- Gómez Navarro, C., Castillo Ortíz, J., & Morenate Navío, M. C. (2017). Novedades en el electrocardiograma de los síndromes coronarios agudos. De los patrones conocidos a las manifestaciones inusuales. *Cardiocre*, 52(3), 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.carcor.2017.06.001>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., ... Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 145(18), e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Hjalmarson, A., Gilpin, E. A., Nicod, P., Dittrich, H., Henning, H., Engler, R., Blacky, A. R., Smith, S. C., Ricou, F., & Ross, J. (1989). Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 80(2), 267-275. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.2.267>
- Huang, S., Jiao, X., Lu, D., Pei, X., Qi, D., & Li, Z. (s. f.). Recent advances in modulators of circadian rhythms: An update and perspective. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1267-1286. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1772249>

- Hyun, M. H., Kang, J. H., Kim, S., Na, J. Oh., Choi, C. U., Kim, J. W., Kim, E. J., Rha, S.-W., Park, C. G., Lee, E., & Seo, H. S. (2020). Patterns of Circadian Variation in 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Heart Rate, and Sympathetic Tone Correlate with Cardiovascular Disease Risk: A Cluster Analysis. *Cardiovascular Therapeutics*, 2020, 4354759. <https://doi.org/10.1155/2020/4354759>
- INEbase / Sociedad / Salud / Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos. (s. f.). INE. Recuperado 15 de enero de 2025, de https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175
- Kilgallen, A. B., van den Akker, F., Feyen, D. A. M., Crnko, S., Snijders Blok, C. J. B., Gremmels, H., du Pré, B. C., Reijers, R., Doevendans, P. A., de Jager, S. C. A., Sluijter, J. P. G., Sampaio-Pinto, V., & van Laake, L. W. (2022). Circadian Dependence of the Acute Immune Response to Myocardial Infarction. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 869512. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.869512>
- Lecour, S., Du Pré, B. C., Bøtker, H. E., Brundel, B. J. J. M., Daiber, A., Davidson, S. M., Ferdinandy, P., Girao, H., Gollmann-Tepeköylü, C., Gyöngyösi, M., Hausenloy, D. J., Madonna, R., Marber, M., Perrino, C., Pesce, M., Schulz, R., Sluijter, J. P. G., Steffens, S., Van Linthout, S., Van Laake, L. W. (2022). Circadian rhythms in ischaemic heart disease: Key aspects for preclinical and translational research: position paper of the ESC working group on cellular biology of the heart. *Cardiovascular Research*, 118(12), 2566-2581. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab293>
- Leiza, J. R. G., de Llano, J. M. A., Messa, J. B. L., Lopez, C. A., Fernandez, J. A., & ARIAM Study Group. (2007). New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiology International*, 24(1), 129-141. <https://doi.org/10.1080/07420520601140027>
- Leung, J. M., & Martinez, M. E. (2020). Circadian Rhythms in Environmental Health Sciences. *Current Environmental Health Reports*, 7(3), 272-281. <https://doi.org/10.1007/s40572-020-00285-2>
- López Messa, J. B., Garmendia Leiza, J. R., Aguilar García, M. D., Andrés de Llano, J. M., Alberola López, C., Ardura Fernández, J., & Grupo de Estudio ARIAM. (2004). [Cardiovascular risk factors in the circadian rhythm of acute myocardial infarction]. *Revista Espanola De Cardiologia*, 57(9), 850-858.
- Medrano Albero, M. J., Boix Martínez, R., Cerrato Crespán, E., & Ramírez Santa-Pau, M. (2006). Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: Revisión sistemática de la literatura. *Revista Española de Salud Pública*, 80(1), 05-15.
- Moruzzi, P., Marenzi, G., Callegari, S., & Contini, M. (2004). Circadian distribution of acute myocardial infarction by anatomic location and coronary artery involvement. *The American Journal of Medicine*, 116(1), 24-27. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.013>
- Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. (s. f.). Recuperado 27 de enero de 2025, de [https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Pagliaro, B. R., Cannata, F., Stefanini, G. G., & Bolognese, L. (2020). Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 25(1), 53-65. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09831-z>
- Pineda, F., Dighero, B., Meruane, J., Cataldo, P., Uriarte, P., Pineda, F., Dighero, B., Meruane, J., Cataldo, P., & Uriarte, P. (2021). El infarto oculto. Las claves para el diagnóstico precoz de infarto posterior. *Revista médica de Chile*, 149(8), 1223-1230. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021000801223>
- Polo Llerena, L., Martínez Aguilar, L. M., Bermúdez Daza, A. M., & Villamizar De La Hoz, E. (2021). Papel del ritmo circadiano en el infarto agudo de miocardio. *Biociencias*, 16(1), 51-69.
- Protopapas, A., & Lambrinou, E. (2019). Cultural factors and the circadian rhythm of ST elevation myocardial infarction in patients in a Mediterranean island. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 18(7), 562-568. <https://doi.org/10.1177/1474515119850680>
- Sebastian, S. A., Padda, I., & Johal, G. (2024). Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. *Current Problems in Cardiology*, 49(2), 102344. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102344>

- Severino, P., D'Amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Adamo, F., Birtolo, L. I., Netti, L., Montefusco, G., Chimenti, C., Lavallo, C., Maestrini, V., Mancone, M., Chilian, W. M., & Fedele, F. (2020). Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8118. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
- Stone, P. H., Libby, P., & Boden, W. E. (2023). Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiology*, 8(2), 192-201. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3926>
- Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., Inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: Clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(3), 345-357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
- Takeda, N., & Maemura, K. (2010). Circadian clock and vascular disease. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 33(7), 645-651. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.68>
- Task Force Members, Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J.-S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., ... Zamorano, J. L. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs296>
- Thosar, S. S., Butler, M. P., & Shea, S. A. (2018). Role of the circadian system in cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(6), 2157-2167. <https://doi.org/10.1172/JCI80590>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
- Toluey, M., Ghaffari, S., Tajlil, A., Nasiri, B., & Rostami, A. (2019). The impact of cigarette smoking on infarct location and in-hospital outcome following acute ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 11(3), 209-215. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2019.35>
- Tveit, S. H., Myhre, P. L., Røsjø, H., & Omland, T. (2020). Reply: The complementary role of cardiac troponin I and cardiac troponin T. *Clinical Biochemistry*, 78, 42. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.02.011>
- Wong, D. T. L. (2020). Intracoronary imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 10(5), 1356-1357. <https://doi.org/10.21037/cdt-2019-ici-11>
- Xin, M., Zhang, S., Zhao, L., Jin, X., Kim, W., & Cheng, X. W. (2022). Circadian and seasonal variation in onset of acute myocardial infarction. *Medicine*, 101(28), e29839. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029839>



8. ANEXOS

ANEXO A

Tabla 19. Distribución de los participantes según características sociodemográficas, estilo de vida e historia clínica (N = 244)

Variable	N	%
Sexo		
Mujeres	71	29,1
Hombres	173	70,9
Tabaquismo		
No fumador	114	46,7
Exfumador	43	17,6
Fumador	87	35,7
Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (angina o IAM)		
No	222	91,0
Sí	22	9,0
Antecedentes personales de cardiopatía isquémica		
No	145	59,4
Sí	99	40,6
Hipertensión arterial		
No	122	50,0
Sí	122	50,0
Dislipemia		
No	134	54,9
Sí	110	45,1
Diabetes mellitus		
No	176	72,1
Sí	68	27,9
Día de la semana		
Domingo	26	10,7
Lunes	42	17,2
Martes	46	18,9
Miércoles	44	18,0
Jueves	34	13,9
Viernes	26	10,7
Sábado	26	10,7
Estación del año		
Invierno	64	26,2
Primavera	58	23,8
Verano	59	24,2
Otoño	63	25,8

Variable	N	%
Inicio del dolor		
Mañana	93	38,1
Tarde	74	30,3
Noche	77	31,6
Tipo de cardiopatía isquémica		
Infarto agudo de miocardio anterior	44	18,0
Infarto agudo de miocardio inferior	65	40,1
Otras cardiopatías isquémicas	62	38,3
Gravedad de la cardiopatía isquémica		
IAM subendocárdico	22	13,6
IAM no especificado	13	8,0
Clase I	76	31,1
Clase II	122	50,0
Clase III o Clase IV	46	18,9
Edad (media $\pm$ DE)	65,13	$\pm 13,4$
Duración de la estancia hospitalaria (días) (media $\pm$ DE)	5,09	$\pm 2,5$

Fuente: Elaboración propia.

ANEXO B



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dr. Marcelo Galbis Caravajal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador principal-investigador responsable local Dr. Martín Parejo Montell e investigador colaborador Carmen Tolsà Pastor para que se realice el proyecto de investigación titulado: **"La cardiopatía isquémica según el ritmo circadiano."**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de los investigadores.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por Dr. Martín Parejo Montell y Carmen Tolsà Pastor como investigadores.

Lo que firmo en Alzira, 24 de Febrero de 2017


Dr. José Marcelo Galbis Caravajal
 PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
 COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN (CEI-CI)

Jose Marcelo Galbis

ANEXO C



FPNT-CEIB-07 (A)

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. María Tordera Baviera, titular de la Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **18 de diciembre de 2019**, el Proyecto de Tesis:

Título: **"LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA SEGÚN EL RITMO CIRCADIANO."**

Nº de registro: **2019-286-1**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **TESIS**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **1/ 04 de noviembre de 2019**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el HOSPITAL DE MANISES, siendo el Tutor del Hospital el **Dr. Javier de León Belmar** del servicio de **MEDICINA INTENSIVA**, el director de la Tesis la Dra. Isabel Traperó Gimeno de la UNIVERSIDAD DE VALENCIA, y el DOCTORANDO D./ Dña. **Carmen Tolosa Pastor**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a **18 de diciembre de 2019**

Fdo.: Dra. María Tordera Baviera
Secretaría Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

