

Original

Variabilidad circadiana en la frecuencia de episodios extrahospitalarios de parada cardiorrespiratoria



Sendoa Ballesteros-Peña^{a,b}

^a Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^b Departamento de Enfermería I, Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2014

Aceptado el 7 de enero de 2015

On-line el 30 de enero de 2015

Palabras clave:

Paro cardíaco

Fenómenos cronobiológicos

Medicina de emergencia

R E S U M E N

Objetivos: Evaluar la variabilidad circadiana en la frecuencia y características de los eventos extrahospitalarios de parada cardiorrespiratoria.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo circunscrito al País Vasco (España). Se recogió información clínica sobre los pacientes adultos en parada cardiorrespiratoria de etiología cardíaca considerados para reanimación asistidos por unidades de soporte vital básico durante 18 meses. Los casos fueron estratificados, según la hora de alerta al servicio de emergencias, en 3 tramos de 8 h y se estudió su asociación estadística con la frecuencia de los eventos y las principales características definidas en los registros Utstein.

Resultados: Se analizaron 269 casos de parada cardíaca. Durante la franja horaria de 8:00-15:59 h se registraron 127 eventos (47,2%; IC 95% 41,2-53,2), 93 casos (34,6%; IC 95% 28,9-40,3) en el tramo de 16:00-23:59 h y 49 (18,2%; IC 95% 13,6-22,8) en el de 24:00-7:59 h. El 51,2% (IC 95% 42,2-60,1) de los ritmos electrocardiográficos detectados en el rango horario 8:00-15:59 fueron desfibrilables, una proporción significativamente superior a la del resto de tramos horarios. También se detectó una menor probabilidad de que un testigo iniciase alguna medida de reanimación previa a la llegada de la ambulancia (14,3%; IC 95% 5,9-27,4) durante el periodo nocturno (24:00-7:59 h).

Conclusiones: La frecuencia de eventos de parada cardiorrespiratoria es mayor durante las horas matinales, así como la probabilidad de presentar un ritmo electrocardiográfico tributario de desfibrilación. El número de reanimaciones practicadas por testigos antes de la llegada del primer equipo asistencial es bajo, especialmente en el periodo nocturno.

© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: FV, Fibrilación ventricular; TVSP, Taquicardia ventricular sin pulso.

Correo electrónico: sendoa.ballesteros@ehu.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2015.01.001>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Circadian variability in the frequency of out-of-hospital cardiac arrest

A B S T R A C T

Keywords:

Heart arrest
Chronobiology phenomena
Emergency medicine

Objective: To evaluate the circadian variability in the frequency and characteristics of out-of-hospital sudden cardiac arrests.

Methods: An observational retrospective study, confined to the Basque Country (Spain), was performed. It was recovered clinical data from cardiologic etiology cardiac arrests considered for resuscitation by basic life support ambulances during 18 months. All cases were stratified according to time to emergency alert in 3 sections of 8 hours and it was studied the statistical association with the frequency of events and the main characteristics defined in Utstein style records.

Results: We analyzed 269 events of cardiac arrest. During the first time slot (8:00 to 15:59 h) 127 events (47.2%, 95% CI 41.2 to 53.2) were recorded, 93 cases (34.6%, 95% CI 28.9 to 40.3) on the second slot (16:00 to 23:59 h) and 49 (18.2%, 95% CI 13.6 to 22.8) in the third (24:00 to 7:59 h). The 51.2% (95% CI 42.2 to 60.1) of electrocardiographic rhythms detected in the 8:00 to 15:59 time range were shockable, a significantly higher proportion than other time slots. We also founded a lower probability that a bystander initiate any resuscitation to the arrival of the ambulance (14.3%, 95% CI 5.9 to 27.4) during the night (24:00 to 7:59 h).

Conclusions: The frequency of events of sudden cardiac death is highest during the morning hours and the probability of having a defibrillation electrocardiographic rhythm. The number of resuscitations performed by bystanders before the arrival of the first medical team is low, especially in the night time.

© 2014 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La parada cardiorrespiratoria (PCR) constituye, a día de hoy, un importante motivo de activación de los Sistemas de Emergencias Médicas (SEM), con una incidencia anual cercana a los 4 casos por 100.000 habitantes en la Comunidad del País Vasco (España)¹.

A pesar de los esfuerzos dirigidos en la última década a la creación de estrategias que maximicen la posibilidad de éxito tras un colapso cardíaco, la supervivencia de la PCR extrahospitalaria continúa siendo baja^{2,3}. Son múltiples las causas que se han asociado a la mayor o menor supervivencia tras un evento de PCR, como el intervalo de tiempo desde el colapso hasta el inicio de las maniobras de soporte vital o el tipo de arritmia letal de presentación del evento. Pero también se ha apuntado a la existencia de un posible patrón temporal tanto en la incidencia como en el pronóstico de las paradas cardíacas que acontecen fuera del entorno hospitalario⁴⁻⁶.

Los ritmos circadianos constituyen un reloj biológico con una duración cercana a 24 h que regula la actividad metabólica, hormonal y conductual diaria y persiste aun en ausencia de estímulos ambientales. A pesar de que el estudio y la comprensión de la cronobiología de la muerte súbita cardíaca podría resultar interesante desde el momento en que puede ayudar a desarrollar estrategias de prevención u optimizar la gestión de recursos de respuesta prehospitalaria, la variabilidad de la incidencia y características de las PCR en función del momento del día no ha sido una temática ampliamente trabajada.

Es por ello que el objetivo de esta investigación se centra en evaluar la variabilidad en la frecuencia y las características de

los eventos extrahospitalarios de PCR en función del momento del día en el contexto geográfico del País Vasco (España).

Método

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo y analítico, de carácter retrospectivo, tomando como muestra a todas las personas con edad igual o superior a 16 años (momento en el que el Sistema Sanitario Vasco deja de considerar al paciente como pediátrico) que presentaron una PCR de presumible etiología cardiológica fuera del ámbito hospitalario y que fueron asistidas por alguno de los recursos de soporte vital básico que componen la red de transporte sanitario urgente del País Vasco entre julio de 2009 y diciembre de 2010. No se incluyeron aquellos pacientes en los que no se iniciaron las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP), bien por la existencia de órdenes expresas de no resucitación o al ser considerado fútil cualquier intento de reanimación, de acuerdo con los criterios del *European Resuscitation Council*⁷.

La etiología cardiogénica fue presumida a juicio del equipo sanitario ante la ausencia de causas externas (traumatismos, ahogamiento, asfixia, sobredosis...) o tras descartar otras posibles causas internas no cardíacas (enfermedades de evolución fatal, patología cerebrovascular, enfermedad pulmonar...).

Los datos fueron extraídos, previa autorización, de la base de datos anonimizada de PCR extrahospitalarias gestionada por el SEM autonómico y construida a partir de la documentación clínica aportada por los trabajadores de las ambulancias integradas en la red de emergencias, mediante un formulario normalizado basado en las recomendaciones Utstein⁸ para el registro de datos sobre PCR.

Se extrajeron las variables fecha, sexo y edad de los pacientes, presumible etiología de la PCR, ritmo electrocardiográfico detectado tras la aplicación del desfibrilador externo semiautomático, presencia de testigos del evento, cualquier intento de reanimación antes de la llegada del primer recurso asistencial (como compresiones torácicas guiadas por teléfono...), cardiopatía previa y factores de riesgo cardiovascular conocidos (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y/o tabaquismo) e intervalo de respuesta desde la recepción de la llamada en el SEM hasta el inicio de las maniobras de soporte vital. También se registró el resultado final tras el cese de las maniobras de reanimación: fallecimiento en el lugar o retorno de la circulación espontánea y posterior ingreso en el Servicio de Urgencias Hospitalario.

En función de la hora de activación del SEM, se calculó la distribución horaria de los sucesos para determinar el pico máximo (acrofase) de incidencia. Para realizar comparaciones entre el número de PCR asistidas, los casos fueron estratificados en 3 periodos horarios, cada uno de 8 hs (mañana, 8:00-15:59 h; tarde, 16-23:59 h; noche, 24:00-7:59 h).

Tras la aplicación del test de normalidad Shapiro-Wilk y dada la distribución no normal de los datos, la caracterización de la población de estudio se realizó mediante estadísticos descriptivos robustos (mediana y rango intercuartil [RIQ]) y porcentajes.

Se emplearon las pruebas no paramétricas de Mann Whitney y Kruskal Wallis en el contraste de medianas, considerándose significación estadística un valor bilateral de $p < 0,05$. Para la estimación de la diferencia entre proporciones se construyeron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) mediante el método exacto de Fisher.

Como soportes informáticos en el tratamiento estadístico se utilizaron Epi Info 7 para estadística descriptiva y PASW v20 en la fase analítica.

Resultados

Durante el periodo de estudio, los recursos de soporte vital básico del País Vasco asistieron 1.043 eventos de PCR tributarios de reanimación en pacientes adultos. En 560 casos no se pudo filiar con seguridad el probable origen etiológico y 269 casos fueron atribuibles a una causa cardiaca. De este último grupo, objeto de este estudio, 196 (72,9%) eran hombres con una mediana de edad de 76 años (RIQ: 63-82), significativamente superior ($p < 0,001$) a la de las mujeres (66 años, RIQ: 54-76). El 64,7% de los eventos aconteció en el domicilio y el 79,5% fueron presenciados por un testigo, a pesar de lo cual tan solo en el 24,5% de las situaciones se intentaron maniobras de reanimación previas a la llegada del primer recurso asistencial. A la llegada de la ambulancia, en el 43,5% de los pacientes se detectó un patrón electrocardiográfico tributario de desfibrilación. El resto de características generales de las PCR atendidas se representan en la [tabla 1](#).

La distribución horaria de los eventos de PCR se muestra en la [figura 1](#). La frecuencia de las PCR experimenta importantes variaciones a lo largo del día, objetivándose un pico máximo entre las 8:00 y las 13:00 h y un pico mínimo entre las 1:00 y las 5:00 h. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución horaria de las PCR en función del sexo.

Tabla 1 – Características generales de los casos asistidos (n = 269)

	n	% (IC 95%)
Edad (años) ^a	70 (56-79)	
Sexo		
Masculino	196	72,9 (67,1-78,1)
Femenino	73	27,1 (21,9-32,9)
Localización del evento		
Domicilio	174	64,7 (58,6-70,4)
Vía pública	63	23,4 (18,5-28,9)
Lugar de trabajo	11	4,1 (2,1-7,2)
Áreas deportivas	4	1,5 (0,4-3,8)
Otros	17	6,3 (3,7-9,9)
PCR presenciada		
Sí	214	79,5 (74,2-84,2)
No	55	20,5 (15,8-25,8)
RCP previa a la llegada del SEM		
Sí	66	24,5 (19,5-30,1)
No	184	68,4 (62,5-73,9)
Sin datos	19	7,1 (4-10,1)
Primer ritmo electrocardiográfico detectado		
FV/TVSP	117	43,5 (37,5-49,6)
Asistolia	109	40,5 (34,6-46,6)
Actividad eléctrica sin pulso	43	16 (11,6-20,4)
Cardiopatía previa		
Sí	122	45,3 (39,3-51,5)
No	104	38,7 (32,8-44,5)
Sin datos	43	16 (11,6-20,4)
Factores de riesgo cardiovascular		
Sí	196	72,8 (67,1-78,1)
No	33	12,3 (8,6-16,8)
Sin datos	40	14,9 (10,6-19,1)
Intervalo de respuesta ^{a, b} (min:s)	11:00 (9:00-15:00)	
Resultados tras RCP		
Muerte	200	74,3 (68,7-79,5)
Retorno circulación espontánea	69	25,7 (20,5-31,3)

FV/TVSP: fibrilación ventricular/taquicardia ventricular sin pulso; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; PCR: parada cardiorrespiratoria; RCP: reanimación cardiopulmonar; SEM: Sistema de Emergencias Médicas.

^a Mediana (rango intercuartil).

^b Intervalo de respuesta desde la recepción de llamada en el SEM hasta el inicio de las maniobras de soporte vital.

Durante la franja horaria de 8:00-15:59 h se registraron 127 eventos de PCR (47,2%; IC 95% 41,2-53,2), una proporción significativamente superior ($p < 0,05$) al resto de tramos horarios ([fig. 2](#)). También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de eventos sucedidos en la franja horaria de tarde (93 casos; 34,6%; IC 95% 28,9-40,3) y noche (49 casos; 18,2%; IC 95% 13,6-22,8).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas al contrastar las variables edad, sexo, localización (domiciliaria/extradomiciliaria), presencia de testigos del evento, cardiopatía previa o factores de riesgo cardiovascular conocidos del paciente, intervalo de respuesta del SEM o resultado

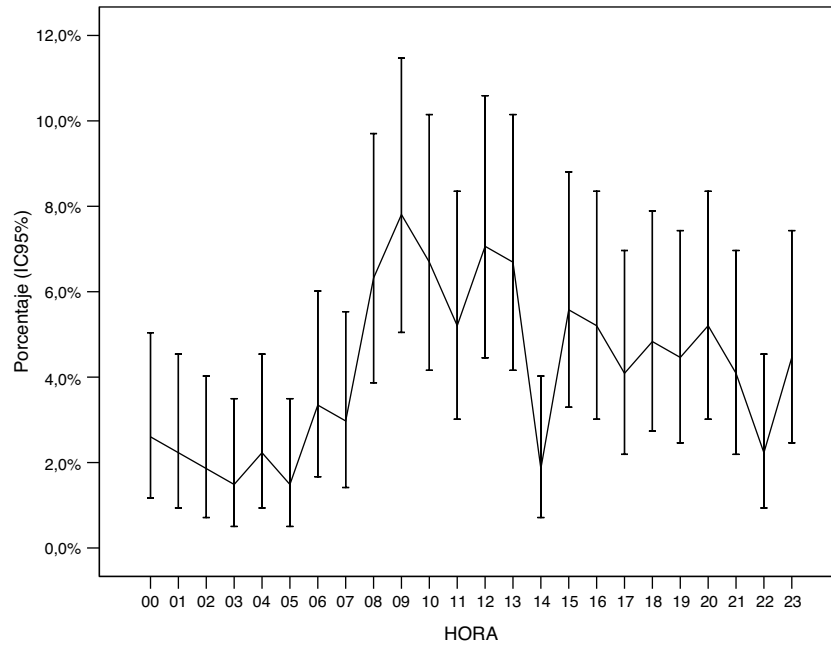


Figura 1 – Distribución de los casos asistidos a lo largo de las horas del día.

final tras las maniobras de reanimación (retorno de la circulación espontánea o muerte) en función de los rangos horarios (tabla 2). Sin embargo, se objetivó una mayor proporción de ritmos desfibrilables en el rango horario 8:00-15:59 h frente al resto (fig. 3), así como una menor probabilidad de que un testigo iniciase alguna medida de reanimación previa a la llegada de la ambulancia durante el periodo nocturno (24:00-7:59 h).

Discusión

La variabilidad temporal y su asociación con episodios agudos de patología cardiovascular (como infartos de miocardio

o accidentes cerebrovasculares) es un hecho conocido y bien documentado⁹⁻¹¹. Sin embargo, a tenor de la escasa bibliografía localizada, los aspectos cronobiológicos relacionados con la incidencia y la supervivencia de la PCR han sido escasamente tratados en la literatura biomédica. La distribución circadiana del inicio de diferentes patologías sugiere la existencia de desencadenantes con organización temporal, y diversos estudios epidemiológicos demuestran un mayor riesgo de sufrir un episodio cardiovascular durante las primeras horas del día. Investigaciones previas han identificado diferentes fenómenos fisiológicos con fluctuaciones circadianas que pueden influir en la aparición de eventos cardiacos, como la secreción de catecolaminas y otras hormonas¹².

Tabla 2 – Características de las paradas cardiorrespiratorias extrahospitalarias asistidas según la franja horaria

	Franja horaria			p
	8:00-15:59 n = 127 n (%; IC 95%)	16:00-23:59 n = 93 n (%; IC 95%)	24:00-7:59 n = 49 n (%; IC 95%)	
Edad ^a	72 (58,75-78)	70,5 (58-80)	65 (54-76,5)	0,39
Sexo masculino	95 (74,8; 66,3-82,1)	62 (66,7; 56,1-76,1)	39 (79,6; 65,7-89,8)	
Localización en domicilio	80 (63; 54-71,4)	61 (65,6; 55-75,1)	33 (67,3; 52,5-80)	
Presencia de testigos	99 (77,9; 69,7-84,8)	78 (83,9; 74,8-90,7)	37 (75,5; 61,1-86,7)	
RCP por testigos	36 (28,3; 20,7-37)	23 (24,7; 16,4-34,8)	7 (14,3; 5,9-27,4)	
Ritmo electrocardiográfico inicial desfibrilable	65 (51,2; 42,2-60,1)	34 (36,6; 26,8-47,2)	18 (36,7; 23,2-50,2)	
Cardiopatía previa	55 (43,3; 34,5-52,4)	45 (48,4; 38-59)	22 (44,9; 30,7-59,8)	
Factores de riesgo cardiovascular	91 (71,65; 63-79,3)	68 (73,1; 62,9-81,8)	37 (75,5; 61,1-86,7)	
Intervalo de respuesta ^{a, b} (min:s)	10:00 (9:00-14:00)	12:00 (9:00-15:00)	13:00 (9:00-17:30)	0,165
Retorno circulación espontánea	36 (28,3; 20,5-37)	23 (24,7; 16,4-34,8)	10 (20,4; 10,2-34,3)	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RCP: reanimación cardiopulmonar.

^a Mediana (rango intercuartil).

^b Intervalo de respuesta desde la recepción de llamada en el SEM hasta el inicio de las maniobras de soporte vital.

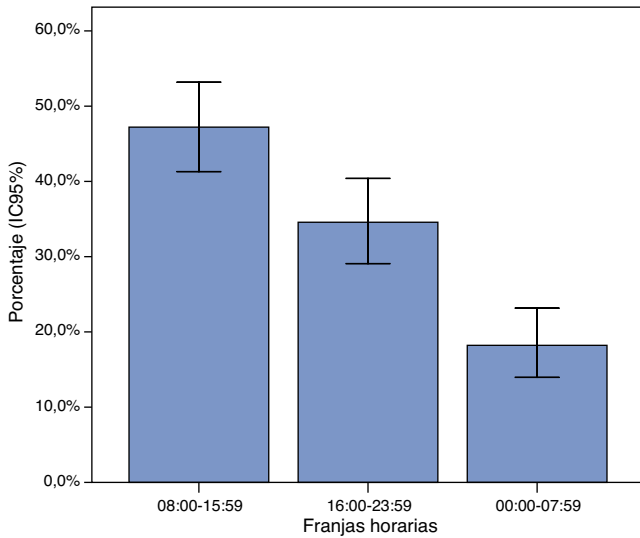


Figura 2 – Distribución de los casos asistidos por franjas horarias.

Los hallazgos de este estudio son consistentes con los resultados publicados en la literatura nacional^{5,6}: existe un predominio matinal en el número de casos de PCR, y un claro descenso durante el periodo nocturno. A pesar de que no se

apreciaron cambios en cuanto a la recuperación de la circulación espontánea tras las maniobras de reanimación, en este estudio no se aborda la supervivencia a los 30 días de la PCR. Resultaría este último un hecho de sumo interés, puesto que recientes investigaciones han hallado indicios de una mayor supervivencia a los 30 días en aquellas PCR que sucedieron en horario diurno frente al nocturno, aun cuando la supervivencia inmediata no había presentado una asociación en función del momento del día¹³⁻¹⁵. Esta limitación ha venido determinada por la indisponibilidad de los datos hospitalarios en la base de datos utilizada.

El predominio matinal en el número de eventos de PCR puede ser atribuido a interacciones complejas entre los sistemas de regulación hemodinámicos y biológicos, como el incremento matutino de los niveles plasmáticos de catecolaminas o el aumento de la agregabilidad plaquetaria o de la resistencia vasculares^{12,16,17}.

La menor presencia de reanimadores circunstanciales durante el periodo nocturno y, sobre todo, la mayor proporción de taquiarritmias ventriculares tributarias de desfibrilación en las horas matinales son hallazgos habituales en otras publicaciones internacionales^{15,18,19}. Partiendo del hecho constatado de que cuanto más se demora la atención en un PCR menor es la probabilidad de encontrar un ritmo desfibrilable, los mayores tiempos de respuesta de los recursos sanitarios registrados en los turnos de tarde y noche podrían explicar, al menos parcialmente, este fenómeno. Sin embargo, otros

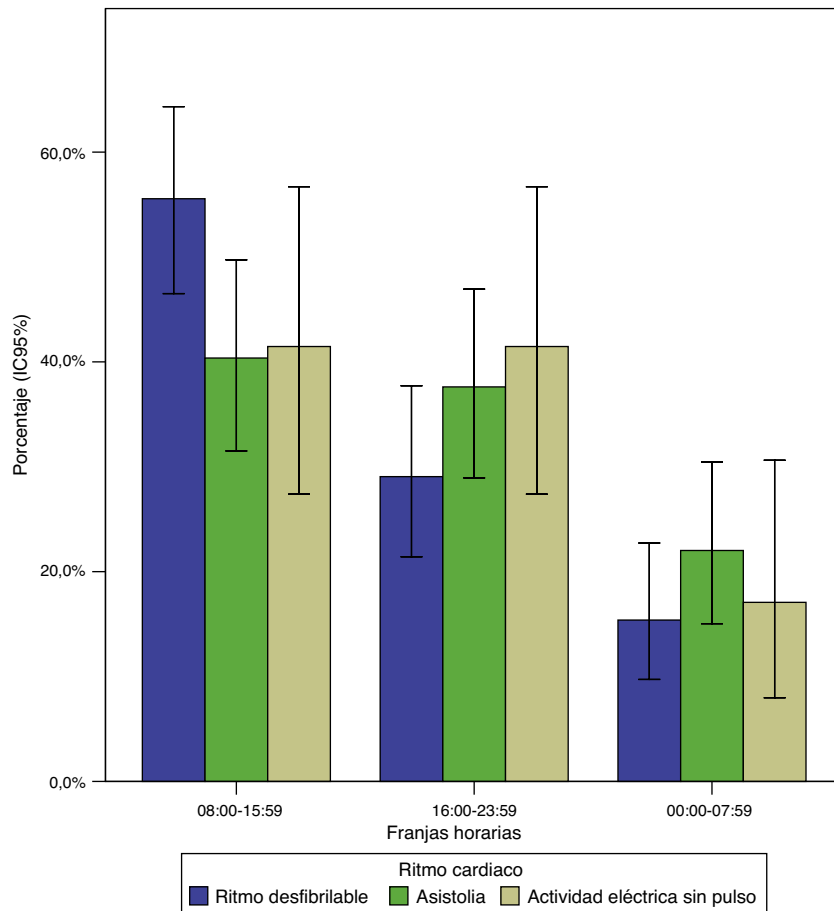


Figura 3 – Primer ritmo electrocardiográfico registrado a la llegada del recurso asistencial según franjas horarias.

autores⁶ también han documentado mayores proporciones de taquiarritmias desfibrilables durante las horas de la tarde.

Resulta destacable que, a pesar de la elevada prevalencia de eventos de PCR presenciados por testigos, tan solo en la cuarta parte del total se aplicó alguna medida de reanimación previa a llegada de la asistencia especializada. Este dato se enmarca en la línea de los resultados de otras publicaciones nacionales, con tasas de RCP por parte de testigos comprendidas entre el 2 y el 36,8%^{1,3}, y destaca la deficiencia existente en la población a la hora de identificar y/o tratar de forma inmediata una situación de parada cardíaca.

Por otro lado, no se han encontrado asociaciones entre los distintos periodos del día y otras características de las PCR, como pueden ser la localización o los antecedentes médicos personales.

La principal limitación presente en este estudio está relacionada con la dificultad de filiar la causa probable de la PCR (que ha invalidado casi la mitad de los registros). La inclusión de los casos de causa fehacientemente cardiovascular a criterio del equipo asistencial ha mermado considerablemente el tamaño muestral, pero otorga garantías de no sesgar los resultados con eventos de otra etiología. La posible causa cardiogénica ha correspondido al 55,7% de los casos en que se registró la etiología más probable, una proporción inferior a la mayoritariamente publicada en otros estudios epidemiológicos sobre PCR³. Este hecho tal vez pueda atribuirse a una limitación durante la categorización, ya que las causas no cardíacas (como traumatismos, ahogamientos o intoxicaciones) son fácilmente identificables, pero los eventos de causa cardíaca presentan serias dificultades en la atribución fidedigna de una causa etiológica. Podría haber ocurrido, por lo tanto, que un buen número de las situaciones en las que no se filió la causa etiológica se tratasen, en realidad, de PCR de origen cardíaco.

Por otro lado, debe destacarse la ausencia de inclusión de los datos clínicos referentes a PCR asistidas exclusivamente por unidades de soporte vital avanzado (debido a limitaciones en el acceso a la base de datos clínica). Sin embargo, puesto que los criterios para no activar una unidad de soporte vital básico como avance hasta la llegada de la unidad medicalizada ante una PCR (dentro de las estrategias de atención con «doble respuesta») corresponden a cuestiones meramente logísticas (como la indisponibilidad en el momento de un recurso cercano al lugar) y no clínicas, resulta razonable la calidad representativa de la muestra empleada.

Otras posibles fuentes de sesgo radican en el hecho de que se ha tomado la hora de activación del SEM como aproximación a la hora de inicio de la PCR o la posibilidad de haberse realizado por parte del equipo asistencial reanimaciones en personas con criterios objetivos para no iniciar medidas de soporte vital (como pacientes terminales o con mala calidad de vida o procesos evolucionados en el tiempo).

Los resultados de este trabajo reflejan una mayor frecuencia de eventos de PCR durante las horas matinales, así como una mayor probabilidad de presentar un ritmo electrocardiográfico tributario de desfibrilación. El número de reanimaciones practicadas por testigos antes de la llegada del primer equipo asistencial es bajo, especialmente en el periodo nocturno, lo que sugiere la necesidad de enfatizar la sensibilización y la formación de la población al respecto de

técnicas básicas de RCP. Finalmente, es razonable pensar que el conocimiento de la variabilidad circadiana de la PCR extra-hospitalaria podría contribuir a la planificación eficiente y a la distribución de los recursos dentro del sistema de emergencias.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Emergentziak-Osakidetza, por el acceso a las bases de datos clínicos, y a los trabajadores de las empresas integradas en la red de transporte sanitario urgente del País Vasco, por su esfuerzo en la recogida de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballesteros-Peña S, Abecia-Inchaurregui LC, Echevarría-Orella E. Factors associated with mortality in out-of-hospital cardiac arrests attended in basic life support units in the Basque Country (Spain). *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:269-74.
2. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, et al. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:63-81.
3. Ballesteros-Peña S. Survival after prehospital cardiac arrest in Spain: A review of the literature. *Emergencias.* 2013;25:137-42.
4. Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, et al. Temporal trends in sudden cardiac arrest: A 25-year emergency medical services perspective. *Circulation.* 2003;107:2780-5.
5. López-Messa JB, Alonso-Fernández JI, Andrés-de Llano JM, et al. Ritmo circadiano y variaciones temporales en el paro cardíaco súbito extrahospitalario. *Med Intensiva.* 2012;36:402-9.
6. Soto-Araujo L, Costa-Parceros M, López-Campos M, et al. Cronobiología de la parada cardíaca en Galicia atendida con desfibriladores semiautomáticos externos. *Semergen.* 2014 [en prensa].
7. Baskett PJ, Steen PA, Bossaert L. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005 Section 8. The ethics of resuscitation and end-of-life decisions. *Resuscitation.* 2005;67 Suppl 1:S171-80.
8. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from

- Out-of-Hospital cardiac arrest: The Utstein style. *Circulation*. 1991;84:960-75.
9. Jiménez-Conde J, Roquer J. Los ritmos del ictus isquémico: factores externos que contribuyen a modular el momento de aparición de los eventos. *Med Clin (Barc)*. 2009;132: 671-6.
 10. Cadeiras M. Aspectos cronobiológicos de las enfermedades cardiovasculares. En: Golombek D, editor. *Cronobiología humana: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. 2.^a ed. Argentina: Universidad Nacional de Quilmes; 2007. p. 147-70.
 11. Barneto MC, Garmendia JR, Ardura J, et al. Relación entre infarto de miocardio y ritmo circadiano en pacientes atendidos por un servicio de emergencias prehospitalario. *Med Clin*. 2012;17:515-21.
 12. Kondo K, Matsubara T, Nakamura J, et al. Characteristic patterns of circadian variation in plasma catecholamine levels, blood pressure and heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2002;19:359-65.
 13. Fredriksson M, Aune S, Bang A, et al. Cardiac arrest outside and inside hospital in a community: Mechanisms behind the differences in outcome and outcome in relation to time of arrest. *Am Heart J*. 2010;159:749-56.
 14. Koike S, Tanabe S, Ogawa T, et al. Effect of time and day of admission on 1-month survival and neurologically favourable 1-month survival in out-of-hospital cardiopulmonary arrest patients. *Resuscitation*. 2011;82:863-8.
 15. Wallace SK, Abella BS, Shofer FS, et al. Effect of time of day on prehospital care and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2013;127:1591-6.
 16. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl*. 2005;23:S35-9.
 17. Chrusciel P, Goch A, Banach M, et al. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit*. 2009;15:RA203-8.
 18. Lateef F, Ong MEH, Alfred T, et al. Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J*. 2008;49:719-23.
 19. Brooks SC, Schmicker RH, Rea TD, et al. Out-of-hospital cardiac arrest frequency and survival: Evidence for temporal variability. *Resuscitation*. 2010;81:175-81.