

REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

*Desencadenantes de síndromes coronarios agudos.
Relaciones fisiopatológicas*

José Ángel González Pliego*

Resumen

El propósito de esta revisión, es analizar la relación entre los diversos estímulos externos disparadores y el desarrollo de síndromes coronarios agudos; se explican con base en las evidencias actuales, las interacciones fisiopatológicas entre ambos y se hacen propuestas preventivas a fin de impedir las consecuencias mórbidas y letales que su ocurrencia implica.

Palabras clave: Disparadores. Fisiopatología. Prevención. Síndromes coronarios.
Key words: Triggers. Pathophysiology. Prevention. Coronary syndromes.

Introducción

A diferencia de los cambios intrínsecos crónicos de acumulación lipídica progresiva en el centro y degradación de la capa fibrosa por procesos proteolíticos e inflamación que hacen a la placa aterosclerosa proclive a la ruptura,¹⁻³ los mecanismos disparadores externos como el ejercicio, el estrés emocional, los cambios ambientales y otros, pueden desencadenar procesos internos como fuerzas biomecánicas y hemodinámicas y/o cambios en las características físicas y funcionales de la sangre y en la actividad plaquetaria y disfunción endotelial que, en conjunto, llevan a la culminación del daño vascular que se traduce clínicamente en infarto agudo del miocardio

Summary

TRIGGERING OF ACUTE CORONARY SYNDROMES.
PATHOPHYSIOLOGIC RELATIONSHIPS

In this review, the relationship of external triggers with the development of acute coronary syndromes is described. Based on current evidence, the pathophysiological mechanisms that probably result in the rupture of vulnerable coronary plaques are revised and preventive measures to stop the functional and lethal consequences of its occurrence are proposed. (Arch Cardiol Mex 2006; 76: 208-221)

(IAM) con o sin onda Q, angina inestable (AI) o muerte súbita (MS).

Desde hace más de una década, varios autores han examinado el papel de posibles factores clínicos precipitantes de síndromes coronarios agudos (SCA). Estos disparadores externos se han identificado hasta en aproximadamente la mitad de los sujetos analizados;⁴ destacan la actividad física, el agobio emocional, la excitación sexual y la adopción abrupta del ortostatismo, usualmente por la mañana después de despertar.^{5,6}

Esta revisión analiza la evidencia de la relación de los distintos disparadores externos con los SCA, y su interacción fisiopatológica; finalmente, se hacen algunas observaciones de aplicación

* Jefe del Departamento de Cardiología.

Departamento de Cardiología. UMAE. Hospital de Especialidades. CMNO. IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. José Ángel González Pliego. Departamento de Cardiología, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS. Belisario Domínguez Núm. 1000, Col. Independencia, 44349, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 0133-36-17-00-60, Ext. 31523. Fax 0133-36-47-42-60

E-mail: gopa1@att.net.mx

Recibido: 5 de agosto de 2005

Aceptado: 28 de octubre de 2005

práctica para la prevención de la catástrofe clínica que ellos representan.

Disparadores de los síndromes coronarios agudos

Actividad física

El ejercicio puede producir SCA.^{7,8} Según algunas series de pacientes con esta patología, entre el 5% y el 14% de los casos la actividad física intensa precedió al inicio de los síntomas.⁹ En el estudio TRIMM (Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction),⁷ se entrevistaron 1,194 pacientes con IAM respecto a las horas previas al episodio agudo y se comparó la frecuencia del ejercicio físico en este período, con la frecuencia usual de tal ejercicio en el año precedente. El ejercicio intenso al inicio de los síntomas fue informado por 7.1% de los pacientes, comparado con el 3.9% en el grupo control. El incremento en el riesgo relativo (RR) debido al ejercicio físico durante y en la hora posterior al evento fue 2.1 (IC95%: 1.1-3.6). También pudo detectarse una diferencia significativa ($p < 0.01$) en el RR de personas habituadas al ejercicio intenso regular al menos cuatro veces a la semana, comparado con quienes lo hacían menos de cuatro veces (RR 1.3 y 6.9 respectivamente). Este hallazgo sugiere que el riesgo de IAM asociado con el ejercicio intenso, es significativamente mayor si se cultiva un estilo de vida sedentario. Las entrevistas a 1,228 pacientes sobre sus actividades previas al IAM en el estudio Onset,⁸ arrojaron 4.4% con ejercicio intenso; los síntomas comenzaron durante la actividad y el tiempo de inducción fue menor de una hora. El RR estimado de IAM en la hora siguiente al ejercicio fue 5.9 (IC95%: 4.6-7.7). Entre quienes usualmente se ejercitaban menos de una vez, de una a dos, de tres a cuatro o cinco o más veces por semana, los RR respectivos fueron 107 (IC95%: 67-171), 19.4 (9.9-38.1), 8.6 (3.6-20.5) y 2.4 (1.5-3.7). A más actividad física, menor RR durante el ejercicio.

La naturaleza retrospectiva de este tipo de estudios, impone reservas para la interpretación cabal de sus resultados, pues entre otros defectos metodológicos, existe la posible sobre-estimación del ejercicio o de otros disparadores por parte de los pacientes.

La relación del ejercicio con la MS es difícil de evaluar por la dificultad para lograr información detallada de las horas anteriores al suceso; aun quienes son reanimados, pueden no representar

al grupo de quienes mueren repentinamente y sus recuerdos pueden estar influenciados por el trauma psicológico. En los pacientes con desfibrilador implantable, otra posible fuente de información, existe "a priori", sesgo de selección.⁹ Lo que parece claro de acuerdo a una cohorte prospectiva de 7,735 hombres de edad mediana, de 24 poblaciones británicas, con y sin cardiopatía isquémica, seguida durante 8 años, es que el ejercicio regular se asocia inversamente con el riesgo de MS ($p < 0.05$) en los sujetos sin enfermedad coronaria.¹⁰ En los isquémicos puede ser un arma de doble filo; el esfuerzo físico agudo, sobre todo cuando es efectuado por el enfermo coronario usualmente inactivo, se asocia con un riesgo sustancial de SCA.¹¹ Pero aunque el RR del ejercicio intenso agudo puede ser alto, el absoluto es relativamente pequeño.¹² Por otro lado, la actividad física regular tiene efectos benéficos y reduce la mortalidad tanto en pacientes con enfermedad isquémica aterosclerosa¹³ como sin ella.¹⁴ Por ejemplo, en un metaanálisis de 51 pruebas de rehabilitación con ejercicio, se documentó una reducción de 27% en mortalidad total y del 31% en mortalidad por enfermedad coronaria en un seguimiento promedio de 2.4 años;¹⁵ los beneficios son compartidos por ambos géneros^{16,17} y son proporcionados tanto por la caminata, como por el ejercicio intenso.¹⁷ Más aún, recientemente se ha demostrado que el papel protector de la angina preinfarto (un equivalente clínico de preconditionamiento isquémico) en ancianos con IAM, es significativamente mayor en sujetos con alto nivel de actividad física (OR, 0.09; IC95% 0.01-0.5; $p < 0.05$).¹⁸

Factores emocionales

Según algunas series, entre el 4% y el 18% de los casos con IAM son inmediatamente precedidos por estrés emocional.⁹ En las dos horas siguientes a un brote de ira, el RR de SCA aumentó al doble en el Onset.⁸ En este estudio, 39 de 1,623 pacientes (2.4%) se identificaron como iracundos en las dos horas previas al evento agudo. En esta población, los usuarios regulares de aspirina tuvieron un RR significativamente ($p < 0.05$) menor (1.9% vs 2.9% respectivamente).

En el TRIMM,⁷ fue más probable que los pacientes informaran situaciones emocionalmente perturbadoras como posibles disparadores de un IAM ($p < 0.05$), pero otros hechos emotivos como la muerte de amigos o familiares en las semanas previas al evento índice, fueron similares en

ambos grupos; el estrés laboral tampoco fue diferente de manera significativa, aunque la tendencia fue mayor en los pacientes que en los controles. En este sentido, es de interés la observación de que en hombres japoneses que trabajaban más de 60 horas a la semana, tuvieron el doble de riesgo de sufrir un IAM que los que trabajaban 40 horas o menos. Asimismo, entre aquellos que en dos noches de una semana dormían cinco o menos horas, la probabilidad de eventos agudos podía ser hasta triple, aún eliminando la influencia de otros factores de riesgo coronario.¹⁹

La ansiedad²⁰ y la conducta tipo A, son las características de personalidad que más predisponen a SCA; los componentes de la segunda que se asocian a mayor riesgo, son la hostilidad, el cinismo y la ira;²¹ en cuanto a la ansiedad, la fóbica podría relacionarse de modo particular a eventos fatales.^{22,23}

La relación entre las características psicológicas y eventos isquémicos fatales, se estudió prospectivamente en 1,408 hombres de 40 a 64 años reclutados entre 1972 y 1978 y con un seguimiento promedio de 20.9 años, después de contestar un cuestionario con escalas calificadoras de seis patologías neuropsiquiátricas. Las calificaciones correspondientes a la neurosis obsesiva y de somatizaciones por ansiedad y a la escala total, fueron significativamente más altas ($p = 0.01$) en quienes sufrieron un evento isquémico fatal en el seguimiento a largo plazo que entre los sobrevivientes, independientemente de otros factores de riesgo conocido. La asociación de muerte súbita con ansiedad fóbica fue significativa en los primeros 10 años y mostró una tendencia lineal a la disminución con el tiempo.²⁴ Datos epidemiológicos recientes indican que la depresión aumenta de manera significativa el riesgo de IAM, independientemente de la presencia de factores de riesgo coronario tradicionales.^{25,26} En la población mayor de 60 años, la posibilidad de muerte, accidente cerebrovascular e IAM, se ha asociado con síntomas depresivos crecientes.²⁷

Estrés marital

Hay evidencias de que una relación matrimonial de mala calidad, es un factor de riesgo independiente e interactivo en mujeres con enfermedad coronaria²⁸ y se ha demostrado un peor pronóstico clínico cardiovascular en 5 años de seguimiento de mujeres de 30 a 65 años en que-

nes se documentó estrés marital al ser admitidas por un SCA.²⁹

Por otro lado, entre los sobrevivientes seguidos 9 años después de terminada la Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), el RR de los hombres divorciados para mortalidad total, fue de 1.37 (IC95% 1.09-1.72), comparado con los que permanecieron casados.³⁰

El vínculo entre la disfunción marital y la evolución clínica, podría explicarse por la mayor presencia de aterosclerosis subclínica —según el grosor de la íntima-media y de placas de ateroma en las arterias carótidas— y su más rápida progresión en mujeres con matrimonios poco satisfactorios.³¹ Aunque otros factores de riesgo pueden contribuir a la diferencia entre las mujeres con matrimonios óptimos vs insatisfactorios, las relaciones de alta calidad pueden proteger contra enfermedades cardiovasculares en las mujeres.

Actividad sexual, sismos y amenazas de guerra

Aunque en estas variedades de agobio se combinan los componentes físico y emocional, pueden participar otros factores.

La actividad sexual es en ocasiones un disparador de SCA. Se ha demostrado un incremento de 2.5 veces en el RR para estos eventos en las dos horas que siguen al coito;³² sin embargo, en vista de que la actividad sexual sólo contribuyó en el 0.9% de los casos, el riesgo absoluto es extremadamente reducido; además, el RR no fue mayor en sujetos con SCA previos y el ejercicio regular confirió cierta protección.

Aproximadamente 35% de los hombres entre los 40 y los 70 años tiene disfunción eréctil^{33,34} y, en nuestro medio, este segmento etario de la población, que además comparte la mayor prevalencia de enfermedad coronaria, principal causa de muerte en el país,³⁵ va en aumento.³⁶ Este hecho epidemiológico, hace altamente probable que en la práctica se pueda dar el uso combinado de fármacos vasodilatadores coronarios, como los que se usan para tratar la falla sexual masculina. El citrato de sildenafil (Viagra), es un avance mayor en el manejo de esta condición y se prescribe con frecuencia; aunque tiene una incidencia pequeña de efectos cardiovasculares de cuantía, puede producir hipotensión arterial significativa es sujetos susceptibles; en este grupo caen los cardiopatas isquémicos que reciben nitratos para aliviar la angina y hay re-

portes de muertes en las que el uso de Viagra puede estar involucrado.³⁷ Hasta agosto de 1998, se habían informado a la FDA (Food and Drugs Administration), 69 muertes en pacientes que habían usado la droga; de éstas, 49 fueron por eventos cardíacos y en 12 se sospechó una interacción entre Viagra y nitratos.^{38,39}

Aunque al parecer la combinación de nitratos con sildenafil lleva a hipotensión arterial irreversible, IAM y muerte en hombres con isquemia miocárdica preexistente, una hipótesis alternativa es que, quienes ya no tenían vida sexual activa, la reanuden abruptamente y de modo potencialmente extenuante.⁹

Cuando en enero de 1995 ocurrió el peor sismo visto en Japón, el número de casos con IAM aumentó 3.5 veces en el mes siguiente y la proporción de mujeres (53%) fue significativamente mayor que en los años anteriores; además, su calificación en los índices de trastornos de estrés fue notoriamente mayor que en los hombres. Entonces, después de un siniestro sísmico, el estrés emocional severo puede disparar SCA, especialmente en mujeres.⁴⁰

En Northridge, California, el número de MS durante el sismo de enero de 1994 se elevó significativamente de un promedio diario de 4.6 a 24. En la semana siguiente, la incidencia de MS fue inusualmente baja ($2.7 \pm 1.2/\text{día}$),⁴¹ lo que sugiere que el estrés emocional puede precipitar SCA en quienes están predispuestos.

Mientras que en las 3 semanas y en las 5 semanas después el sismo japonés persistieron los eventos coronarios y cerebrales respectivamente,⁴² éstos se abatieron en las 2 semanas siguientes al temblor de Northridge;⁴³ puesto que la población afectada en el primero estuvo incluida en el epicentro y sufrió mayor daño, la persistencia del estímulo estresante podría explicar estas diferencias; además, en vista de que el 31% de los habitantes de la isla oriental eran ancianos, pudieron ser más propensos a sucesos cardiovasculares durante más tiempo después del fenómeno natural.⁴⁴ Finalmente, la ausencia de un aumento en eventos cardíacos durante o después de movimientos telúricos ocurridos por la tarde (a diferencia de las primeras horas de la mañana como el nipón y el californiano),⁴⁵ da vigencia al ritmo circadiano como factor determinante en la ocurrencia de SCA.⁴⁶

Durante los días iniciales de la Guerra del Golfo en 1991, se observó el efecto de las amenazas de guerra sobre la incidencia de patologías corona-

rias agudas en la población civil israelí.⁴⁷ La mortalidad, especialmente la debida a causas cardiovasculares, se elevó 58% el día del primer ataque a las ciudades israelíes y el efecto fue mayor en las mujeres (77%) que en los hombres (41%).⁴⁸

Factores ambientales

La contaminación del aire se ha asociado a mortalidad cardiovascular. Ya desde hace 50 años, se observó un incremento sustancial de la misma en Londres durante un desastre por smog;⁴⁹ recientemente se documentó una mayor admisión hospitalaria en relación a mayores concentraciones de contaminantes, sobre todo partículas inhalables menores de 10 micrones y dióxido de azufre (SO_2).⁵⁰

Al estudiar la relación entre la contaminación del aire y la mortalidad por causas específicas en 10 países de la Comunidad Europea⁵¹ y en otras pruebas internacionales,^{52,53} se ha observado una relación positiva entre la polución ambiental y la incidencia de SCA. De nuevo, los contaminantes mayormente responsables fueron partículas (PM10), SO_2 y ozono (O_3), sobre todo en verano y a pesar de niveles alrededor o menores a las recomendaciones vigentes. Al analizar la relación entre la contaminación del aire y la mortalidad diaria durante 1990 a 1992 en la ciudad de México, solamente las partículas suspendidas totales mostraron un exceso de mortalidad de 6% por 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; no se apreció un efecto independiente del O_3 , pero es difícil atribuir los efectos documentados a un contaminante único, dada la complejidad y variabilidad de la mezcla a la que la población se expone.⁵⁴

Los datos observacionales más novedosos, confirman que la exposición breve a un incremento de por lo menos 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de O_3 (pero no de SO_2 o dióxido de nitrógeno $-\text{NO}_2-$), se relaciona significativamente con la ocurrencia de un IAM dentro de los dos días siguientes, sobre todo en hombres de 55 a 64 años, sin antecedentes de cardiopatía isquémica.⁵⁵

La asociación significativa entre la exposición al tráfico vehicular y el inicio de un IAM en la hora posterior, sobre todo cuando los sujetos se mantienen más tiempo en el medio de transporte,⁵⁶ sugiere que la contaminación ambiental por el tráfico, puede tener un efecto disparador del IAM,^{57,58} aunque se esperan datos más objetivos que podrían motivar la aplicación de intervenciones de salud pública.⁵⁹

Tabaquismo

Hay evidencias sugestivas de que el fumar es no sólo un factor de riesgo a largo plazo para aterosclerosis coronaria, sino que además puede ser un disparador para el desarrollo de un trombo y las manifestaciones propias de los SCA. Por ejemplo, de una serie de 113 pacientes muertos repentinamente, en 54 se apreció obstrucción ateromatosa sin trombosis aguda; los otros 59 tenían un trombo. De los hombres con este hallazgo, 75% fueron fumadores, mientras que de aquéllos con placas estables, sólo el 41% tenían el hábito ($p < 0.01$).⁶⁰

Bolinder⁶¹ demostró un exceso de riesgo de mortalidad cardiovascular de 40%, entre usuarios de formas de tabaco sin humo en una cohorte de 135,000 trabajadores de la construcción, cuyos hábitos de consumo fueron registrados al principio de la década de 1970 y con un seguimiento de 12 años. En cambio, al comparar en un estudio de casos y controles el riesgo de IAM de esta forma de uso de tabaco con el hábito de fumar, y después de eliminar la influencia de múltiples factores de riesgo coronario, la OR fue de 0.58 (IC95% 0.35 a 0.94) para los consumidores de tabaco sin humo y 3.53 (IC95% 2.48 a 5.03) para los fumadores.⁶² Las diferencias en los resultados de ambos estudios podrían explicarse porque los grupos fueron distintos, la prevalencia de uso de tabaco sin humo, los años en que se efectuaron los estudios y los diseños metodológicos de los mismos fueron diferentes.⁶³ En nuestro medio, el 60% de 1,030 pacientes con SCA fueron fumadores.⁶⁴

Variación circadiana

Desde 1985 se ha sugerido la presencia de cambios circadianos en la ocurrencia de eventos coronarios agudos;⁶⁵ el patrón circadiano, con un riesgo predominante durante la mañana y una sima de brotes isquémicos durante la noche, es ahora ampliamente aceptado.^{66,67} Uno de cada 11 IAM y 1 de cada 15 MS, son resultado del riesgo excesivo matinal;⁶⁸ este riesgo 2 a 3 veces mayor de SCA, se observa en las primeras tres horas después de despertar ($p < 0.01$).⁷

Dos estudios prospectivos mayores,^{69,70} confirman el pico de eventos coronarios por la mañana; este hecho es más evidente al efectuar mediciones seriadas de CPK para definir el tiempo de inicio del síndrome.⁶⁵ Parece poco probable entonces, que la incidencia preferentemente matutina se deba a un artefacto informativo que algu-

nos han pretendido atribuir al “reporte hasta despertar”, que sugeriría que en realidad, los síntomas comenzaban cuando el paciente aún dormía.⁹

Algunos autores han descrito un segundo pico de sucesos agudos vespertinos o al anochecer, con una variación circadiana bimodal: de 06:00 h a 12:00 h y de 18:00 h a 24:00 h.^{71,72} Otros, demostraron un acmé vespertino y un pico matutino secundario en el subgrupo de pacientes con MS.⁷³ Estas diferencias pueden reflejar distintos estilos de vida o patrones de reposo/actividad.

El riesgo de sufrir catástrofes cardiovasculares, es mayor si a la variante circadiana se añaden otros posibles disparadores; se ha demostrado que es más probable la ocurrencia de períodos isquémicos con altos niveles de actividad física ($p < 0.001$) y que éstos son menores pero aún de significación en las primeras horas de la tarde, pero no en la noche.⁷⁴

Todas las formas de SCA tienen influencia circadiana. Las muertes abruptas aumentan 3 veces en el RR por la mañana⁷⁵ y ocurren de preferencia en las primeras horas después de despertar;⁷⁶ la fibrilación y la taquicardia ventriculares como causas del hecho súbito, siguen el modelo circadiano; en cambio, la asistolia y la disociación electromecánica se distribuyen equitativamente durante todo el día.^{77,78} En la angina inestable y el IAM sin onda Q, también se ha demostrado la distribución circadiana del riesgo para su presentación ($p < 0.001$).⁶⁶

Es de interés el hecho de que en los pacientes diabéticos incluidos en el ISIS-2 ($n = 12,163$), no se documentó una tendencia circadiana en el registro de eventos, quizá debido a la disfunción autonómica que sucede con frecuencia en esta población;⁷⁰ este hallazgo, sin embargo, no ha sido confirmado en otras series, según las cuales sí ocurrió en los portadores de enfermedad vascular periférica o cerebral.⁷⁹

Variación semanal y estacional

El riesgo de SCA es mayor al principio de la semana que en los otros días;^{67,80} de hecho, esta tendencia se ha observado durante todo el fin de semana y un porcentaje elevado de MS (18.6%) sucedieron en sábado en el estudio ARCOS.⁷³ En cambio, cuando se analizaron los datos de 2,636 casos con IAM y 2,960 con MS incluidos en un estudio conducido por el Centro MONICA de Augsburg,⁸¹ los primeros mos-

traron una franca tendencia a ocurrir en lunes ($p < 0.01$), mientras que los eventos fatales repentinos se distribuyeron igualmente en toda la semana. Al examinar la incidencia de IAM en la población laboralmente activa ($n = 2,075$), se apreció en ésta un incremento de 33% en el RR en los lunes ($p < 0.05$), independientemente de la edad, el género, los factores de riesgo aterogénico, la medicación previa y las características del infarto.

El IAM es más común en los meses del invierno y, en general, en los días más fríos del año.^{68,82} Este patrón se ha verificado al revisar 259,891 casos de IAM recopilados en el NRM-2.⁸³ En este registro, aproximadamente 53% más casos se reportaron en el invierno que durante el verano y el patrón fue compartido por ambos géneros, por grupos de edad distintos y en 9 de 10 áreas geográficas. En este mismo sentido, el estudio español PRIMVAC,⁸⁴ confirma que existe una tendencia estacional en los ingresos por IAM, con un aumento en el invierno y un descenso durante el verano; notablemente, a partir de los 65 años, los sujetos fueron más sensibles a los mecanismos causantes del aumento de ingresos en invierno.

Relaciones fisiopatológicas

Actividad física

El estrés físico y/o mental, factores ambientales, el tabaquismo y otros posibles desencadenantes (externos) de los síndromes de ruptura de placa aterosclerosa coronaria, pueden llevar a un cambio en las variables hemodinámicas y biomecánicas, en la función plaquetaria y en las propiedades hemostáticas humorales de la sangre (disparadores internos).⁸⁵⁻⁸⁸

La secreción de catecolaminas secundaria a la activación del sistema nervioso simpático por estrés de cualquier tipo, produce taquicardia y aumento de la presión arterial y del gasto cardíaco; la consecuencia es un mayor estrés circunferencial y de flexión sobre las placas vulnerables. El primero depende, según Ley de Laplace, de la presión sistólica y del radio vascular y es inversamente proporcional al grosor parietal del vaso,^{89,90} por ello, las lesiones leves y moderadas son más propensas a la ruptura que las más severas desde el punto de vista de su desarrollo crónico obstructivo; en la clínica, esto se confirma por el 60%-70% de SCA que resultan de la afectación de placas leve a moderadamente severas.⁹¹

El estrés de flexión con acortamiento y estiramiento de las arterias coronarias, se asocia a las contracciones cardíacas y este efecto es particularmente notorio en la arteria descendente anterior.⁹²

El ejercicio físico agudo parece regular a la alza la actividad plaquetaria que lleva a la trombosis en el sitio de pérdida de continuidad de la placa, sobre todo en sujetos con IAM previo⁹³ o en sedentarios,⁹⁴ pero no en voluntarios sanos. Del mismo modo, la agregabilidad de las plaquetas se exagera en situaciones emocionalmente agobiantes,⁹⁵ quizá como una respuesta a la secreción de catecolaminas y el mayor estrés de rozamiento.⁹

Los beneficios de la actividad física regular, parecen depender de una mayor eficiencia, pues como efecto de entrenamiento resulta una menor activación del sistema nervioso simpático con menores concentraciones de catecolaminas circulantes, menor frecuencia cardíaca y menor producto presión sistólica-frecuencia cardíaca en reposo y durante niveles comparables de ejercicio.⁹ Lo anterior, sin menoscabo del efecto favorable sobre la presión arterial, la tolerancia a la glucosa, la obesidad y el perfil de lípidos,^{96,97} ventajas que se obtienen con la disciplina de ejercitarse diariamente, porque son, al menos en parte, efectos agudos de la actividad física reciente;⁹⁸ sin embargo, la modificación de los factores de riesgo no parece suficiente para explicar los importantes beneficios ampliamente demostrados con el ejercicio^{14,99} y es posible que otros efectos positivos sobre la función vascular, el tono autonómico, la coagulación¹⁰⁰ y la inflamación,^{2,101} contribuyan a la mejor supervivencia del que se ejercita.

La adopción del ortostatismo por la mañana en individuos sanos, eleva significativamente la agregación plaquetaria y produce un aumento sólo moderado de la actividad fibrinolítica. Comparada con el ejercicio, esta postura incrementó la agregación trombocítica a niveles similares, pero el esfuerzo físico se asoció también con una mayor actividad fibrinolítica protectora.¹⁰²

Factores emocionales

Los mecanismos de las asociaciones entre la patología neuropsiquiátrica y la isquemia miocárdica están aún abiertos a debate, pero parece claro que la ansiedad, más que promover la aterogénesis, puede desencadenar condiciones fatales. Se ha demostrado que la variabilidad de

la frecuencia cardíaca, un método no invasivo para valorar la función autonómica, puede estar abatida en pacientes con ansiedad, ataques de pánico y fobias y ello es un factor de riesgo de muerte repentina;¹⁰³ además, es conocida la vasoconstricción coronaria de segmentos ateroscleróticos en respuesta al enojo¹⁰⁴ y la disfunción ventricular silente en enfermos isquémicos estables que responden con hostilidad y agresividad al estrés mental.¹⁰⁵

Entre las variables que ligan a la depresión con sucesos cardiovasculares, figura la disautonomía neurovegetativa con tono simpático aumentado y vagal reducido, fuente potencial de irritabilidad ventricular, arritmias y muerte súbita, posiblemente dependiente de la caída en la variabilidad de la frecuencia cardíaca que se observa en sujetos deprimidos después de un IAM.¹⁰⁶ Además, recientemente se ha demostrado una mayor activación y agregación plaquetaria, ocasionadas por una hiperactividad de receptores plaquetarios de 5-HT_{2A} en pacientes con depresión, lo cual les impone una mayor susceptibilidad a fenómenos tromboembólicos en el escenario de enfermedad cardiovascular preexistente.¹⁰⁷

Actividad sexual

Aunque se carece de evidencias definitivas, el mecanismo más probable para el desarrollo de SCA con el uso de nitratos en quienes usan Viagra, es la gran amplificación de sus acciones vasodilatadoras, que inducen la reducción severa de la presión arterial y, en consecuencia, una perfusión diastólica coronaria pobre que puede ocurrir en las 24 horas posteriores a la dosis del fármaco. Debe tenerse en mente que, aún con el diagnóstico de IAM, podría no haber ruptura de una placa aterosclerosa y que, en este escenario, será esencial proporcionar suficiente apoyo presor y volumétrico a fin de impedir un mayor daño tisular.³⁷

Variación circadiana

La mayor incidencia matutina de eventos isquémicos agudos, es también presumiblemente causada, al menos en parte, por una activación simpática;¹⁰⁸ sin embargo, la mayor inhibición de la actividad fibrinolítica por la mañana, puede favorecer la trombosis arterial.¹⁰⁹ Además, se ha descrito una resistencia a la trombólisis que sigue un patrón circadiano similar al IAM ($p < 0.05$)⁷¹ y se ha demostrado una variación cíclica

en la capacidad del activador del plasminógeno tisular para abrir rápidamente las arterias ocluidas, con los mejores resultados entre el medio día y la media noche.¹¹⁰

Factores ambientales

Al medir la viscosidad plasmática de 324 personas durante un lapso de 13 días con altas concentraciones de SO₂ (media 200 µg/m³) y partículas suspendidas totales (media 98 µg/m³) y compararla con la de 2,932 personas en el periodo restante de la investigación, la razón de momios para esta variable arriba del percentil 95 de la distribución en el periodo de 13 días fue de 3.6 (IC95%: 1.6-8.1) para hombres y 2.3 (IC95%: 1.0-5.3) para mujeres.¹¹¹ Los autores sugieren que la inflamación de las vías aéreas periféricas, producida por contaminantes del aire ambiente, podría a través de una reacción de fase aguda, inducir un estado de hipercoagulabilidad.

Tabaquismo

Además de la nicotina, el tabaco contiene más de 4,000 productos químicos ya identificados; en la fase gaseosa, se produce monóxido de carbono que ocasiona hipoxia tisular y disfunción endotelial y, en consecuencia, es aterogénico.¹¹² Además, recientemente se demostró que otro componente del humo del tabaco (1,3 butadieno), acelera el desarrollo de la placa ateromatosa,¹¹³ por lo que parece más probable que moléculas específicas de la fase gaseosa del tabaco medien el exceso de riesgo; los candidatos más plausibles como agentes etiológicos de enfermedad cardiovascular son nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos.^{114,115} La nicotina no parece ser la inductora de una tendencia protrombótica, pues aunque este alcaloide se encuentra por igual en los fumadores y en los usuarios de otras presentaciones de tabaco, sólo en los primeros está aumentada la excreción urinaria de metabolitos de tromboxano A₂, hecho que indica activación plaquetaria *in vivo*, propensión a la trombosis y por ende a SCA.^{87,116} Además, en los estudios sobre el uso de nicotina transdérmica o en chicle como ayuda para dejar de fumar, no se ha observado una mayor incidencia de SCA;^{117,118} incluso, se ha documentado una disminución en la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio en quienes usan parches de nicotina,¹¹⁹ quizá debido a una menor exposición a monóxido de carbono y otros productos de la combustión.⁶³

Así, datos epidemiológicos y experimentales sugieren que la nicotina absorbida al fumar, NO es un factor de riesgo significativo para acelerar la enfermedad coronaria o causar SCA; de cualquier modo, en vista de que esta sustancia tiene efectos inmediatos sobre la frecuencia cardíaca, no puede excluirse un efecto arritmogénico como posible explicación de la mortalidad informada por Bolinder.⁶¹ No obstante, el acto de fumar induce un estado de agregabilidad plaquetaria⁸⁷ que como se ha mencionado antes, parece depender de otros elementos aún en proceso de estudio.

No pueden omitirse otros cambios hemodinámicos (vasoconstricción debida a disfunción endotelial demostrada incluso en sujetos con tabaquismo leve,¹²⁰ incremento en catecolaminas circulantes, taquicardia, hipertensión arterial, aumento del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno), metabólicos (aumento en triglicéridos y en lipólisis que consecuentemente eleva ácidos grasos libres y disminución hasta de 20% en la capacidad de transporte de oxígeno), procoagulantes (aumento en la producción de fibrinógeno y disminución en la de activador tisular de plasminógeno y por lo tanto en la actividad fibrinolítica, aumento en la viscosidad sanguínea) y proarrítmicos^{90,121-123} producidos por el hábito tabáquico, como factores potenciales que participan en la génesis de los SCA en el fumador.

Variación estacional

Al comparar los valores de antitrombina III, el tiempo parcial de tromboplastina activado, el fibrinógeno, el plasminógeno, los factores VII y VIII y el tiempo de protrombina en 2,877 sujetos en días con temperatura promedio menor de 20°C y mayor a 20°C, todas las variables, excepto el tiempo de protrombina, estuvieron significativamente aumentadas en los días más fríos.¹²⁴ Así, durante el clima frío existe una elevación de los factores de la coagulación y un estado de mayor coagulabilidad, lo que podría explicar parcialmente la mayor mortalidad por IAM en el invierno.

Implicaciones prácticas

La identificación de desencadenantes externos de SCA hasta en 50% de los pacientes,⁴ obliga a establecer estrategias de prevención. Aunque algunas actividades disparadoras son relativamente fáciles de evitar, otras como el estrés emocional o la actividad sexual pertenecen a la vida humana ordinaria y no es ni deseable, ni posible controlarlas.

La educación para la salud sobre los riesgos asociados con el ejercicio súbito y/o extenuante en sujetos no entrenados o con el tabaquismo, requiere un esfuerzo constante y personalizado, sin olvidar que el conocimiento sobre los factores desencadenantes externos de los SCA puede provocar mayor ansiedad y una eventual reducción de actividades y abatimiento en la calidad de vida. La buena práctica clínica, implica señalar que la actividad física regular no sólo es protectora a largo plazo, sino que, apropiadamente realizado, reduce el riesgo del ejercicio intenso agudo.^{17,125}

En vista de que es posible que sujetos con depresión, neurosis obsesivas, fóbicas o síntomas somáticos de ansiedad reaccionen al dolor o al estrés de un evento coronario agudo de modo que aumente su riesgo de morir, debe considerarse el uso terapéutico de intervenciones conductuales, pues éstas pueden modificar la mortalidad en quienes muestran tendencias psicopatológicas de este tipo.^{24,126} Por otro lado, la activación plaquetaria mediada por serotonina en pacientes deprimidos, podría modificarse con medicamentos antidepressivos que antagonizan a los receptores plaquetarios de este mediador químico.¹⁰⁷

El Viagra no debe prescribirse en quienes reciben tratamiento con nitratos.^{37,127} En vista de sus características farmacocinéticas, puede asumirse que la administración de éstos dentro de las primeras 24 horas de la dosis del primero, es capaz de ocasionar un descenso grave de la presión arterial; por ello, en quienes luego del uso de sildenafil tienen un IAM o AI, el tratamiento debe ser el sugerido en las guías de práctica clínica para la patología correspondiente,^{128,129} excluyendo desde luego, el uso de cualquier producto donador de óxido nítrico. Después de 24 horas de haber utilizado la droga para la disfunción eréctil, pueden administrarse nitratos con precaución y valorando el uso concomitante de líquidos y vasopresores.

La protección farmacológica de la población en riesgo es clave y merece especial atención. Los agentes betabloqueadores y la aspirina parecen reducir la ocurrencia de IAM por la mañana. En una prueba aleatorizada y controlada con placebo, se comparó la incidencia de esta patología en 22,071 hombres que tomaban aspirina o placebo; el fármaco logró una reducción de 59% en el infarto de presentación matutina, en comparación con el abatimiento del

34% en las horas restantes del día.¹³⁰ Debe hacerse notar, sin embargo, que otros investigadores han sugerido que este medicamento, no impide la mayor actividad plaquetaria en los fumadores.¹³¹

El uso de bloqueadores beta ha disminuido la presencia de variación circadiana y sus consecuencias.^{69,72} La importancia de esta información, radica en que la protección medicamentosa apropiada puede dirigirse a las horas de la mañana en los pacientes con aterosclerosis coronaria.⁹

La placa vulnerable puede tener consecuencias catastróficas. Evitar o al menos retardar la ruptura mediante estrategias preventivas adecuadas, es esencial para hacer caer la incidencia y la mortalidad de los SCA. Las modificaciones en la conducta para promover un estilo de vida saludable que incluya el ejercicio físico, el mejor manejo de las emociones, la erradicación del tabaquismo y la aplicación del conocimiento relativo a interacciones e intervenciones farmacológicas, son igualmente importantes.¹³²

Referencias

- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, LLORENTE-CORTÉZ V, BADIMON L: *Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas*. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 218-231.
- LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A: *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation 2002; 105: 1135-1143.
- BUFFON A, BIASUCCI LM, LLUSO G, D'ONOFRIO G, CREA F, MASERI A: *Widespread coronary inflammation in unstable angina*. N Engl J Med 2002; 347: 5-12.
- TOFLER GH, STONE PH, MACLURE M, EDELMAN E, DAVIS VG, ROBERTSON T, ET AL: *Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study)*. Am J Cardiol 1990; 66: 22-27.
- SUMIYOSHI T, HAZE K, SAITO M, FUKAMI K, GOTO Y, HIRAMORI K: *Evaluation of clinical factors involved in the onset of myocardial infarction*. Jpn Circ J 1986; 50: 164-173.
- SMITH M, LITTLE WC: *Potential precipitating factors of the onset of myocardial infarction*. Am J Med Sci 1992; 303: 141-144.
- WILLICH SN, LEWIS M, LÖWEL H, ARNTZ H, SCHUBERT F, SCHRODER R, for The Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group: *Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1993; 329: 1684-1690.
- MITTLEMAN MA, MACLURE M, TOFLER GH, SHERWOOD JB, GOLDBERG FJ, MULLER JE, for The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators: *Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion*. N Engl J Med 1993; 329: 1677-1683.
- MULLER J, WILLICH SN: *Triggering of acute coronary syndromes*. J Clin Basic Cardiol 2000; 3: 73-79.
- WANNAMETHEE G, SHAPER AG, MACFARLANE PW, WALKER M: *Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men*. Circulation 1995; 91: 1749-1756.
- GIRI S, THOMPSON PD, KIERNAN FJ, CLIVE J, FRAM DB, MITCHELL JF, ET AL: *Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction*. JAMA 1999; 282: 1731-1736 (Erratum, JAMA 1999; 282: 2124).
- MITTLEMAN MA, SISCOVICK DS: *Physical exertion as a trigger of myocardial infarction and sudden cardiac death*. Cardiol Clin 1996; 14: 263-270.
- PFÄFFENBARGER RS JR, HYDE RT, WING AI, LEE I, JUNG DL, KAMPERT JB: *The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men*. N Engl J Med 1993; 328: 538-545.
- MYERS J, PRAKASH M, FROELICHER V, DO D, PARTINGTON S, ATWOOD E: *Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing*. N Engl J Med 2002; 346: 793-801.
- JOLLIFE JA, REES K, TAYLOR RS, THOMPSON D, OLDRIDGE N, EBRAHIM S: *Exercise based rehabilitation for coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev 2001; CD001800.
- SESSO HD, PFÄFFENBARGER RS JR, LEE IM: *Physical activity and coronary heart disease in men. The Harvard Alumni Health Study*. Circulation 2000; 102: 975-980.
- MANSON JE, GREENLAND P, LACROIX AZ, STEFANIK ML, MOUTON CHP, OBERMAN A, ET AL: *Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women*. N Engl J Med 2002; 347: 716-725.
- ABETE P, FERRARA M, CACCIATORE F, SAGNELLI E, MANZI M, CARNOVALE V, ET AL: *High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1357-1365.
- BBC News, jul 09, 1992: *Long hours linked to heart attacks*.

20. HEMINGWAY H, MARMOT H: *Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies*. *BMJ* 1999; 318: 1460-1467.
21. WILLIAMS PB: *Psychological factors in coronary heart disease: Epidemiological evidence*. *Circulation* 1987; 76(Suppl I): I117-I123.
22. KAWACHI I, COLDITZ GA, ASCHERIO A, RIMM EB, GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, ET AL: *Prospective study of phobic anxiety and risk of coronary heart disease in men*. *Circulation* 1994; 89: 1992-1997.
23. HAINES AP, IMESON JD, MEADE TW: *Phobic anxiety and ischemic heart disease*. *BMJ* 1987; 295: 297-299.
24. HAINES A, COOPER J, MEADE TW: *Psychological characteristics and fatal ischaemic heart disease*. *Heart* 2001; 85: 385-389.
25. PRATT LA, FORD DE, CRUM RM, ARMENIAN HK, GALLO JJ, EATON WW: *Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction. Prospective data from de Baltimore ECA follow-up*. *Circulation* 1996; 94: 3123-3129.
26. BAREFOOT JC, SCHROLL M: *Symptoms of depression, acute myocardial and total mortality in a community sample*. *Circulation* 1996; 93: 1976-1980.
27. WASSERTHIEL-SMOLLER S, APPELEGATE WB, BERGE K, CHANG CHJ, DAVIS BR, GRIMM R, ET AL: *Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the Elderly)*. *Arch Intern Med* 1996; 156: 553-561.
28. BLUM M, JANSZKY I, BALOG P, ORTH-GOMER K, WAMALA S: *Social relations in women with coronary heart disease: the effects of work and marital stress*. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10: 201-206.
29. ORTH-GOMER K, WAMALA SP, HORSTEN M: *Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study*. *JAMA* 2003; 284: 3008-3014.
30. MATTHEWS KA, GUMP BS: *Chronic work stress and marital dissolution increase risk post-trial mortality in men from de Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Arch Intern Med* 2002; 162: 309-315.
31. GALLO LC, TROXEL WM, KULLER LH, SUTTON-TYRREL K, EDMUNDOWICZ D, MATTHEWS K: *Marital status, marital quality, and atherosclerotic burden in postmenopausal women*. *Psychosom Med* 2003; 65: 952-962.
32. MULLER JE, MITTLEMAN MA, MACLURE M, SHERWOOD J, TOFLER GH: *Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion*. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
33. FELDMAN HA, GOLDSTEIN I, HATZICHRISTOU DG, KRANE RJ, MCKINLAY JB: *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study*. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
34. ZUSMAN RM: *Cardiovascular data on sildenafil citrate: Introduction*. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1C-2C.
35. *Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2002*. *Salud Pública Mex* 2004; 46: 169-185.
36. INEGI. *XI Censo Nacional de Población y Vivienda, 1990, y Censo de Población y Vivienda, 1995*.
37. CHEITLIN MD, HUTTER AM, BRINDIS RG, GANZ P, KAUL S, RUSSELL RO, ET AL: *ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of Sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease*. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 273-282.
38. *Summary of Death Reports in Viagra received from marketing (late March) through June 1998*. Washington, DC: Food and Drug Administration (Center of Drug Evaluation and Research); 1998.
39. *Viagra Deaths of Symptoms Leading to Death Occurring Within Four to Five Hours*. New York, NY. Pfizer Inc; 1998. Internal document.
40. SUZUKI S, SAKAMOTO S, KOIDE M, FUJITA H, SAKURAMOTO H, KURODA T, ET AL: *Hanshin-Awaji earthquake as a trigger for acute myocardial infarction*. *Am Heart J* 1997; 134: 974-977.
41. LEOR J, POOLE K, KLONER RA: *Sudden cardiac deaths triggered by an earthquake*. *N Engl J Med* 1996; 334: 413-419.
42. KARIO K, OHASHI T, on behalf of the Tsuna Medical Association: *Increased coronary heart disease mortality after the Hanshin-Awaji earthquake among the older community on Awaji Island*. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 610-613.
43. KLONER RA, LEOR J, POOLE WK, PERRIT R: *Population-based analysis of the effects of the Northridge earthquake on cardiac death in Los Angeles County, California*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1174-1180.
44. KARIO K: *Does earthquake-induced cardiovascular disease persist or is it suppressed after the major quake? (letter)*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 553-554.
45. BROWN DL: *Disparate effects of the 1989 Loma Prieta and 1994 Northridge earthquakes on admissions for acute myocardial infarction: the importance of trigger time (abstr)*. *Circulation* 1997; 96 Suppl: I-291.
46. MULLER JE, LUDMER PL, WILlich SN, TOFLER GH, AYLMEER G, KLANGOS I, ET AL: *Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death*. *Circulation* 1987; 75: 131-138.
47. MEISEL SR, KUTZ I, DAYAN KI, PAUZNER H, CHETBOUN I, ARBEL Y, ET AL: *Effect of iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians*. *Lancet* 1991; 338: 660-661.
48. KARK JD, GOLDMAN S, EPSTEIN L: *Iraqi missile attacks on Israel. The association of mortality with a life-threatening stressor*. *JAMA* 1995; 273: 1208-12.

49. SCHWARTZ J: *Air pollution and daily mortality: a review and meta-analysis*. Environ Res 1994; 64: 36-52.
50. SCHWARTZ J: *Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Tucson*. Epidemiology 1997; 8: 371-377.
51. KATSOUYANNI K, TOULOUMI G, SPIX C, SCHWARTZ J, BALDUCCI F, MEDINA S, ET AL: *Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matters on mortality in 12 European cities: results from a time series data from the APHEA project*. BMJ 1997; 314: 1658-63.
52. MORGAN G, CORBETT S, WŁODARCZYK J, LEWIS P: *Air pollution and daily mortality in Sydney, Australia, 1989 through 1993*. Am J Public Health 1998; 88: 759-764.
53. SCHWARTZ J, MORRIS R: *Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan*. Am J Epidemiol 1995; 142: 23-35.
54. ABURTO V, LOOMIS O, BANGDIWALA S, SHY C, RAS-CÓN-PACHECO R: *Ozone suspended particulates, and daily mortality in Mexico City*. Am J Epidemiol 1997; 145: 258-268.
55. RUIDAVETS J-B, COURNOT M, CASSADOU S, GIROUX M, MEYBECK M, FARRIÈRES J, ET AL: *Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction*. Circulation 2005; 111: 563-569.
56. PETERS A, VON KLOT S, HEIER M, TRENTINAGLIA I, HÖRMAN A, WICHMANN E, ET AL: *Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction*. N Engl J Med 2004; 351: 1721-1730.
57. STONE PH: *Triggering myocardial infarction*. N Engl J Med 2004; 351: 1716-1718.
58. BROOK RD, FRANKLIN B, CASCIO W, HONG Y, HOWARD G, LIPSETT M, ET AL: *Air pollution and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association*. Circulation 2004; 109: 2655-2671.
59. TOSTESON DC, GREENBAUM DS. *Letter*. N Engl J Med 2005; 352: 623.
60. BURKE AP, FARB A, MALCOM GT, LIANG Y, SMIALEK J, VIRMANI R: *Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly*. N Engl J Med 1997; 336: 1312-1314.
61. BOLINDER G, ALFREDSSON L, ENGLUND A, DEFAIRE U: *Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality*. Am J Public Health 1994; 84: 399-404.
62. HUHTASAARI F, LUNDBERG V, ELIASSON M, JANLERT U, ASPLUND K: *Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1784-1790.
63. BENOWITZ NL: *Snuff, nicotine and cardiovascular disease: implications for tobacco control*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1791-1793.
64. FERNÁNDEZ CC, GONZÁLEZ CV, LUQUE CA, SANCHEZ DC: *Análisis de 1,030 casos de cardiopatía isquémica. Aspectos clínico-demográficos*. Rev Mex Cardiol 1992; 3: 118-122.
65. MULLER JE, STONE PH, TURI ZG, RUTHERFORD JD, CZEISLER CA, PARKER C, ET AL: *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1985; 313: 1315-1322.
66. CANNON CP, MCGABE CH, STONE PH, SCHAFFMAN M, THOMPSON B, THEROUX P, ET AL: *Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III registry and TIMI III B)*. Am J Cardiol 1997; 79: 253-259.
67. SAYER JW, WILKINSON P, RANJADALAYAN K, RAY S, MARCHANT B, TIMMIS A: *Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction*. Heart 1997; 77: 325-329.
68. COHEN MC, ROHTLA KM, LAVERY CE, MULLER JE, MITTLEMAN MA: *Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death*. Am J Cardiol 1997; 79: 1512-1516.
69. WILLICH SN, LINDERER T, WEGSCHEIDER K, LEIZOROVICZ A, ALAMERCERY I, SCHRODER R: *Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade*. Circulation 1989; 80: 853-858.
70. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: *Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial*. Eur Heart J 1992; 13: 594-598.
71. KONO T, MORITA H, NISHINA T, FUJITA M, HIROTA Y, KAWAMURA K, ET AL: *Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of the thrombolytic treatment*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 774-778.
72. HANSEN O, JOHANSEN BW, GULLBERG B: *Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center*. Am J Cardiol 1992; 69: 1003-1008.
73. VAN DER PALEN JM, DOGGEN CJ, BEAGLEHOLE R: *Variation in the time and day of onset of myocardial infarction and sudden cardiac death*. NZ Med J 1995; 108: 332-334.
74. KRANTS DS, KOP WJ, GABBAY FH: *Circadian variation of ambulatory myocardial ischemia. Triggering by daily activities and evidence for an endogenous circadian component*. Circulation 1996; 93: 1364-1371.
75. WILLICH SN, LEVY D, ROCCO MB, TOFLER GM, STONE PH, MULLER JE: *Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population*. Am J Cardiol 1987; 60: 801-806.
76. PETERS RW, MITCHELL RB, BROOKS MM, ECHT DS, BARKER AH, CAPONE R, ET AL: *Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encaini-*

- de, flecainide or moricizine in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).* J Am Coll Cardiol 1994; 23: 283-289.
77. HAUSMAN D, TRAPPE HJ, BARGHEER K, DANIEL WG, WENZLAFF P, LICHTLEN PR: *Circadian variation of ventricular tachycardia in patients after myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 1992; 19: 368A.
 78. ARNTZ HR, WILlich SN, OEFF M, BRUGGEMANN T, STERN R, HEINZMANN A, ET AL: *Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation.* Circulation 1993; 88: 2284-2289.
 79. BEHAR S, HALABI M, REICHERA-REISS H, ZION M, KAPLINZKY E, GOLDBOURT U: *Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction.* SPRINT Study Group. Am J Med 1993; 94: 395-400.
 80. ARNTZ HR, MULLER J, WILlich SN: *Cold Monday mornings prove dangerous: epidemiology of sudden cardiac death.* Curr Op Crit Care 2001; 7: 139-144.
 81. WILlich SN, LOWEL H, LEWIS M, HORMANN A, ARNTZ HR, KEIL U: *Weekly variation of acute myocardial infarction. Increased Monday risk in the working population.* Circulation 1994; 90: 87-93.
 82. MARCHANT B, RANJADAYALAN K, STEVENSON R, WILKINSON P, TIMMIS AD: *Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: the influence of environmental temperature.* Br Heart J 1993; 69: 385-387.
 83. 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: 1226-1233.
 84. GONZÁLEZ HE, CABADÉS OA, CEBRIÁN DJ, LÓPEZ MB, SANJUÁN MR, ECHÁNOVE EI, ET AL: *Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo del miocardio. El estudio PRIMVAC.* Rev Esp Cardiol 2004; 57: 12-19.
 85. GABBAY FH, KRANTZ DS, KOP WJ, HEDGES SM, KLEIN J, GOTTDIENER JS, ET AL: *Triggers of myocardial ischemia during daily life in patients with coronary artery disease: physical and mental activities, anger and smoking.* J Am Coll Cardiol 1996; 27: 585-592.
 86. MEADE TW, IMESON J, STIRLING Y: *Effects of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease.* Lancet 1987; 2: 986-988.
 87. BENOWITZ NL, FITZGERALD GA, WILSON M, ZHANG QI: *Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking.* J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1159-1167.
 88. JERN C, ERIKSON E, TENGBORN L, RISBERT B, WADENVIK H, JERN S: *Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress.* Thromb Haemost 1989; 62: 767-771.
 89. DAVIES MJ, THOMAS AC: *Plaque fissuring – the cause of myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina.* Br Heart J 1985; 53: 363-373.
 90. WAXMAN S, MULLER JE: *Risk factors for an acute ischemic event.* En: Braunwald E, Califf RM (eds.). *Atlas of heart diseases. Acute myocardial infarction and other acute ischemic syndromes.* 2nd Ed. Philadelphia. Current Medicine, 2001: 21-35.
 91. SHAH PK: *Plaque disruption and coronary thrombosis: new insight into pathogenesis and prevention.* Clin Cardiol 1997; 20(Suppl 2): II38-II44.
 92. STEIN PD, HAMID MS, SHIVKUMAR K, DAVIS TP, KHAJA F, HENRY JW: *Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis.* Am J Cardiol 1994; 73: 431-437.
 93. DOUSTE-BLAZY P, SIE P, BONEU B, MARCO J, ECHE N, BERNADET P: *Exercise-induced platelet activation in myocardial infarction survivors with normal coronary arteriogram.* Thromb Haemostas 1984; 52: 297-300.
 94. KESTIN AS, ELLIS PA, BARNARD MR, ERRICCHETTI A, ROSNER BA, MICHELSON AD: *Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity.* Circulation 1993; 88: 1502-1511.
 95. LEVIN SP, TOWELL BL, SUAREZ AM, KNIERIEM LK, HARRIS MM, GEORGE JN: *Platelet activation and secretion associated with emotional stress.* Circulation 1985; 71: 1129-1134.
 96. FLETCHER GF, BALADY GT, AMSTERDAM EA, CHAITMAN B, ECKEL R, FLEG J, ET AL: *Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.* Circulation 2001; 104: 1694-1740.
 97. BORAITA A: *La práctica deportiva mejora el perfil lipídico plasmático, pero ¿a cualquier intensidad?* Rev Esp Cardiol 2004; 57: 495-498.
 98. THOMPSON PD, CROUSE SF, GOODPASTER B, KELLEY D, MOYNA N, PESCATELLO L: *The acute versus the chronic response to exercise.* Med Sci Sports Exerc 2001; 33:Suppl: S438-S445.
 99. BALADY GJ: *Survival of the fittest – more evidence.* N Engl J Med 2002; 346: 852-854.
 100. RAURAMAA R, SALONEN JT, SEPPANEN K, SALONEN R, VENALAINEN JM, IHANAINEN M, ET AL: *Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise; a randomized clinical trial in overweight men.* Circulation 1986; 74: 939-944.
 101. SMITH JK, DYKES R, DOUGLAS JE, KRISHNASWAMY G, BERK S: *Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease.* JAMA 1999; 281: 1722-1727.
 102. WINTHER K, HILLEGRASS W, TOFLER GH, JIMENEZ A, BREZINSKI DA, SCHAFFER A, ET AL: *Effects on platelet aggregation and fibrinolytic activity during upright posture and exercise in healthy men.* Am J Cardiol 1992; 70: 1051-1055.
 103. KAWACHI I, SPARROW D, VOKONAS PS, WEISS ST: *Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety.* Am J Cardiol 1995; 75: 882-885.

104. BOLTWOOD MD, BARR TAYLOR C, BOUTTE´ BURKE M, GROGIN H, GIACOMINI J: *Anger report predicts coronary artery vasomotor response to mental stress in atherosclerotic segments*. Am J Cardiol 1993; 72: 1361-1365.
105. BURG MM, JAIN D, SOUFIER R, KERNS RD, ZARET BL: *Role of behavioral and psychological factors in mental stress induced left ventricular dysfunction in coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 440-448.
106. PITZALIS MV, IACOVIELLO M, TODARELLO O, FIORETTI A, GUIDA P, MASSARI F, ET AL: *Depression but not anxiety influence the autonomic control of heart rate after myocardial infarction*. Am Heart J 2001; 141: 765-771.
107. SCHINS A, HONIG A, CRIJNS H, BAUR L, HAMULYAK K: *Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2A} receptor as missing link?* Psychosom Med 2003; 65: 729-737.
108. FENG CJ, TOFLER GH: *Diurnal physiological processes and circadian variation of acute myocardial infarction*. J Cardiovasc Risk 1995; 2: 494-498.
109. ANDREOTTI F, KLUFF C, DAVIES GJ, HUISMAN LG, DE BART AC, MASERI A: *Effect of propranolol (long-acting) on the circadian fluctuation of tissue-plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1*. Am J Cardiol 1991; 68: 1295-1299.
110. KURNIK RP: *Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator*. Circulation 1995; 91: 1341-1346.
111. PETERS A, DORING A, WICHMANN HE, KOENIG W: *Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality?* Lancet 1997; 349: 1582-1587.
112. MEANEY E, RIVERA JM, SCHUCHLEIB R, GÓMEZ AE: *Aterosclerosis y sus precursores (B-4). Programa de actualización continua para el cardiólogo*. Interistemas. México, 1998: 41-44.
113. PENN A, ZINDER CA: *1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates atherosclerotic plaque development*. Circulation 1997; 93: 275-276.
114. SMITH CJ, FISCHER TH: *Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction*. Atherosclerosis 2001; 158: 257-267.
115. BENOWITZ NL, GOURLAY SG: *Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1422-1431.
116. WENNMALM A, BENTHIN G, GRANSTRÖM EF, PERSOON L, PETERSSON AS, WINELL S: *Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A₂ and prostacyclin metabolites in young men*. Circulation 1991; 83: 1698-1704.
117. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary Artery Disease. *Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease*. Arch Intern Med 1994; 154: 989-995.
118. MURRAY RP, BAILEY WC, DANIELS K, BJORNSON WM, KURNOW K, KONNETT J, ET AL: *Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study*. Chest 1996; 109: 438-445.
119. MAHMARIAN JJ, MOYÉ LA, NASSER GA, NAGUEH SF, BLOOM MF, BENOWITZ NL, ET AL: *Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 125-130.
120. BARUA RS, AMBROSE JA, EALES-REYNOLDS LJ, DEVOE MC, ZERVAS JG, SAHA DC: *Heavy and light cigarette smokers have similar dysfunction of endothelial vasoregulatory activity. An in vivo and in vitro correlation*. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1758-1763.
121. MCGILL HC: *The cardiovascular pathology of smoking*. Am Heart J 1988; 115: 250-257.
122. 27th Bethesda Conference. *Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 957-1047.
123. BETANCOURT L, NAVARRO RJ: *Tabaquismo. Panorama general y perspectivas*. Rev Mex Cardiol 2001; 12: 85-93.
124. YEH CJ, CHAN P, PAN WH: *Values of blood coagulation factors vary with ambient temperature: the Cardiovascular Disease Risk Factor Two-Township Study in Taiwan*. Chin J Physiol 1996; 39: 111-116.
125. THOMPSON PD: *Additional steps for cardiovascular health*. N Engl J Med 2002; 347: 755-756.
126. ROZANSKI A, BLUMENTHAL JA, DAVIDSON KW, SAAB PG, KUBZANSKY L: *The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. The emerging field of Behavioral Cardiology*. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 637-651.
127. CANALE JM, BUSTAMANTE F: *Uso de sildenafil en hombres con cardiopatía coronaria: consideraciones clínicas y epidemiológicas*. Rev Mex Cardiol 1999; 10: 85-89.
128. ANTMAN EM, ANBE DT, ARMSTRONG PW, BATES ER, GREEN LA, HAND M, ET AL: *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with Acute Myocardial Infarction)*. 2004 update; <http://www.acc.org/clinical/statements.htm>
129. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, CALIFF RM, CHEITLIN MD, HOCHMAN JS, ET AL: *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of the patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of*

- patients with Unstable Angina*). 2002 update; <http://www.acc.org/clinical/statements.htm>
130. RIDKER PM, MANSON JE, BURING JE, MULLER JE, HENNEKENS CH: *Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians*. *Circulation* 1990; 82: 897-902.
131. HUNG J, LAM JY, LACOSTE L, LETCHACOVSKI G: *Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin*. *Circulation* 1995; 92: 2432-2436.
132. SMITH SC, BLAIR SN, BONOW RO, BRASS LM, CERQUEIRA MD, DRACUP K, ET AL: *AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. *Circulation* 2001; 104: 1577-1579.

