

Artículo original

Cronobiología de la muerte en insuficiencia cardiaca



Nuria Ribas^{a,b,*}, Maite Domingo^c, Paloma Gastelurrutia^d, Andreu Ferrero-Gregori^e, Pilar Rull^f, Mariana Noguero^c, Carmen García^c, Teresa Puig^{b,d}, Juan Cinca^{b,c} y Antoni Bayes-Genis^{b,d,g}

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^bDepartamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i IIB Sant Pau, Barcelona, España

^dGrupo de Investigación ICREC, Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^eDepartamento de Epidemiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i IIB Sant Pau, Barcelona, España

^fServicio de Cardiología, Hospital Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2013

Aceptado el 18 de septiembre de 2013

On-line el 11 de febrero de 2014

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Mortalidad

Cronobiología

RESUMEN

Introducción y objetivos: En la población general, los eventos cardiacos ocurren más frecuentemente durante las primeras horas de la mañana, los lunes y durante el invierno. Sin embargo, la cronobiología de la muerte en la insuficiencia cardiaca no se ha analizado. El objetivo de este estudio es determinar la variabilidad circadiana, de día de la semana y estacional de la mortalidad por cualquier causa en la insuficiencia cardiaca crónica.

Métodos: Se analizó a todos los pacientes consecutivos seguidos en una unidad de insuficiencia cardiaca desde enero de 2003 a diciembre de 2008. El momento circadiano de la muerte se analizó en intervalos de 6 h y se determinó revisando los informes médicos y mediante información aportada por los familiares del paciente.

Resultados: De los 1.196 pacientes (media de edad, 69 ± 13 años; el 62% varones), 418 (34,9%) murieron durante un seguimiento medio de 29 ± 21 meses. Los supervivientes eran más jóvenes, tenían mayores índice de masa corporal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tasa de filtrado glomerular, hemoglobina y natremia y menores puntuaciones de riesgo de Framingham, valores de fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B, troponina T y uratos. Recibían con más frecuencia tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, antagonistas de los receptores mineralocorticoideos, digoxina, nitratos, hidralazina, estatinas, diuréticos de asa y tiazidas. El análisis de la variabilidad circadiana y semanal no reveló diferencias significativas entre los intervalos de 6 h o los días de la semana. La mortalidad fue más frecuente durante el invierno (30,6%) que en otras estaciones (p = 0,024).

Conclusiones: La mortalidad por cualquier causa no sigue un patrón circadiano, pero sí un ritmo estacional, en pacientes con insuficiencia cardiaca. Este hallazgo contrasta con el ritmo circadiano de los eventos cardiovasculares observado en la población general.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronobiology of Death in Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: In the general population, heart events occur more often during early morning, on Mondays, and during winter. However, the chronobiology of death in heart failure has not been analyzed. The aim of this study was to determine the circadian, day of the week, and seasonal variability of all-cause mortality in chronic heart failure.

Methods: This was an analysis of all consecutive heart failure patients followed in a heart failure unit from January 2003 to December 2008. The circadian moment of death was analyzed at 6-h intervals and was determined by reviewing medical records and by information provided by the relatives.

Results: Of 1196 patients (mean [standard deviation] age, 69 [13] years; 62% male), 418 (34.9%) died during a mean (standard deviation) follow-up of 29 (21) months. Survivors were younger, had higher body mass index, left ventricular ejection fraction, glomerular filtration rate, hemoglobin and sodium levels, and lower Framingham risk scores, amino-terminal pro-B type natriuretic peptide, troponin T, and urate values. They were more frequently treated with angiotensin receptor blockers, beta-blockers, mineralocorticoids receptor antagonists, digoxin, nitrates, hydralazine, statins, loop diuretics, and thiazides. The analysis of the circadian and weekly variability did not reveal significant differences between the four 6-h intervals or the days of the week. Mortality occurred more frequently during the winter (30.6%) compared with the other seasons (P = .024).

Keywords:

Heart failure

Mortality

Chronobiology

* Autor para correspondencia: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Km. 9,100, 28034 Madrid, España.

Correo electrónico: nribaspiza@gmail.com (N. Ribas).

Conclusions: All cause mortality does not follow a circadian pattern, but a seasonal rhythm in patients with heart failure. This finding is in contrast to the circadian rhythmicity of cardiovascular events reported in the general population.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito una mayor incidencia de eventos cardíacos durante las primeras horas de la mañana, principalmente por la variación circadiana que afecta al funcionamiento del sistema cardiovascular. La acentuación de la actividad del sistema nervioso simpático después del despertar y la consiguiente activación de neurohormonas y trombosis pueden tener un papel importante. Se han observado picos de incidencia de infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica, parada cardíaca extrahospitalaria, muerte súbita y fibrilación auricular paroxística en la población general durante las primeras horas después de despertar¹⁻⁸. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC), las variaciones circadianas de la muerte en este síndrome siguen sin estar claras. Solo tres estudios han analizado el patrón circadiano de la muerte en la IC y sus resultados son diferentes. Dos estudios evaluaron la muerte súbita y uno, la muerte por IC en fase terminal. Moser et al⁹ estudiaron el patrón de muerte súbita en 566 pacientes con IC avanzada y observaron un pico a primera hora de la mañana (de las 6:00 a las 11:59). En cambio, Carson et al¹⁰, en un ensayo multicéntrico realizado en 1.153 pacientes, no observaron el pico matinal, sino que describieron un pico de muerte súbita a última hora de la tarde en el subgrupo de pacientes isquémicos. Más recientemente, Aronow et al¹¹ presentaron los datos de un estudio sobre la hora de la muerte por IC congestiva tras un infarto de miocardio en pacientes de más de 60 años de edad, y observaron el mismo pico matinal de otros eventos cardiovasculares en la población general. Sin embargo, hasta ahora no se ha determinado el patrón circadiano de la muerte por cualquier causa en pacientes con IC.

Se ha descrito también previamente un aumento de las incidencias de infarto agudo de miocardio y de muerte súbita en la población general los lunes¹²⁻¹⁸. Sin embargo, no se sabe si se da la misma distribución semanal en los pacientes con IC. A pesar de los nuevos enfoques terapéuticos, la IC sigue teniendo mal pronóstico. La identificación de la causa y el momento de aparición de los eventos clínicos en estos pacientes puede permitir un abordaje más individualizado para mejorar el pronóstico, como un seguimiento más estricto en ciertos meses del año o un tratamiento orientado al estrés. Con este objetivo, se analizó la hora de la muerte en una gran cohorte de pacientes con IC para determinar la distribución de la mortalidad por cualquier causa según el patrón circadiano, el día de la semana y el mes y la estación del año.

MÉTODOS

Población en estudio

La población en estudio la formaron 1.233 pacientes consecutivos tratados en una unidad de IC multidisciplinaria de un hospital

terciario universitario con programa de trasplante cardíaco, entre enero de 2003 y diciembre de 2008. Todos los pacientes presentaban IC sintomática y recibían tratamiento según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁹. Se excluyó del análisis a los pacientes que recibieron un trasplante cardíaco durante el seguimiento. La etiología de la IC se determinó a partir de la historia clínica y con los resultados de las exploraciones de imagen cardíacas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del centro y se atiene a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki²⁰.

Variables del estudio

Se registraron datos demográficos, clínicos, ecocardiográficos y terapéuticos de todos los pacientes.

Determinación del modo y la hora de la muerte

Las muertes se dividieron en las siguientes categorías: muerte súbita, muerte por IC progresiva, otras muertes cardiovasculares y muerte no cardiovascular, según las definiciones propuestas por Narang et al²¹. La muerte súbita se definió como la muerte presenciada o no en ausencia de fallo circulatorio preexistente u otros modos de muerte, la reanimación de una parada cardíaca en ausencia de fallo circulatorio preexistente u otros modos de muerte, seguida de fallecimiento del paciente en un plazo de 24 h, o la ocurrida a pacientes similares durante el intento de reanimación. Las muertes debidas a un fallo de bomba progresivo se definieron por la presencia de al menos una de las siguientes situaciones en el momento de la muerte: *shock* cardiogénico, edema pulmonar, síntomas o signos de IC con necesidad de tratamiento intravenoso continuo o administración de oxígeno y confinamiento en cama a causa de los síntomas de IC. Otras muertes cardiovasculares incluyeron muerte por ictus, muerte perioperatoria, muerte por infarto mesentérico, muerte por oclusión vascular periférica y otras. Además, la muerte cardiovascular incluyó la muerte súbita, la muerte por IC progresiva, la muerte por ictus y otros eventos cardiovasculares. Las muertes no cardiovasculares incluyeron las debidas a infección, cáncer y otras.

Se realizó una llamada telefónica de seguimiento a todos los pacientes 1 año después de la inclusión. En caso de muerte del paciente, los investigadores del estudio clasificaron de manera retrospectiva el modo y el momento de la muerte. Si el paciente había fallecido en el hospital, los datos se obtuvieron mediante revisión de la historia clínica. Si el paciente había fallecido fuera del hospital, la información se obtuvo de los familiares. Dado que no siempre fue posible que la familia indicara la hora exacta de la muerte, se dividió el día en intervalos de 6 h, para asegurar que el margen de tiempo de cada muerte fuera correcto. En los casos en que fue imposible contactar con la familia, se consultó el registro de mortalidad del Servicio Catalán de Salud para determinar la fecha de la muerte. De estos pacientes, no se pudo obtener las circunstancias y la hora de la muerte, ya que esos datos no constan en este registro oficial.

Análisis estadístico

Como primer paso, se realizaron análisis descriptivos. Las variables discretas se describieron mediante frecuencia y porcentaje y las variables continuas, con media \pm desviación estándar. Las características basales de los pacientes de las dos categorías de mortalidad se examinaron con la prueba de la χ^2 para las variables discretas o con la prueba exacta de Fisher, en caso necesario. La comparación de las variables continuas entre los grupos se llevó a cabo con la prueba de la *t* de Student para datos no apareados, una vez demostrada la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov); de lo contrario, se utilizó una prueba no paramétrica (prueba de la *U* de Mann-Whitney). Se utilizó la prueba de la χ^2 , o la exacta de Fisher en caso necesario, para determinar si las diferentes distribuciones de la mortalidad en momentos diferentes eran estadísticamente significativas. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS para Windows (versión 17) y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características generales

Durante el periodo de estudio, se incluyó a un total de 1.233 pacientes, con una media de seguimiento de 29 ± 21 meses. De estos pacientes, 37 recibieron trasplante durante el periodo de seguimiento, por lo que se los excluyó del análisis. De los 1.196 pacientes restantes (media de edad, 69 ± 13 años; el 62% varones), fallecieron 418 (34,9%). Hubo 69 muertes súbitas (16,5%), 148 muertes debidas a IC progresiva (35,4%), 30 muertes cardiovasculares de otro tipo (7,2%) y 104 muertes no cardiovasculares (24,9%). En 67 pacientes (16%), no se pudo determinar el modo de muerte.

Las características clínicas de los pacientes en su conjunto se muestran en la [tabla 1](#), junto con las diferencias entre supervivientes y no supervivientes. Los no supervivientes recibían más frecuentemente tratamiento con fármacos utilizados en las clases funcionales más avanzadas. Conviene señalar que no hubo diferencias de supervivencia asociadas al sexo, la etiología isquémica o no isquémica de la IC o los siguientes factores de riesgo: antecedentes de tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus.

Análisis circadiano

Se pudo determinar la hora de la muerte, dentro de un intervalo de 6 h, en 283 de los 418 no supervivientes (68%). El análisis de la hora de la muerte no reveló diferencias significativas de la distribución entre los cuatro intervalos de 6 h ([figura 1](#)). No se observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes con hora de la muerte conocida respecto a los

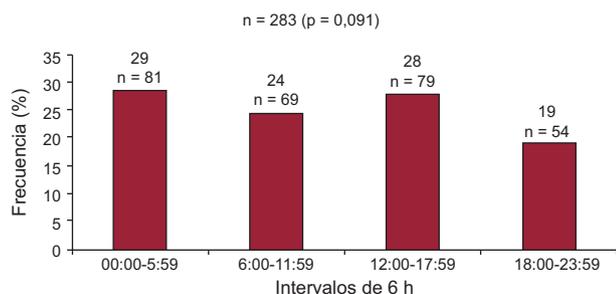


Figura 1. Distribución de frecuencias circadianas de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en intervalos de 6 h.

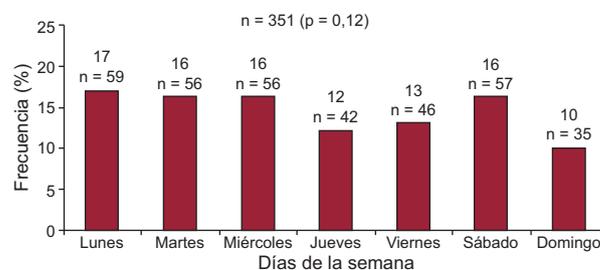


Figura 2. Distribución de frecuencias de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica según el día de la semana.

pacientes con hora de la muerte desconocida. La distribución podría variar por diferentes factores; en consecuencia, examinamos los eventos incluidos en las categorías preespecificadas de muerte súbita, muerte debida a IC progresiva, muerte cardiovascular en general, muerte no cardiovascular, grupos isquémico y no isquémico, índice de masa corporal, clase funcional de la *New York Heart Association* y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. No hubo diferencias significativas en la distribución horaria de las muertes en ninguno de estos grupos ($p = 0,05$ para todas las comparaciones). Los datos de mayor interés se indican en la [tabla 2](#).

Análisis por semana

Se dispuso de información sobre el día de la semana en 351 (84%) de las 418 muertes. No hubo diferencias en la mortalidad total en función del día de la semana ([figura 2](#)) ni al analizar los diferentes subgrupos de muerte súbita, muerte debida a IC progresiva, muerte cardiovascular en general, muerte no cardiovascular, etiología isquémica o no isquémica de la IC, índice de masa corporal, clase funcional de la *New York Heart Association* o fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p \geq 0,05$ para todas las comparaciones). Tampoco hubo diferencias cuando se realizó el subanálisis en función de la edad (mayor o menor de 65 años; $p = 0,425$).

Análisis mensual y estacional

La mortalidad (determinada en el 99,3% de los pacientes) se produjo con mayor frecuencia durante el invierno (30,6%), entre enero y marzo ([figura 3](#)); tan solo la comparación por pares (verano-invierno) con corrección de Bonferroni fue estadísticamente significativa ($p = 0,024$) ([figura 4](#)). Se observó también la misma distribución de frecuencias estacional de las muertes al analizar todos los subgrupos de pacientes.

El factor tiempo hasta la muerte no mostró ninguna influencia: no hubo diferencias de tiempo de seguimiento entre los niveles de cada variable de exposición (circadiano, día de la semana, mensual y estacional).

DISCUSIÓN

Ritmo circadiano de la mortalidad

Hasta donde se sabe, este es el primer estudio en el que se evalúa el patrón circadiano de la muerte en pacientes de todas las clases funcionales de la *New York Heart Association* (I-IV) de la IC. No se observa ninguna variabilidad circadiana de la mortalidad total entre los cuatro intervalos horarios establecidos. Además, el subanálisis de la distribución circadiana de la mortalidad cardiovascular de esta población mostró una distribución similar, sin picos de frecuencia de muertes en ninguno de los intervalos de tiempo.

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes del estudio comparados según su estado vital

	Población estudiada (n = 1.196)	Supervivientes (n = 778; 65%)	No supervivientes (n = 418; 35%)	p*
Sexo (varones)	738 (62)	467 (60)	271 (65)	0,103
Edad (años)	69 (13)	67 (14)	72 (10)	< 0,0001
Clase funcional de la NYHA				
I-II	868 (73)	610 (79)	258 (63)	< 0,0001
III-IV	319 (27)	166 (21)	153 (37)	< 0,0001
Etiología de la IC				
Isquémica	397 (33)	246 (32)	151 (36)	0,105
No isquémica	796 (67)	531 (68)	265 (61)	0,105
Idiopática	165 (14)	122 (16)	43 (10)	0,011
Valvular	306 (26)	180 (23)	126 (30)	0,007
Otras	325 (27)	229 (29)	96 (24)	0,018
Antecedentes de tabaquismo	588 (49)	385 (49)	203 (49)	0,959
Hipertensión	728 (61)	466 (60)	262 (63)	0,253
Diabetes mellitus	380 (32)	236 (30)	144 (35)	0,110
Dislipemia	456 (38)	314 (40)	142 (34)	0,043
IMC (Kg/m²)	28 (5)	28 (5)	27 (5)	< 0,0001
Ritmo cardíaco				
Ritmo sinusal	667 (56)	477 (62)	190 (46)	< 0,0001
Fibrilación/aleteo auricular	426 (36)	251 (32)	175 (42)	< 0,001
Marcapasos	101 (8)	49 (6)	52 (12)	< 0,001
Desfibrilador automático implantable	102 (9)	72 (9)	30 (7)	0,226
Puntuación de Framingham	1,6 ± 1,3	1,4 ± 1,2	2,0 ± 1,4	< 0,0001
Seguimiento (meses)	29 ± 21	35 ± 22	17 ± 15	< 0,0001
Parámetros ecocardiográficos				
FEVI (%)	44 ± 18	46 ± 18	42 ± 18	< 0,001
DAI (mm)	49 ± 10	48 ± 9	51 ± 11	< 0,0001
DTDVI (mm)	57 ± 11	56 ± 10	58 ± 11	0,056
Bioquímica hemática				
MDRD (ml/min/1,73 m ²)	61 ± 22	64 ± 23	55 ± 21	< 0,0001
NT-proBNP (ng/l)	1.522 [482-3.564]	1.385 [444-2.973]	1.962 [592-5.477]	< 0,0001
Hb (g/l)	128 ± 20	130 ± 19	124 ± 20	< 0,0001
Troponina T (μg/l)	0,010 [0,010-0,028]	0,010 [0,010-0,020]	0,018 [0,010-0,050]	< 0,0001
Na (mmol/l)	139 ± 4	140 ± 4	138 ± 4	< 0,0001
Uratos (mmol/l)	438 ± 140	415 ± 132	482 ± 144	< 0,0001
Tratamiento farmacológico				
IECA	540 (45)	363 (47)	177 (43)	0,173
ARA-II	236 (20)	182 (24)	54 (13)	< 0,0001
Bloqueadores beta	580 (49)	439 (57)	141 (34)	< 0,0001
Antagonista de receptores de mineralcorticoideos	411 (35)	228 (29)	183 (44)	< 0,0001
Digoxina	333 (28)	183 (24)	150 (36)	< 0,0001
Nitratos	375 (31)	204 (26)	171 (41)	< 0,0001
Hidralazina	107 (9)	47 (6)	60 (15)	< 0,0001
Tratamiento antitrombótico	344 (29)	234 (30)	110 (27)	0,186
Anticoagulantes orales	548 (46)	338 (44)	210 (51)	0,020
Antiarrítmicos	245 (21)	148 (19)	97 (24)	0,080
Antagonistas del calcio	91 (8)	68 (9)	23 (6)	0,046
Estatinas	528 (44)	379 (49)	149 (36)	< 0,0001
Fármacos antidiabéticos	308 (26)	194 (25)	114 (28)	0,354
Diuréticos de asa	946 (79)	573 (74)	373 (90)	< 0,0001
Tiacidas	224 (19)	117 (15)	107 (26)	< 0,0001
Alopurinol	195 (17)	116 (15)	79 (19)	0,058

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DAI: diámetro auricular izquierdo; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MDRD: filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; NYHA: *New York Heart Association*.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

*Corresponde a las comparaciones de los dos grupos de pacientes (supervivientes y no supervivientes) con la aplicación de la prueba exacta de Fisher para las variables discretas y la prueba de la t de Student para las variables continuas.

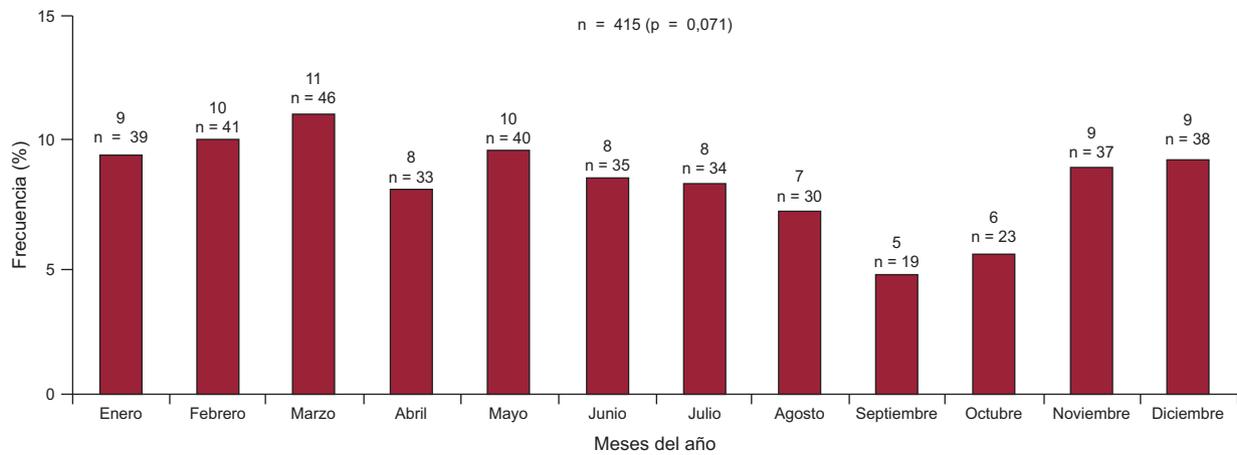


Figura 3. Distribución de frecuencias mensuales de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

Estos resultados contrastan con los picos horarios de eventos cardiovasculares observados en la población general. En estudios poblacionales grandes se ha observado una distribución circadiana no uniforme de los eventos cardiacos, con un pico matinal (entre las 6:00 y las 11:59)¹⁻⁸. Además, se describió también un pico secundario al anochecer (entre las 18:00 y las 23:59)^{1,2,6}, lo cual indica un pico de eventos bimodal. El pico matinal de eventos cardiacos se ha atribuido a la acentuación de la actividad del sistema nervioso simpático después del despertar. En cambio, las razones que explican un segundo máximo al anochecer son menos obvias y es posible que reflejen un proceso diferente.

Dado que el sistema nervioso simpático se activa de manera característica en la IC, causando una estimulación neurohormonal crónica²², se esperaba observar una distribución más uniforme del patrón circadiano de la mortalidad. En este síndrome, la activación neurohormonal constante podría ser la causa de la desaparición del máximo matinal de la mortalidad descrita en la población general. Además, es posible que los tratamientos de la IC, que generalmente comportan un bloqueo neurohormonal, y los bloqueadores beta amortigüen el aumento de la actividad neurohormonal y otros cambios relacionados con las catecolaminas que se producen en las primeras horas de la mañana.

Ritmo semanal de la mortalidad

La prevalencia de los eventos cardiovasculares los lunes, en comparación con el resto de la semana, se atribuye al paso de un periodo de actividad no programada a uno de actividad programada¹². El inicio de un infarto agudo de miocardio muestra un pico los lunes, sobre todo en la población laboralmente activa¹³, lo cual respalda la hipótesis de que los factores desencadenantes externos

pueden desempeñar un papel en la causalidad aguda de esta enfermedad, probablemente estimulando también la actividad del sistema nervioso simpático. Además, al analizar el patrón semanal de la muerte súbita, el aumento de la mortalidad los lunes es aun más pronunciado en los pacientes ≤ 65 años en comparación con los más ancianos, aparentemente jubilados¹⁴. Sin embargo, en nuestra población con IC, no se observó un pico semanal de los episodios en los dos grupos de edad (menor o mayor que 65 años), lo cual puede respaldar la hipótesis de que una activación simpática permanente y el tratamiento específico de estos pacientes causan la desaparición de los picos de eventos, cuya distribución se normaliza. No se registró la situación laboral de los pacientes, pero la mayoría de ellos estaban en edad de jubilación y se debe tener en cuenta que los pacientes con IC grave no suelen

Tabla 2

Análisis de subgrupos del patrón circadiano de la mortalidad

Hora del día (intervalos de 6 h)	n (%)	p
Mortalidad total		0,091
00.00-05.59	81 (28,6)	
06.00-11.59	69 (24,4)	
12.00-17.59	79 (27,9)	
18.00-23.59	54 (19,1)	
Muerte súbita		0,685
00.00-05.59	13 (28,9)	
06.00-11.59	11 (24,4)	
12.00-17.59	13 (28,9)	
18.00-23.59	8 (17,8)	
Insuficiencia cardiaca progresiva		0,361
00.00-05.59	33 (26,2)	
06.00-11.59	31 (24,6)	
12.00-17.59	38 (30,2)	
18.00-23.59	24 (19)	
Muerte cardiovascular		0,115
00.00-05.59	53 (27,2)	
06.00-11.59	47 (24,1)	
12.00-17.59	59 (30,3)	
18.00-23.59	36 (18,5)	
Muerte no cardiovascular		0,653
00.00-05.59	26 (30,2)	
06.00-11.59	22 (25,6)	
12.00-17.59	20 (23,3)	
18.00-23.59	18 (20,9)	

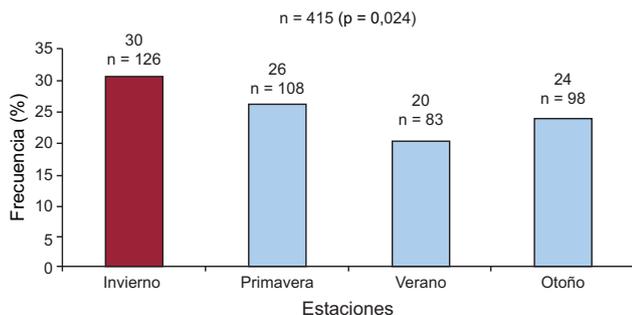


Figura 4. Distribución de frecuencias estacionales de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

estar activos; por lo tanto, no se puede extraer conclusiones definitivas al respecto.

Ritmo estacional de la mortalidad

Se observó una variación estacional significativa con una incidencia máxima de mortalidad en invierno. Esta distribución es similar al patrón estacional de mortalidad descrito anteriormente para los eventos cardiovasculares en la población general^{14,23-25}. Además, cuando se estudió una población con IC, se describió el mismo patrón de mortalidad estacional¹⁵⁻¹⁸. Hay varios mecanismos fisiológicos que pueden intervenir en esta variación estacional¹⁷. En primer lugar, el estrés hemodinámico y la activación neurohumoral relacionados con una disminución de la temperatura ambiente pueden agravar la IC. En segundo lugar, la isquemia miocárdica y las arritmias inducidas por el descenso de la temperatura podrían aumentar el riesgo de descompensación de la IC. En tercer lugar, en invierno puede haber mayor incidencia de infecciones respiratorias que agraven la IC. En cuarto lugar, los picos invernales de consumo de alcohol pueden agravar la IC al reducir la contractilidad del miocardio e inducir fibrilación auricular^{26,27}. Además, debe señalarse que los ancianos tienen menos capacidad de regulación de la temperatura corporal y son más vulnerables a las infecciones respiratorias, lo cual podría hacer que fueran más propensos a la descompensación que otros grupos de edad. Para evaluar mejor las diferencias estacionales, se debe recordar que durante el verano los ingresos por IC tienden a ser menos en los grandes hospitales urbanos debido a las estancias en localidades rurales o en la costa durante las vacaciones. En consecuencia, un análisis de la mortalidad intrahospitalaria comparada con la extrahospitalaria sería de interés para futuros estudios.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, el diseño es retrospectivo, por lo que no se realizaron autopsias para establecer la causa de la muerte y la potencia estadística es insuficiente para rechazar la hipótesis nula para todos los distintos modos de muerte. La hora de la muerte pudo determinarse en intervalos de 6 h en el 68% de los pacientes. No obstante, no se observaron diferencias significativas en las características clínicas de los pacientes entre hora de la muerte conocida y desconocida. Otras variables no registradas, como las comorbilidades o la situación laboral, pueden desempeñar un papel en los resultados obtenidos. Por último, se debe comentar el porcentaje sorprendentemente bajo de pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y bloqueadores beta. La unidad de IC en la que se atendió a la población estudiada es una unidad especializada a la que se remite a pacientes con una IC evolucionada. Explicaciones frecuentes para no utilizar estos fármacos fueron la hipotensión en pacientes con necesidad de dosis altas de diuréticos o pacientes isquémicos que requieren dosis altas de vasodilatadores, la insuficiencia renal avanzada o la hiperpotasemia.

Implicaciones clínicas

A pesar de estas limitaciones, nuestros resultados pueden tener consecuencias importantes en el tratamiento clínico de estos pacientes. En invierno se debería monitorizar de manera más estricta para detectar y corregir las exacerbaciones en un estadio

inicial. Además, fomentar la vacunación podría reducir el agravamiento de la IC asociado a las infecciones en invierno.

CONCLUSIONES

En esta serie amplia, los pacientes con IC no mostraron picos de mortalidad circadianos ni por día de la semana, a diferencia del patrón de eventos cardiovasculares que se da en la población general. Esta observación respalda la existencia de cambios fisiopatológicos importantes en la IC y puede aportar una perspectiva adicional respecto al mecanismo de la muerte y las posibles formas de prevenirla. Por último, se ha descrito un pico sustancial de mortalidad en invierno, lo cual indica que una monitorización más estricta de estos pacientes durante ese periodo del año puede mejorar su pronóstico.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido apoyo económico del Instituto de Salud Carlos III, REDINSCOR (Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardíaca) RD06/0003/0015 y RETICS (REdes Temáticas de investigación Cooperativa en Salud); Red Cardiovascular (RD12/0042/0047), Ministerio de Economía y Competitividad (Juan de la Cierva, JCI-2012-14025) y TerCel (Red de Terapia Celular) (RD12/0019/0029).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al; the MILIS Study Group. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313:1315-22.
- Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:267-75.
- Pepine CJ. Circadian variations in myocardial ischemia: Implications for management. *JAMA*. 1991;265:386-90.
- Levine RL, Pepe PE, Fromm Jr RE, Curka PA, Clark PA. Prospective evidence of a circadian rhythm for out-of-hospital cardiac arrests. *JAMA*. 1992;267:2935-7.
- Willich SN. Epidemiologic studies demonstrating increased morning incidence of sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1990;66:15G-7G.
- Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Toffler GH, Aylmer G, Klangos I, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*. 1987;75:131-8.
- Capucci A, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P, Biancalana G, et al. Daily distribution of atrial arrhythmic episodes in sick sinus syndrome patients: implications for atrial arrhythmia monitoring. *Europace*. 2012;14:1117-24.
- López Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar García MD, Andrés de Llano JM, Alberola López C, Ardura Fernández J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:850-8.
- Moser DK, Stevenson WG, Woo MA, Stevenson LW. Timing of sudden death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:963-7.
- Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, Anderson S, Belkin R, Neuberger GW, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: Results from prospective randomized amlodipine survival trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:541-6.
- Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients > 60 years of age. *Am J Cardiol*. 2003;92:1354-5.
- Friedman EH. Morning and Monday: critical periods for the onset of AMI. *Eur Heart J*. 1994;15:1727.
- Willich SN, Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Arntz HR, Keil U. Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population. *Circulation*. 1994;90:87-93.
- Arntz H, Willich SN, Schreiber C, Brüggemann T, Stern R, Schultheiss H. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. population-based analysis of 24061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000;21:315-20.
- Boulay F, Berthier F, Sisteron O, Gendreike Y, Gibelin P. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999;100:280-6.

16. Martínez-Sellés M, García Robles JAG, Prieto L, Serrano JA, Muñoz R, Frades E, et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:779–86.
17. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate: Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:760–6.
18. Inglis SC, Clark RA, Shakib S, Wong DT, Molaee P, Wilkinson D, et al. Hot summers and heart failure: Seasonal variations in morbidity and mortality in Australian heart failure patients (1994–2005). *Eur J Heart Fail.* 2008;10:540–9.
19. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008;29:2388–442.
20. Rickham PP. Human experimentation. Code of Ethics of The World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J.* 1964;2:177.
21. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJS, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1996;17:1390–403.
22. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: Clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:375–85.
23. Ornato JP, Peberdy MA, Chandra NC, Bush DE. Seasonal pattern of acute myocardial infarction in the national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1684–8.
24. Spencer FA, Goldberg RJ, Becker RC, Gore JM. Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second national registry of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1226–33.
25. González Hernández E, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J, López Merino V, Sanjuán Mañez R, Echánove Errazti I, et al. Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:12–9.
26. Kupari M, Koskinen P. Seasonal variation in occurrence of acute atrial fibrillation and relation to air temperature and sale of alcohol. *Am J Cardiol.* 1990;66:1519–20.
27. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Salto A, Helanza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:427–36.