



FACULTAD DE MEDICINA

RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN MUJERES
ADULTAS CON DEPRIVACIÓN DEL SUEÑO EN ESTADOS UNIDOS.

AUTORES

NICOLAS ENRIQUE RACINES LEÓN
NICOLE CAROLINA LARCO ECHEVERRÍA

AÑO

2021



FACULTAD DE MEDICINA

RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN MUJERES
ADULTAS CON DEPRIVACIÓN DEL SUEÑO EN ESTADOS UNIDOS.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para optar por el título de Médico Cirujano.

PROFESOR GUIA.

Juan Pablo Rojas Vieira

AUTORES

Nicolas Enrique Racines Leon / Nicole Carolina Larco Echeverría

AÑO

2021

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

"La Universidad Internacional de la Florida (FIU) declara haber dirigido el trabajo Riesgo de infarto agudo de miocardio en mujeres adultas con privación del sueño en Estados Unidos, a través del taller realizado en marzo-abril del 2021 por los estudiantes Nicolas Enrique Racines Leon, Nicole Carolina Larco Echeverría, en el octavo semestre, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

"Declaro haber revisado este trabajo, Riesgo de infarto agudo de miocardio en mujeres adultas con privación del sueño en Estados Unidos, de los estudiantes Nicolas Enrique Racines Leon, Nicole Carolina Larco Echeverría, en su décimo primer semestre de carrera, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".



Firmado electrónicamente por:

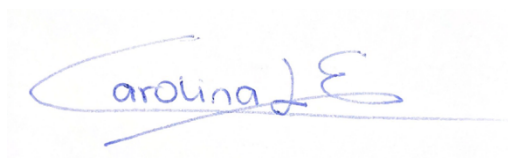
**JUAN PABLO
ROJAS**

“Juan Pablo Rojas Vieira”

“1714323787”

DECLARACIÓN DEL AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaramos que este trabajo es original , de nuestra autoria, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

A handwritten signature in blue ink that reads "Carolina LE". The signature is written in a cursive style with a large, sweeping underline.

“Nicole Carolina Larco Echeverría”

“1720030996”

A handwritten signature in blue ink that reads "Nicolas Racines L.". The signature is written in a cursive style with a large, sweeping underline.

“Nicolas Enrique Racines León”

“1718315102”

“AGRADECIMIENTOS”

“Agradecemos al Dr. Harold Alexander, Dr. Lozano, Dr. Vilchis, Dr. Nan Hu, Dr. Barengo y al Dr. Zevallos por apoyarnos durante la realización del trabajo, además de agradecer tanto a la “UDLA” y “FIU” como instituciones”.

ABREVIACIONES

Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

Estados Unidos (EE.UU).

Accidente Cerebrovascular (ACV).

Odds Ratio (OR).

Intervalo de Confianza (IC).

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS).

Índice de Masa Corporal (IMC).

RESUMEN

RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN MUJERES ADULTAS CON DEPRIVACIÓN DEL SUEÑO EN ESTADOS UNIDOS FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS, UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS.

Introducción y Objetivos:

La privación del sueño es un trastorno que afecta al 20% de la población adulta en Estados Unidos constituyendo un factor desencadenante de infarto agudo de miocardio (IAM) en el 27,7%. Sin embargo, no se ha establecido una asociación en estudios previos, sobretodo en el riesgo de IAM dependiente del sexo. Por tanto, el objetivo fue evaluar la relación entre privación del sueño e IAM en mujeres en Estados Unidos durante el 2018.

Materiales y Métodos:

Estudio transversal en 238.911 mujeres adultas mayores a 18 años de Estados Unidos, basado en el análisis de la base de datos Behavioral Risk Factor Surveillance System del año 2018, excluyendo mujeres con prediabetes comorbilidades o información inconsistente. La variable independiente fue privación del sueño definido como inadecuado hábito de dormir, ya sea por

una disminución de horas de sueño o un disturbio del mismo. La variable dependiente fue IAM definido como síndrome coronario causado por la ruptura de la placa aterosclerótica, causando reducción de la perfusión y necrosis celular. Las variables confusoras fueron tabaco, raza/etnia, edad, accidente cerebrovascular (ACV), diabetes e índice de masa corporal. Se utilizó análisis de regresión logística ajustado para obtener el cálculo del odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados:

Las mujeres con privación de sueño (horas sueño \leq 6h/día) presentaron un riesgo mayor de IAM (OR 1.38; 95% IC 1.29, 1.47). Además, el riesgo fue mayor en mujeres de 65 años o mayores (OR 18.6; 95% IC 9.05, 36.46), en fumadoras (OR 1.41; 95% IC 1.32, 1.51), mujeres con obesidad (OR 1.12; 95% IC 1.05, 1.20), diabéticas (OR 2.38; 95% IC 2.23, 2.55) y mujeres con antecedente de ACV (OR 4.24; 95% IC 3.92, 4.59).

Conclusiones:

La privación del sueño es un factor de riesgo para el desarrollo de IAM, por lo que su identificación por el personal médico y pacientes logrará reducir la mortalidad en Estados Unidos y posteriormente, en otros países. Se propone para futuras investigaciones se realicen estudios de cohorte analizando con una muestra representativa que refleje datos extrapolables fuera de EE.UU.

Palabras clave:

Horas de sueño; calidad de sueño; enfermedades coronarias; femenino; género.

ABSTRACT

RISK OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN SLEEP-DEPRIVED ADULT WOMEN IN THE UNITED STATES.

FACULTY OF MEDICAL SCIENCES, UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS.

Introduction and objectives:

Sleep deprivation is a disorder that affects 20% of the adult population in the United States, constituting a triggering factor for acute myocardial infarction (AMI) in 27.7%. However, an association has not been established in previous studies, especially in the risk of AMI dependent on sex. Therefore, the objective was to evaluate the relationship between sleep deprivation and AMI in women in the United States during 2018.

Materials And Methods:

Cross-sectional study in 238,911 adult women over 18 years of age in the United States, based on the analysis of the Behavioral Risk Factor Surveillance System database from 2018, excluding women with prediabetes comorbidities or inconsistent information. The independent variable was sleep deprivation defined as an inadequate sleep habit, either due to a decrease in sleep hours or a sleep disturbance. The dependent variable was AMI defined as coronary syndrome caused by the rupture of the atherosclerotic plaque, causing reduced perfusion and cell necrosis. The confounding variables were tobacco, race / ethnicity, age, cerebrovascular accident (CVA), diabetes, and body mass index. Adjusted logistic regression analysis was used to obtain the calculation of the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Results: Women with sleep deprivation (sleep hours \leq 6h / day) had a higher risk of AMI (OR 1.38; 95% CI 1.29, 1.47). In addition, the risk was higher in women 65 years of age or older (OR 18.6; 95% CI 9.05, 36.46), in smokers (OR 1.41; 95% CI 1.32, 1.51), women with obesity (OR 1.12; 95% CI 1.05, 1.20), diabetics (OR 2.38; 95% CI 2.23, 2.55) and women with a history of stroke (OR 4.24; 95% CI 3.92, 4.59).

Conclusions:

Sleep deprivation is a risk factor for the development of AMI, so its identification by medical personnel and patients will reduce mortality in the United States and later in other countries. It is proposed for future research to conduct cohort studies analyzing with a representative sample that reflects data that can be extrapolated outside the United States.

Keywords:

Hours of sleep; quality of sleep; coronary heart disease; feminine; gender.



ÍNDICE DE CONTENIDOS.

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA	15
DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR	16
DECLARACIÓN DEL AUTORÍA DEL ESTUDIANTE	17
“AGRADECIMIENTOS”	18
ABREVIACIONES	19
RESUMEN	19
Introducción y Objetivos:	19
Materiales y Métodos:	19
Resultados:	20
Conclusiones:	20
Palabras clave:	20
ABSTRACT	21
Introduction and objectives:	21
Materials And Methods:	21
Conclusions:	22
Keywords:	22
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
Marco conceptual de la investigación	1
Estrategia de búsqueda de bibliografía	3
Pregunta de investigación	3

Objetivos del Estudio	3
Justificación del Estudio.....	4
<i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</i>	5
<i>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....</i>	12
Diseño General de Estudio	12
Contexto o escenario.....	12
Hipótesis	12
Sujetos y población	12
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión.....	13
Recolección de datos	13
Fuentes de datos.....	13
Sesgo	14
Tamaño de la muestra.	14
Variables	15
Análisis descriptivo de los datos	16
Análisis estadístico de los datos.....	16
Consideraciones éticas	16
<i>CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....</i>	17
Resultados generales	17
Resultados específicos	17
Hallazgos principales	19

Interpretación	19
Generabilidad	21
CAPÍTULO VI.....	22
Conclusiones.....	22
Limitaciones	23
Implicaciones de salud pública	23
REFERENCIAS.....	26
ANEXOS	30
Tabla 1. Distribución entre privación del sueño e IAM/variables confusoras.....	31
Tabla 2. Asociación ajustada y no ajustada entre IAM y privación del sueño/variables confusoras.	33
Tabla 3. Descripción de estudios seleccionados en el motor de búsqueda Pubmed.....	35



LISTA DE FIGURAS

Figura	
1.....	29



CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Marco conceptual de la investigación

La enfermedad cardiovascular constituye un grupo múltiple de afecciones del corazón y los vasos sanguíneos, los cuales provocan alrededor de 17.5 millones de muertes cada año con 7.4 millones de estas a causa de infarto agudo de miocardio (Hajar, 2016). Hoy en día se considera un problema de salud relevante para el cual se han reconocido múltiples factores de riesgo cardiovascular desde el estudio Framingham realizado en EE.UU en el año 1948, estudio vigente hasta la actualidad y que ha proporcionado información de factores de riesgo cardiovascular como diabetes, obesidad, hipertensión, entre otros (Hajar, 2016).

El trastorno de privación del sueño es una condición que afecta a alrededor del 20% de la población adulta en Estados Unidos (EE.UU.), constituyendo un factor desencadenante de infarto agudo de miocardio (IAM) en el 27,7% (Singh, 2004) y es considerado como factor de riesgo cardiovascular desde el año 2016 mediante una declaración científica realizada por la Asociación Americana del Corazón (AHA) (Korostovtseva, Bochkarev, & Sviryaev, 2021). Esta condición se la observa con mayor frecuencia en el sexo femenino y esto puede deberse sobretodo a cambios hormonales, físicos, embarazo y a la menopausia (Walsleben, 2016)

La privación del sueño se refiere al inadecuado hábito de dormir, ya sea por una disminución en la cantidad de horas de sueño (horas sueño \leq 6h/día) o por un trastorno del mismo determinado por el número de despertares nocturnos (3 o más) (Abrams, 2015) evaluada mediante la escala de Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Renata, Andrechuk, & Ceolim, 2015) Este trastorno produce una disminución en el rendimiento, nivel de alerta y funciones cognitivas superiores, alteración del estado de ánimo, depresión de respuestas ventilatorias, pero sobre todo provoca un deterioro en la salud del individuo al generar un incremento de la actividad simpática, así como la disminución del tono vagal, produciendo un

mayor riesgo de IAM, definido como una reducción en la perfusión miocárdica y necrosis celular debido a la ruptura de la placa aterosclerótica (Boateng, 2013) o debido a una trombosis aguda secundaria, mecanismo que forman parte de los 5 tipos de IAM existente que presentan fisiopatología característica, sin embargo, en definitiva todos estos tipos constituyen una condición que amenaza la vida por una disminución repentina del flujo coronario. (Bernstein, J. et al, 2021).

Estudios previos han analizado la asociación entre IAM y la deprivación del sueño, en las cuales indican que la alteración del ciclo circadiano producida por la deprivación del sueño, es un factor desencadenante de eventos coronarios (Janszky, 2012). Este mecanismo es producido por una activación del sistema simpático que afecta directamente al descanso (Chandola, 2010) y produce una liberación continua de catecolaminas, citocinas inflamatorias y factores procoagulantes (Janszky, 2012), que resultan en formación de trombos, rotura de la placa aterosclerótica y necrosis celular (Boateng, 2013). Asimismo, se encontró que la deprivación podría tener efectos arritmogénicos que afecte a la conducción cardíaca incrementando el riesgo de fibrilación auricular (Genuardi et al., 2019); y que a su vez la deprivación del sueño incrementa el riesgo de otros factores de riesgo cardiovascular como lo son la obesidad, hiperglucemia, hipertensión e hipercolesterolemia (Deng et al., 2017) (Narang et al., 2012).

Se ha visto que existe mayor incidencia de IAM por los cambios de horario de verano en primavera en un 4-29% durante la primera semana de transición (Manfredini, 2018), se piensa también que la población más susceptible a enfermedades cardiovasculares serán trabajadores con horas de trabajo excesivas con jornadas nocturnas como es el caso de los profesionales de la salud.

Estudios previos han presentado ciertas limitaciones ya que se ha proporcionado datos insuficientes acerca de la actividad simpática, función inmune (Chandola, 2010), calidad de sueño, duración de sueño, hábitos circadianos (Manfredini,

2018) (Janszkya, 2012) (Chandola, 2010) y cronotipo personal (Manfredini, 2018), además de falta en el conocimiento del desencadenante inmediato de IAM (Singh, 2004) o no incluir en la mayoría de sus estudios la medicación utilizada ni la asociación con variables de confusión (Manfredini, 2018) y otros que han sido analizados en ratas (Zoladz, 2016).

Estrategia de búsqueda de bibliografía

Se realizó la revisión de artículos científicos utilizando el motor de búsqueda Pubmed, dentro del cual se introdujeron términos Mesh. Dentro de la investigación inicial realizada para el curso de investigación clínica de FIU se utilizaron los términos "Sleep Deprivation"[Mesh] AND "Myocardial Infarction"[Mesh], Títulos Recuperados: 45. Títulos Escogidos: 5, los cuales resumen sus hallazgos más relevantes dentro de la tabla 3 encontrada en los anexos.

Posteriormente se utilizó términos Mesh "Sleep Quality"[Mesh] AND "Myocardial Infarction"[Mesh], Títulos Recuperados: 168. Títulos Escogidos: 2.

Pregunta de investigación

¿En los Estados Unidos, las mujeres adultas con privación del sueño tienen mayor riesgo de presentar infarto agudo de miocardio que las mujeres sin privación del sueño?

Objetivos del Estudio

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la asociación entre privación del sueño e IAM en mujeres en EE.UU., analizando los factores que influyen en el riesgo de IAM en relación a la privación del sueño, así como evaluar la prevalencia de esta afección para tomar medidas preventivas y determinar si existe algún patrón de afección dependiente del sexo en el cual las mujeres sean más afectadas que los varones.

Justificación del Estudio

La privación del sueño es un trastorno común que afecta a alrededor del 20% de la población adulta en EE.UU. y es un factor desencadenante de IAM en el 27,7% de los casos (Singh, 2004), siendo considerado como factor de riesgo para morbilidad cardiovascular desde el año 2016 mediante una declaración científica realizada por la Asociación Americana del Corazón (AHA) (Korostovtseva, Bochkarev, & Sviryayev, 202); sin embargo, generalmente pasa inadvertida y no se indaga sobre los hábitos del sueño dentro de la consulta médica lo que causa una falta de prevención cardiovascular. La importancia de nuestro estudio recae en la necesidad de establecer una relación certera entre la privación del sueño e IAM, para actuar de manera preventiva y minimizar los eventos cardiovasculares en EE.UU. Además, a diferencia de estudios previos, este estudio intentará proporcionar datos más exhaustivos sobre la duración de sueño traducido en número de horas de sueño y despertares nocturnos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

La enfermedad cardiovascular es un grupo de afecciones del corazón y los vasos sanguíneos que incluyen el infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular (ECV), enfermedad arterial periférica, enfermedad cardíaca reumática, cardiopatías congénitas, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Alrededor de 17.5 millones de personas mueren cada año por este grupo de enfermedades representando el 31% de todas las muertes a nivel mundial, y de estas alrededor de 7.4 millones son a causa de infarto agudo de miocardio. La alta morbimortalidad de este grupo de enfermedades ha hecho que la identificación de sus factores de riesgo sea un punto clave para su prevención dentro de los cuales se incluye la privación del sueño; sin embargo para entender los factores de riesgo cardiovascular es necesario hablar sobre el estudio de Framingham el cual se considera la investigación más influyente en la historia moderna de la medicina. El estudio de Framingham es un estudio prospectivo cardiovascular el cual se encuentra en curso, realizado en los residentes del pueblo de Framingham en Massachusetts, Estados Unidos (EE.UU). El estudio Framingham inició en el año 1948 bajo la dirección del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y Sangre de EE.UU conjuntamente con la Universidad de Harvard. Su origen está íntimamente relacionado a la muerte prematura del presidente Franklin D.Roosevelt de enfermedad hipertensiva y ECV en 1945.

La primera generación reclutada en el estudio fueron 5209 hombres y mujeres entre 30 y 62 años los cuales aportan información clínica a partir de su historial médico, examen físico y test de laboratorios los cuales se los repetía cada 2 años como seguimiento. En el año 1971 se incluye la segunda generación de los participantes originales (Hijos adultos y cónyuges). Y finalmente en el año 2003 el estudio entró en una nueva fase con el reclutamiento de la tercera generación de los participantes originales (nietos de la cohorte original), a los cuales se realiza el seguimiento hasta la actualidad descrito previamente.

Como se mencionó el estudio Framingham es el estudio más influyente en la historia moderna de la medicina, los aportes brindados fueron la corrección de

conceptos clínicos erróneos previamente establecidos, reveló el impacto de la enfermedad cardiovascular clínica y subclínica, estableció la importancia de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular, mejoró la estadística de mortalidad cardiovascular, desarrollo perfiles de evaluación de riesgo cardiovascular (puntuación de riesgo de Framingham) e incorporó el concepto de prevención cardiovascular mediante la identificación de factores de riesgo como presión arterial elevada, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, diabetes, inactividad física (Hajar, 2016).

El síndrome coronario agudo es una condición que amenaza la vida de una persona dado por una isquemia miocárdica, la cual resulta en una disminución abrupta del flujo sanguíneo en las arterias coronarias, ya sea por ruptura de la placa aterosclerótica o trombosis aguda. A su vez, se clasifica en infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), sin elevación del ST (IAMSEST) y angina inestable.

El IAMCEST se debe a una isquemia y necrosis miocárdica en asociación a la liberación de marcadores bioquímicos y cambios electrocardiográficos tales como en el segmento ST, bloqueo de rama o aparición de ondas Q, mientras que el IAMSEST, no presenta cambios electrocardiográficos en el segmento ST. Asimismo, éstos tienen una subclasificación; el tipo 1 o infarto de miocardio espontáneo, el cual se da por una ruptura de una placa aterosclerótica; el tipo 2 o secundario a un desequilibrio isquémico debido a una alteración en la oferta-demanda de oxígeno; el tipo 3 o muerte (caracterizado por sintomatología concordante a isquemia miocárdica sin liberación de marcadores bioquímicos), el tipo 4A o relacionada a la intervención coronaria percutánea (presenta marcadores bioquímicos elevados que están asociados a cambios isquémicos en EKG, ondas Q patológicas, pérdida de viabilidad miocárdica o anomalías en el movimiento de la pared, evidenciado en estudios de imagen), tipo 4B o relacionada trombosis del stent (detectado por angiografía o autopsia), tipo 4C o re-estenosis en stent, y por último, tipo 5 o relacionada con el injerto de revascularización coronaria (presenta una elevación de biomarcadores

cardiacos con ondas Q patológicas, bloqueos de rama o coronaria) (Bernstein, J. et al, 2021).

El sueño por otro lado es una necesidad fisiológica humana, en la cual ocupamos una gran parte de nuestro día. Es importante para mantener una adecuada homeostasis cardiovascular, endocrina e inmunológica así como mantener un adecuado rendimiento cognitivo. Sin embargo, este se ha visto reducido en las últimas dos décadas con una mayor prevalencia en la población adolescente logrando un incremento hasta del 20% en los Estados Unidos (Deng et al., 2017) (Narang et al., 2012), así como en el resto de la población mundial, hecho que ha llevado que los disturbios del sueño lleguen a ser considerados un problema de salud pública, reflejado por ejemplo en datos epidemiológicos que nos muestra que hasta el 30% de la población adulta tiene al menos un síntoma de insomnia y que la insomnia crónica ocurre en el 10% de la población general, con una mayor prevalencia de síntomas en mujeres comparadas con hombres, incrementando su incidencia a medida que la edad aumenta (Quan, 2009). Otro dato que sustenta la relevancia de los disturbios del sueño son los presentados por ejemplo por Curtis, quien menciona en uno de sus estudios que las diferencias raciales con respecto al riesgo cardiovascular en un gran porcentaje se pueden explicar debido al disturbio en el sueño, siendo la población afroamericana más susceptible a eventos cardiovasculares ya que estos dormían menos o tenían una menor eficacia en el sueño (Chattu et al., 2019). Así es como a través del tiempo los trastornos del sueño han llegado a tomar importancia dentro del ámbito de la salud, siendo ya reconocidos como factor de riesgo para morbilidad cardiovascular desde el año 2016 mediante un declaración científica realizada por la Asociación Americana del Corazón (AHA), sin embargo no es hasta el año 2019 en la declaración realizada por la AHA en la que se recomienda que la higiene del sueño debe abordarse dentro de enfoques de prevención y tratamiento de obesidad mientras que la duración y calidad del sueño deben ser consideradas puntos de enfoque terapéutico en sujetos con hipertensión arterial (Korostovtseva, Bochkarev, & Sviryaev, 2021).

Los disturbios del sueño pueden tener múltiples etiologías, entre las que podemos mencionar la privación del sueño definida como la corta duración del sueño (horas sueño \leq 6h/día) o por un disturbio del mismo determinado por el número de despertares nocturnos (3 o más) (Abrams, 2015), la insomnia en el cual el paciente no logra conciliar el sueño incluso cuando hay la oportunidad para hacerlo, Apnea obstructiva del sueño caracterizada por episodios de obstrucción de la vía aérea superior parcial o completa, así como parasomnias. Todas estas llegando a un punto en común que es la alteración en el ciclo circadiano (Korostovtseva, Bochkarev, & Sviryaev, 2021).

Se han propuesto a través de varios estudios realizados, múltiples mecanismos posibles por los cuales se explique la relación entre sueño insuficiente y morbilidad cardiovascular. Se ha visto que la alteración del ciclo circadiano produce un incremento de la actividad simpática a la vez que disminuye el tono vagal, lo cual resulta en un incremento de la secreción de cortisol, noradrenalina, aldosterona, enzima convertidora de angiotensina, interleucina (IL-1, 2, 6, 18) y factor de necrosis tumoral alfa, además de existir también una deficiencia en los niveles séricos de vitamina A, E, C, de magnesio, potasio, melatonina y de IL-10. (Singh, 2004). Otros estudios plantean que la pérdida del sueño se asocia a un incremento de los marcadores proinflamatorios como la proteína C reactiva, o que la privación del sueño podría tener efectos arritmogénicos que afecte a la conducción cardíaca incrementando el riesgo de fibrilación auricular; relación estudiada en un estudio retrospectivo de 31.000 adultos sometidos a polisomnografía diagnóstica en los cuales se observó un índice de odds incrementado para fibrilación auricular, aunque esta información no es del todo consistente (Genuardi et al., 2019). Otro estudio previo que planteó la relación directa de Infarto Agudo de Miocardio con privación del sueño fue el realizado por parte del United Kingdom Biobank en el cual se incluyeron 500.000 adultos de 40 a 69 años sanos con menos de 6 horas de sueño en donde se observó un riesgo del 20% de presentar IAM de manera directa (Domínguez et al., 2019). Así como el estudio MAMIS en el cual se observó que la privación del sueño es un factor desencadenante de IAM en el 27,7% (Singh, 2004).

El riesgo de IAM también se ha visto influenciado de una manera no directa. En un estudio prospectivo realizado en la universidad de Hong Kong en China el cual incluía 160 000 adultos sanos sin obesidad con rango de edad entre los 20 y 80 años que presentaban duración del sueño <6 horas a los cuales se les realizó un seguimiento por 18 años, se observó que existía un aumento del riesgo relativo con respecto a obesidad central debido a cambios en la homeostasis hormonal con respecto a la grelina y leptina (OR 1.12), hiperglucemia debido a una reducción en la tolerancia a la glucosa, disminución a la sensibilidad a la insulina así como aumentó en un 22% de la producción de glucosa hepática (OR 1.06), hipertensión por un aumento de la presión arterial media (OR 1.08), Lipoproteína de alta densidad (OR 1.07), Hipertrigliceridemia (OR 1.09) así como de síndrome metabólico (OR 1.09), todos los cuales son factores de riesgo cardiovascular que podrían predisponer en un futuro al IAM (Deng et al., 2017) (Narang et al., 2012).

Estos fenómenos de la privación del sueño pueden ocurrir usualmente por horas de trabajo excesivas como en el caso de profesionales de la salud, privación voluntarias, trastornos del sueño como los mencionados anteriormente, así como también como parte de un fenómeno común e imperceptible que es el cambio a horario de verano, medida adoptada por muchos países entre los cuales está Estados Unidos. Entre los estudios analizados en la revisión sistemática se encontró un aumento en la aparición de IAM en un 4-29%, los cuales son apoyados por otros estudios como el realizado por Jansky en el cual se menciona que existió un incremento de riesgo de IAM en un 0,3-7,5% con una leve incidencia en mujeres debido al horario de verano, o el reporte de Culic que también evidenció mayor incidencia debido al horario de verano (Manfredini, 2018). Por tanto, todos estos estudios nos llevan a la conclusión que evidentemente existe una relación directa entre horarios de verano, privación del sueño y finalmente IAM con mayor frecuencia en primavera durante las primeras 6-12 horas del día (Singh, 2004).

Con respecto a la población femenina, este grupo tiene una mejor calidad de sueño en la población adolescente sin embargo a partir de la edad adulta este grupo presenta mayor disturbios del sueño, echo que se explica principalmente por cambios hormonales y físicos. Por ejemplo, posterior a la pubertad los cambios hormonales, el estrés ambiental y el comienzo de trastornos afectivos (descritos como depresión o ansiedad) pueden explicar la mayor prevalencia de disturbios del sueño. Otras explicaciones pueden darse asociadas al ciclo menstrual momento en el cual se ha evidenciado que las mujeres que cursan la fase lútea presentan disturbio del sueño con mayor latencia del inicio del sueño, menor eficiencia a la hora de dormir y menor calidad de sueño subjetivo. El embarazo y la menopausia son otros dos periodos donde la mujer presenta una mayor susceptibilidad a estos trastornos ya que durante el embarazo los factores que pueden predisponer son varios como la distensión abdominal, el movimiento fetal, la frecuencia urinaria, cambios hormonales así como la mayor susceptibilidad durante este periodo de síndrome de piernas inquietas; mientras que en la menopausia la causa está ligada a la fluctuación hormonal descrita como la disminución en los estrógenos circulantes, inhibina y testosterona así como el aumento de la hormona foliculo estimulante y luteinizante (Walsleben, 2016). En cuanto a la relación con infarto agudo de miocardio de una manera dependiente del sexo en mujeres que presentan deprivación del sueño la información es realmente limitada, pero se ha visto por ejemplo en estudios realizados en ratas hembras que existe un incremento de la sensibilidad miocárdica (mayor tamaño del infarto y disminución de la recuperación contráctil) en mujeres cuando el IAM se asocia a la deprivación del sueño (Zoladz, 2016).

Es importante mencionar además que en estudios realizados previamente no solo la deprivación del sueño sino también las largas horas de sueño se han asociado con riesgo de infarto agudo de miocardio. Por ejemplo el estudio del colegio americano de cardiología nos muestra mediante análisis multivariado que las horas de sueño > 9 horas se ha asociado con un riesgo del 34% de incidencia de IAM con un riesgo relativo de 1.34 (IC 95%) (Domínguez et al., 2019), sin embargo a diferencia de la relación entre deprivación del sueño y

riesgo de IAM, esta relación con respecto a las largas horas de sueño no ha sido completamente estudiada y existen datos contradictorios. Existe asimismo evidencia de lo que denominamos la causalidad reversa en la que si bien los trastornos del sueño incrementa el riesgo cardiovascular, las personas que presentan enfermedades crónicas entre estas enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, presentaron mayor prevalencia de síntomas de insomnio (Quan, 2009). En estudios realizados previamente se observó que aproximadamente el 71.7% de los pacientes con IAM presentaban disturbios del sueño de acuerdo con la escala Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), con una puntuación media obtenida de 8.1 (desviación estándar de 3.8 y mediana de 7.0) que reflejaba una mala calidad del sueño (Renata, Andrechuk, & Ceolim, 2015). La puntuación de Pittsburgh es una escala que evalúa la calidad de sueño subjetiva a 30 días mediante 19 preguntas autoevaluadas y 5 preguntas respondidas por compañeros de habitación, estas preguntas se clasifican en 7 categorías y cada una puntua de 0 a 3; los componentes a evaluar en la escala son: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño (relación entre la duración del sueño y tiempo que se ocupa a estar en cama), alteraciones del sueño, uso de somníferos y disfunción diurna. El total de puntaje en la escala va entre 0 a 21 puntos, en donde mientras más alta la puntuación se verá reflejada en una peor calidad del sueño; además los puntajes mayores o iguales a 5 puntos muestran alteraciones severas en al menos 2 componentes o alteraciones moderadas en 3 o más componentes de la escala (Bertolazi et al., 2011).

Otros efectos a estudiarse en investigaciones futuras con respecto a la privación del sueño son con respecto a efectos cognitivos con alteración de las funciones cognitivas superiores (razonamiento lógico, neuroimagen, lenguaje), alteración a nivel del estado de ánimo (provocando estados depresivos y ansiosos) y la depresión de respuestas ventilatorias a la hipercapnia e hipoxia así como la resistencia muscular afectada. Sin embargo como se ha comentado nuestro estudio se centrará en la relación con Infarto Agudo de miocardio

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.

Diseño General de Estudio

Estudio Observacional de Corte Transversal.

Contexto o escenario

Información obtenida de la base de datos “Behavioral Risk Factor Surveillance System” (BRFSS) realizada en Estados Unidos correspondiente al año 2018, la cual desde 1984 constituye el principal sistema de encuestas telefónicas aleatorias de marcación digital sobre salud realizada por los departamentos de salud estatales junto con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en los 50 estados, el Distrito de Columbia y los territorios de EE.UU.

Análisis de datos realizados durante el periodo 2020-2021 durante el taller de investigación médica de la Universidad Internacional de Florida realizado en la Universidad de Las Américas.

Hipótesis

Hipótesis Alternativa: Existe una asociación entre la privación del sueño y el incremento del riesgo de sufrir IAM en mujeres de los EE.UU.

Hipótesis Nula: No existe asociación entre la privación del sueño y el incremento del riesgo de sufrir IAM en mujeres de los EE.UU.

Sujetos y población

Muestra de 238.911 mujeres adultas mayores a 18 años de Estados Unidos, a partir de la cual se excluyeron 3.286 participantes en aquellas que reportaban prediabetes, diabetes durante el embarazo, enfermedades crónicas o información consistente, resultando en una muestra final de 235.625 mujeres mayores de 18 años las cuales respondieron a las preguntas detalladas en los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

Mujeres mayores a 18 años residentes de los EE.UU que respondieron a las preguntas:

- “On average, how many hours of sleep do you get in a 24-hour period?”
- “(Ever told) you had a heart attack, also called a myocardial infarction?”

Criterios de exclusión

Se excluyeron mujeres que reportaron:

- Prediabetes.
- Diabetes durante el embarazo.
- Enfermedades crónicas: cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, enfisema.
- Información inconsistente (datos faltantes o rehusarse a responder)

Recolección de datos

Análisis descriptivo de los datos proporcionados a partir de la base de datos “Behavioral Risk Factor Surveillance System” (BRFSS) realizada en Estados Unidos en el año 2018, a partir de encuestas telefónicas aleatorias sobre salud en los 50 estados, el Distrito de Columbia y EE.UU.

Fuentes de datos

Los datos del estudio provienen de la base de datos “Behavioral Risk Factor Surveillance System” (BRFSS) del año 2018. La muestra selecciona datos de manera estratificada, ponderada y polietápica para lograr una muestra nacional representativa. El BRFSS determina la muestra a partir de dos mecanismos, uno de ellos mediante el muestreo estratificado desproporcionado realizado en las encuestas por telefonía convencional y otro muestreo aleatorizado a partir de telefonía celular, obteniendo respuestas auto-reportadas a través del sistema

“Computer-Assisted Telephone Interview” (CATI) (Center for Disease Control and Prevention, 2019).

Sesgo

Dentro de los sesgos encontrados durante la realización del estudio se presentaron la presencia de covariables que aumentaban el riesgo de que una paciente sufra IAM independientemente de presentar o no deprivación del sueño, para lo cual se realizó un análisis de odds ratio ajustado a co-variables para así poder identificar una relación directa entre IAM y deprivación del sueño sin influencia de otras variables.

Al ser un estudio transversal y no poder establecer la causalidad se procedió a ser un estudio descriptivo y mediante el modelo de regresión logística obtener el riesgo relativo con un intervalo de confianza del 95%.

Otros sesgos como datos auto reportados por la base de datos BRFSS, o que este es un estudio sobre todo que posee validez interna dentro del territorio americano que carece de validez externa son limitaciones que se plantean como recomendaciones para futuros estudios.

Por ultimo el paciente puede omitir un dato, por más que se realiza una encuesta rigurosa siempre existe la posibilidad de que el paciente omita datos importantes.

Tamaño de la muestra.

El proyecto colaborativo entre todos los estados de los Estados Unidos y los territorios participantes de EEUU y la CDC, crearon el BRFSS, el cual es un sistema que recolecta datos relacionados con la salud en base a llamadas telefónicas, las cuales son escogidas aleatoriamente. En 51 estados se usó una muestra estratificada desproporcional (DSS) mientras que Guam y Puerto Rico utilizaron un diseño aleatorio simple. Dentro del DSS, el cual es más comúnmente usado en muestreo de teléfonos fijos, el BRFSS divide los números

en dos grupos o estratos, que se muestrean por separados para obtener una muestra probabilística de todos los hogares con teléfono (CDC, 2019).

Los marcos de muestreo de teléfonos celulares están disponibles a nivel comercial y el sistema llama aleatoriamente siguiendo un protocolo específico. Se utilizan 1000 bancos celulares ordenados según el código de área y el intercambio dentro de un estado. El BRFSS toma un intervalo (K), al dividir el recuento de la población de números de teléfono en el marco (N), por el tamaño de la muestra deseada (n), de cada intervalo, se extrae un número de teléfono de 10 dígitos al azar (CDC, 2019).

Variables

- Variable independiente fue deprivación del sueño la cual fue definida como horas de sueño menor o igual a 6 horas según la pregunta que evalúa el promedio de horas que los individuos dormían en 24h.
- Variable dependiente fue IAM. IAM se definió como el antecedente de haber presentado ataque cardiaco o no.
- Covariables del estudio fueron definidas por las preguntas de la base de datos BRFSS; dónde para edad fue “Categoría de edad imputada de seis niveles” donde las respuestas fueron edad 18 a 24, 25 a 34, 35 a 44, 45 a 54, 55 a 64 o 65 o mayor; para raza/etnia fue “Categoría de raza preferida” cuyas respuestas se dicotomizaron en blanco y no blanco; para tabaco fue “¿Ahora fuma cigarrillos todos los días, algunos días o no fuma?”, dónde las respuestas se dicotomizaron en sí o no; para diabetes se usó “(¿Alguna vez has dicho) que tienes diabetes?”, en las que las respuestas fueron sí o no; para antecedente de ACV fue “(Alguna vez le dijeron) que tuvo un derrame cerebral” con respuestas posibles de sí o no; y para IMC, se utilizó “Cuatro categorías de índice de masa corporal (IMC)” dónde las respuestas se dicotomizaron en obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) y no obesas (IMC < 30 kg/m²).

Análisis descriptivo de los datos

Se realizó un análisis descriptivo para obtener información de la muestra estudiada y poder calcular medidas de composición y distribución de variables. Se encontró que 76 685 mujeres presentaban privación del sueño (sueño \leq 6h/día o 3 o más despertares nocturnos), y de estas el 5.30% había tenido antecedente de IAM, mientras que el 94.70% no lo tuvo. Así mismo se observó que en las otras 158 940 mujeres restantes, no presentaron privación del sueño sin embargo el 4 % de ellas tenían antecedente de IAM mientras que el otro 96% no lo presentaba.

Análisis estadístico de los datos

Se utilizó el programa RStudio. Se utilizó un análisis bivariado usando la prueba de Chi cuadrado para observar la distribución de las covariables según variable independiente y dependiente y así poder observar la influencia que tiene la privación del sueño sobre el IAM.

Se usó modelo de regresión logística ajustado y no ajustado para obtener el cálculo del odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Consideraciones éticas

El estudio no planteó dilemas éticos puesto que se realizó con datos recolectados previamente y contenidos en la base de datos BRFSS que fueron de carácter de- identificado.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Resultados generales

Se incluyó en el estudio a 238.911 mujeres adultas mayores a 18 años de Estados Unidos, a partir de la cual se excluyeron 3.286 participantes en aquellas que reportaban prediabetes, diabetes durante el embarazo, enfermedades crónicas o información consistente, resultando en una muestra final de 235.625 mujeres mayores de 18 años las cuales respondieron a las preguntas relacionadas con cuántas horas dormían en un periodo de 24 horas y si alguna vez han tenido un infarto agudo de miocardio.

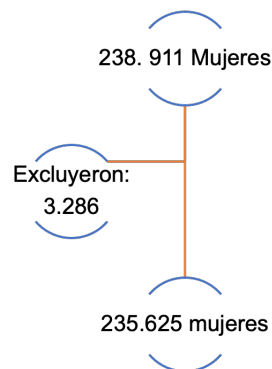


Figura 1: Diagrama de flujo que refleja la distribución muestral a partir de la cual se realiza el estudio.

Resultados específicos

Se obtuvo una mayor proporción de mujeres con IAM que presentaba privación del sueño (5.30%, $p < 0.001$) (Tabla 1), dentro de las covariables se observó que las edades comprendidas entre 25 a 64 años existe un mayor porcentaje de mujeres con privación del sueño (11.25% a 21.98%, $p < 0.001$) en comparación con las edades de 18 a 24 años y de 65 años o mayor (5.05% y 40.72%, $p < 0.001$). En cuanto a la raza/etnia, se observó que en la población femenina no blanca existe una mayor proporción de mujeres con privación del sueño (23.20%, $p < 0.001$), así como también en la población fumadora (44.10%,

p <0.001), diabética (16.10%, p <0.001), con obesidad (37.70%, p <0.001) y con antecedente de ACV (5.10%, p <0.001).

La tabla 2 presenta la asociación entre la variable independiente y dependiente. Las mujeres con privación de sueño presentaron un OR mayor a 1 para los valores no ajustados y ajustados con una diferencia menor al 20% entre ambos para antecedentes de IAM (OR 1.35 y 1.38; 95% IC 1.29, 1.47). Además, se obtuvo un riesgo de 18.6 veces más alto para mujeres de 65 años o mayores para antecedentes de IAM comparado con el grupo de referencia. En el caso de las fumadoras el OR para antecedentes de IAM fue 1.41; 95% IC 1.32, 1.51 comparado con las no fumadoras. Las mujeres con obesidad tuvieron un riesgo de 1.12 veces más alto que las no fumadoras para antecedentes de IAM. Las diabéticas mostraron un riesgo de 238% comparado con las no diabéticas. Por último, las mujeres con antecedente de ACV presentaron un riesgo de 4.24 veces mayor al grupo de referencia de tener una historia clínica de IAM.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

Hallazgos principales

Los datos sugieren una asociación entre privación del sueño y una historia clínica de IAM, por lo que se puede inferir que la privación del sueño es un factor de riesgo cardiovascular para IAM. Además se encontró que las mujeres diabéticas, fumadoras y con obesidad presentaron mayor riesgo para IAM.

Interpretación

Estos hallazgos acerca de que la privación del sueño sea un factor de riesgo para desarrollar IAM son concordantes con los resultados obtenidos por otros investigadores, tanto por el estudio MAMIS de casos y controles, que mostró que la privación del sueño se asocia como factor desencadenante de IAM en el 27.7% de los casos (Singh, 2004); como por el estudio de cohorte Whitehall II el cual muestra valores de OR no ajustados de 1.39 para la asociación entre enfermedades coronarias y privación del sueño, resultado que presenta similitud al OR ajustado de 1.38 obtenido en nuestro estudio (Chandola, 2010). Asimismo, otros estudios previos por ejemplo de casos y controles soportan esta evidencia al mencionar que las actividades relacionadas a la interrupción del ciclo circadiano y privación del sueño son factores para desencadenar eventos coronarios (Janszky, 2012), por lo que tomando en cuenta nuestros resultados además de estudios previos reforzamos el hecho que la privación del sueño es un factor de riesgo cardiovascular, el cual en la actualidad no es aún tomado como uno de los principales puntos de acción dentro de la prevención cardiovascular, por lo que se debería seguir realizando estudios de investigación principalmente prospectivos, revisiones sistemáticas para llegar a la meta de lograr un hábito de sueño adecuado y de esta manera disminuir la morbimortalidad CV.

Como se comentó, revisiones sistemáticas previas analizaron un aumento en la aparición de IAM debido a los cambios de horario de verano en primavera en un

4-29% (Manfredini, 2018), dónde Jansky et al encontró que hay un incremento de riesgo de IAM en 0,3-7,5% con una leve incidencia en mujeres en comparación a hombres ([IR]:1.07 vs. 1.02) durante la primera semana de horario de verano en primavera, al igual que Kirchberger et al, que reportó un incremento de riesgo de IAM después de cambio de horario en primavera durante los primeros 3 días, y Sipila et al, que encontró un mayor riesgo durante la primera semana de transición a horarios de verano (Manfredini, 2018). Por último, si bien estos estudios no evaluaron la deprivación del sueño como variable independiente, valoraron el riesgo de IAM según los cambios de horario de verano en primavera, los cuales producen una disminución en las horas de sueño o un disturbio del mismo; sin embargo esto no sucede en muchos países, sobretodo en la región Latinoamericana por ejemplo en nuestro país el Ecuador, es por eso que planteamos que debería evaluarse la deprivación del sueño y su riesgo respectivo de IAM en zonas donde no existe el cambio a horario de verano para que de esta manera los datos sean extrapolables y su validez sea tanto interna como externa.

Si bien estudios previos han determinado el mecanismo fisiopatológico por el cual la deprivación del sueño aumenta el riesgo de IAM en el cual se establece que la deprivación del sueño afecta al reloj interno del cuerpo situado en el núcleo supraquiasmático (Singh, 2004) alterando el ciclo circadiano (Janszky, 2012) y por ende produciendo un incremento de la actividad simpática a la vez que disminuye el tono vagal, afectando el descanso y la restauración nocturna (Chandola, 2010), lo que resulta en un incremento de la secreción de cortisol, noradrenalina, aldosterona, enzima convertidora de angiotensina, interleucina (IL-1, 2, 6, 18), factor de necrosis tumoral alfa (agentes proinflamatorios) (Singh, 2004), agentes procoagulantes (Janszky, 2012) y en una deficiencia en los niveles séricos de vitamina A, E, C, de magnesio, potasio, melatonina y de IL-10 (Singh, 2004), esto podría explicar porque los profesionales de la salud presentan una mayor prevalencia de coronariopatías con respecto a la población general; población que si bien no es tomada como principales sujetos en nuestra investigación se sugiere para futuros estudios.

Además, como se mencionó anteriormente durante el estudio se encontró otros predictores para el desarrollo de IAM. Los datos obtenidos en las variables diabetes e $IMC \geq 30$ son semejantes a los resultados obtenidos para estas covariables en el estudio realizado por Janszky en donde el ser diabético (OR 1.087) y ser obeso (OR 1.147) fueron factores de riesgo para el desarrollo de IAM con un IC significativo en mujeres diabéticas más no en mujeres con obesidad (Janszky, 2012). Adicionalmente nuestros datos obtenidos en la (Tabla 1) en la cual se analiza la distribución entre variables son armónicos con los resultados del estudio Whitehall II en donde existe mayor proporción de diabéticos que tienen privación del sueño (2.7%)(Chandola, 2010). Finalmente los datos proporcionados con respecto a otros factores de riesgo cardiovascular como es el caso del antecedente de tabaquismo, de accidente cerebrovascular o la población de raza blanca son de igual manera concordantes con los factores de riesgo establecidos en múltiples guías como por ejemplo en la de la sociedad americana de cardiología (AHA).

Si bien el estudio del sueño y la relación cardiovascular no es un campo el cual ha sido ampliamente explorado, deseamos que nuestro estudio sea un punto de partida para el estudio de los trastornos del sueño y su relación cardiovascular no solo con lo que respecta a la privación sino también cuál es su relación con el sueño prolongado >9 horas.

Generabilidad

Al ser un estudio autorreportado y analizado con la base de datos BRFSS, el cual incluye únicamente a la población estadounidense, este estudio posee una validez interna ya que refleja datos de la población estudiada pero no una validez externa ya que al no ser una muestra representativa de toda la población mundial estos datos no son suficientes para ser extrapolables en población fuera de EE.UU. Además ya que muchos países como por ejemplo los países Latinoamericanos no presentan 4 estaciones y por tal razón no presentan ajuste de horario de verano, este estudio no presenta validez externa.

CAPÍTULO VI

Conclusiones

Existe una relación entre privación del sueño y riesgo de Infarto Agudo de Miocardio, tanto de manera directa incrementando el riesgo de IAM como tal, como de manera indirecta incrementando otros factores de riesgo cardiovascular como hiperglucemia, hipertensión, obesidad, entre otros. Nuestros resultados se sustentan por estudios realizados previamente, que han planteado la misma hipótesis con hallazgos muy concordantes. Esta importancia se ve reflejada en que hoy en día se está comenzando a considerar dentro de consensos médicos como el de la “American Heart Association” (AHA), incluir la privación del sueño como factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo en nuestro país, existe un amplio desconocimiento por la comunidad médica acerca de esta relación por lo cual constituye un problema de salud de alto impacto ya que esto provoca la falta de prevención así como la falta de una correcta instauración de un adecuado hábito nocturno. Además es importante mencionar que aunque el objetivo del estudio actual no era el de estimar la relación entre descanso nocturno prolongado y riesgo cardiovascular, relación que no se ha estudiado con tanta profundidad en estudios previos, es importante considerarlo para investigaciones futuras. Recomendamos de igual manera que para investigaciones futuras se realicen estudios de cohorte en donde se pueda hacer seguimiento a los pacientes con privación del sueño para de esta manera determinar en cuánto tiempo de haber presentado disturbios en el sueño incrementa la probabilidad de tener IAM, además también recomendamos incluir otras covariables (angina, asma, consumo de alcohol) para observar si estas si afectan a los resultados de riesgo de sufrir IAM y de incluir sobre todo población fuera de EE.UU para que de esta manera como se explicará en la siguiente sección la evidencia científica sea extrapolable.

Limitaciones

En nuestro estudio se encontraron algunas limitaciones, entre las cuales se encuentran que al ser un estudio transversal no se puede establecer causalidad ya que ambas variables fueron analizadas dentro de un tiempo establecido por lo que no se puede determinar cuál fue la exposición o el resultado, además que es un estudio autorreportado y analizado con la base de datos BRFSS, el cual incluye únicamente a la población estadounidense, logrando una validez interna ya que refleja datos de la población estudiada pero no una validez externa ya que al no ser una muestra representativa de toda la población mundial estos datos no son suficientes para ser extrapolables en población fuera de EE.UU. Otra limitación son las variables confusoras presentadas en el estudio como antecedentes de diabetes, obesidad, tabaco, etnia entre otras; las cuales por sí solas pueden representar factor de riesgo para infarto agudo de miocardio, sin embargo tal limitación fue resuelta realizando un análisis ajustado a estas variables confusoras con un intervalo de confianza del 95%. El estudio dentro del territorio estadounidense que implementa horario de verano es otra de las limitaciones, ya que países Latinoamericanos como el Ecuador no poseen tal ajuste por lo que el estudio no es extrapolable a la población mundial. Todas las limitaciones antes mencionadas se comentan para realización de investigaciones futuras.

Implicaciones de salud pública

La cardiopatía isquémica es la causa principal de mortalidad a nivel global, presentando un incremento exponencial a través del tiempo llegando incluso a alcanzar una cifra de hasta 9 millones de personas en todo el mundo en el año 2019, y representando por tal razón el 16% del total de muertes debido a todas las causas (OPS, 2020). Dentro del Ecuador únicamente en 2020 se documentaron 15.639 muertes por cardiopatía isquémica lo cual representa un porcentaje del 13.5% de todas las muertes, esto incluso durante la emergencia sanitaria por el virus SARS COV 2 (Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), 2021). Debido a tal aspecto es importante considerar todos los factores

de riesgo que incrementan el riesgo de sufrir IAM (hipertensión, diabetes, fumar, etc), sin embargo en este caso en específico hemos hablado de la privación del sueño que de igual manera ha incrementado en las últimas décadas sobretodo en la población adolescente y en ciertas áreas como la profesión médica comentada anteriormente, hechos que se ven reflejados que hasta el 30% de la población adulta tenga al menos un síntoma de insomnio y que la insomnio crónica ocurra en el 10% de la población general (Quan, 2009). Como se vio en los datos presentados, el riesgo ajustado para las covariables fue de hasta 1.38 según el índice de Odds con un intervalo de confianza del 95%, dato que brinda importancia a nuestro estudio ya que, además de comprobar la hipótesis planteada permite establecer una relación clara para que de esta manera se comience a implementar políticas de salud tanto a nivel global, como local, basado en evidencia científica y en guías de sociedades cardiológicas, con el objetivo de poder generar cambios en el hábito del sueño de las personas ya sea minimizando horas laborales nocturnas, realizando un correcto abordaje de disturbios del sueño como el apnea obstructiva del sueño, insomnio, entre otros, evaluando factores predisponentes de los disturbios del sueño y abordarlos dentro de la consulta médica como parte de la evaluación, prevención y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. La importancia de nuestro estudio es en parte también promover el interés por el estudio de los disturbios del sueño que además de provocar consecuencias cardiovasculares también pueden causar otros efectos en la fisiología humana, por ejemplo sobre el estado cognitivo afectando las funciones cognitivas superiores (razonamiento lógico, neuroimagen, etc), el estado de ánimo causando estados depresivos y ansiosos, la fisiología respiratoria causando depresión de respuestas ventilatorias a la hipercapnia e hipoxia así como la resistencia muscular afectada. Es importante mencionar que los efectos de la privación del sueño varían ampliamente entre individuos, siendo más vulnerables a la privación aguda del sueño los pacientes que presentan alteraciones de manera crónica. Tal variabilidad en la población podría tener un origen genético, y esto podría tener varias implicaciones prácticas ya que la capacidad para predecir quién podrá o no tolerar la privación parcial o total del sueño podría permitir establecer un cribado adecuado además

de observar quién puede laborar en trabajos por turnos nocturnos o operaciones militares sostenidas.

REFERENCIAS

Abrams R. Sleep Deprivation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(3):493–506.

Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Dis Mon.* 2013;59(3):83–96

Bernstein, J., Bhatt, D. Cabana, M., Feldman, C. & Hamrahian, A., Jensen, M. et al, 202. *Acute Coronary Syndromes.* Elsevier.

Bertolazi, A. N., Fagondes, S. C., Hoff, L. S., Dartora, E. G., da Silva Miozzo, I. C., de Barba, M. E. F., & Menna Barreto, S. S. (2011). Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine, 12*(1), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>

Center for Disease Control and Prevention, Department of Health & Human Services [Internet]. BRFSS Overview 2018; [cited 2019 July 26]. Available from: https://www.cdc.gov/brfss/annual_data/2018/pdf/overview-2018-508.pdf

Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: A prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep.* 2010;33(6):739–44.

Chattu, V. K., Manzar, M. D., Kumary, S., Burman, D., Spence, D. W., & Pandi-Perumal, S. R. (2019). The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. *Healthcare (Switzerland), 7*(1), 1–16. <https://doi.org/10.3390/healthcare7010001>

Deng, H. B., Tam, T., Chung-Ying Zee, B., Yat-Nork Chung, R., Su, X., Jin, L., ... Lao, X. Q. (2017). Short sleep duration increases metabolic impact in healthy

adults: A population-based cohort study. *Sleep*, 40(10).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsx130>

Domínguez, F., Fuster, V., Fernández-Alvira, J. M., Fernández-Friera, L., López-Melgar, B., Blanco-Rojo, R., ... Ordovás, J. M. (2019). Association of Sleep Duration and Quality With Subclinical Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(2), 134–144.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.060>

Genuardi, M. V., Ogilvie, R. P., Saand, A. R., DeSensi, R. S., Saul, M. I., Magnani, J. W., & Patel, S. R. (2019). Association of Short Sleep Duration and Atrial Fibrillation. *Chest*, 156(3), 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.033>

Hajar, R. (2016). Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views*, 17(2), 78. <https://doi.org/10.4103/1995-705x.185130>

Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). (2021). Boletín Técnico de Defunciones Generales. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 1–13. Retrieved from https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/boletin_tecnico_edg_2020_v1.pdf

Janszky I, Ahnvea S, Ljung R, Mukamal KJ, Gautam S, Wallentin L, et al. Daylight saving time shifts and incidence of acute myocardial infarction - Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Sleep Med*. 2012;13(3):237–42.

Korostovtseva, L., Bochkarev, M., & Sviryaev, Y. (2021). Sleep and Cardiovascular Risk. *Sleep Medicine Clinics*, 16(3), 485–497.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.05.001>

Narang, I., Manlhiot, C., Davies-Shaw, J., Gibson, D., Chahal, N., Stearne, K., ... McCrindle, B. W. (2012). Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents. *Cmaj*, *184*(17), 913–920. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111589>

Manfredini R, Fabbian F, Giorgi DE, Zucchi B, Cappadona R, Signani F, et al. Daylight Daylight saving time and myocardial infarction: Should we be worried? A review of evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22: 750-5.

Organizacion Panamericana de la Salud. (2020, 9 diciembre). *La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000–2019*. OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>

Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso; [cited 2020 March 3]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Quan, S. F. (2009). Sleep Disturbances and Their Relationship to Cardiovascular Disease. *American Journal of Lifestyle Medicine*, *3*(1_suppl), 55S-59S. <https://doi.org/10.1177/1559827609331709>

Renata, C., Andrechuk, S., & Ceolim, M. F. (2015). *SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL QUALIDADE DO SONO EM PACIENTES COM INFARTO AGUDO DO*. *24*(4), 1104–1111.

Singh R, Pella D, Nirankar S, Rastogi S, Mori H, Otsuka K, et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomed Pharmacother*. 2004;58: S111-S115.

Walsleben, J. A. (2016). Gender differences in sleep. *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, 313–318. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.01039-7>

Zoladz PR, Krivenko A, Eisenmann ED, Bui AD, Seeley SL, Fry ME, et al. Sex-dependent effects of sleep deprivation on myocardial sensitivity to ischemic injury. *Stress*. 2016;19(2):264–8.

ANEXOS

Tabla 1. Distribución entre privación del sueño e IAM/variables confusoras.

	No privación de sueño (n=158940)	Privación de sueño (n=76685)	Valor-p
Infarto agudo de Miocardio			
Si	6295 (4.00%)	4025 (5.30%)	<0.001
No	152107 (96.00%)	72285 (94.70%)	
Edad			
18 a 24	8019 (5.05%)	3805 (4.96%)	<0.001
25 a 34	14540 (9.15%)	8624 (11.25%)	
35 a 44	17264 (10.86%)	10402 (13.56%)	
45 a 54	22376 (14.08%)	13588 (17.72%)	
55 a 64	32013 (20.14%)	16857 (21.98%)	
65 o mayor	64728 (40.72%)	23409 (30.53%)	
Raza/Etnia			
Blancos	132068 (84.80%)	57611 (76.80%)	<0.001

No Blancos	23620 (15.20%)	17392 (23.20%)	
Uso de Tabaco			
Si	16295 (29.50%)	13922 (44.10%)	<0.001
No	38920 (70.50%)	17666 (55.90%)	
Accidente Cerebrovascular			
Si	6224 (3.90%)	3899 (5.10%)	<0.001
No	152323 (96.10%)	72552 (94.90%)	
Diabetes			
Si	19409 (12.60%)	11795 (16.10%)	<0.001
No	134128 (87.40%)	61682 (83.90%)	
Índice de masa corporal			
Obeso	41059 (29.00%)	25766 (37.70%)	<0.001
No Obeso	100817 (71.00%)	42629 (62.30%)	

Tabla 2. Asociación ajustada y no ajustada entre IAM y privación del sueño/variables confusoras.

	Infarto agudo de miocardio	
	No ajustado	Ajustado
	OR ¹ (95% IC ²)	OR (95% IC)
Deprivación del sueño		
No	Ref ³	Ref
Si	1.35 (1.29,1.40)	1.38 (1.29, 1.47)
Edad		
18 a 24	Ref	Ref
25 a 34	1.57 (1.14,2.25)	1.72 (0.82,3.63)
35 a 44	3.33 (2.49,4.46)	3.90 (1.92,7.94)
45 a 54	6.34 (4.79,8.41)	7.58 (3.76,15.27)
55 a 64	10.33 (7.82,13.64)	10.52 (5.23,21.13)
65 o mayor	19.61 (14.88,25.83)	18.16 (9.05,36.46)
Raza/Etnia		
No blancos	Ref	Ref

Blancos	0.99 (0.94,1.04)	0.95 (0.88,1.03)
Uso de Tabaco		
No	Ref	Ref
Si	1.04 (0.99,1.11)	1.41 (1.32,1.51)
Accidente Cerebrovascular		
No	Ref	Ref
Si	7.46 (7.09,7.86)	4.24 (3.92,4.59)
Diabetes		
No	Ref	Ref
Si	3.93 (3.77,4.10)	2.38 (2.23,2.55)
Índice de masa corporal		
No obeso	Ref	Ref
Obeso	1.39 (1.33, 1.45)	1.12 (1.05, 1.20)

¹ Odds Ratio;

² Intervalo de confianza;

³ Grupo de referencia

Tabla 3. Descripción de estudios seleccionados en el motor de búsqueda Pubmed

Autores	Diseño y Participantes	Variables	Hallazgos Principales	Fortalezas y Debilidades
<p>Studio 1 Sex-dependent effects of sleep deprivation on myocardial sensitivity to ischemic injury</p> <p>Año de publicación: Marzo 2016</p> <p>Autores: Phillip R. Zoladz, Anna Krivenko, Eric D. Eisenmann, Albert D. Bui, Sarah L. Seeley, Megan E. Fry, Brandon L. Johnson & Boyd R. Rorabaugh</p>	<p>Estudio experimental aleatorizado.</p> <p><u>Población:</u> 19 ratas masculinas y 18 femeninas Sprague-Dawley de 10-12 semanas de edad obtenidas de un criadero de Ohio Northern University.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Deprivación del sueño</p> <p>Variable dependiente</p> <p>Riesgo de infarto agudo de miocardio</p> <p>Variables confusoras:</p> <p>Sexo, raza y otras enfermedades de las ratas</p>	<p>Las hembras sin deprivación del sueño son más resistentes a la lesión isquémica que los hombres por la presencia de factores de señalización endógena y hormonales.</p> <p>Al contrario, cuando este fenómeno se presenta se incrementa la sensibilidad miocárdica a una lesión isquémica de una manera dependiente del sexo, causando que exista un mayor tamaño del infarto (42% en el grupo de intervención vs. 20% grupo control) y una disminución de la recuperación contráctil (60% grupo de intervención vs. 90% grupo control) en las hembras.</p>	<p>Fortalezas: Estudio RCT.</p> <p>Debilidades:</p> <p>Fue realizado en ratas.</p> <p>Se midió la recuperación contráctil en corazones de ratas aisladas del sistema nervioso autónomo (SNA).</p> <p>No se monitoreó la electrofisiología cerebral y marcadores de estrés.</p>
<p>Studio 2 The effect of short sleep duration on coronary heart</p>	<p>Estudio observacional de cohorte prospectivo.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Horas de sueño y</p>	<p>El aumento del riesgo de síndrome coronario (CHD) está asociada a la corta duración del sueño y el disturbio del sueño,</p>	<p>Fortalezas:</p> <p>No fue un estudio respaldado por la industria. No</p>

<p>disease risk is greatest among those with sleep disturbance: A prospective study from the Whitehall II Cohort.</p> <p>Año de publicación: Marzo 2010</p> <p>Autores Tarani Chandola, Jane E. Ferrie, Aleksander Perski, Tasnime Akbaraly, and Michael G. Marmot.</p>	<p><u>Población:</u> 10.308 participantes (3.413 mujeres y 6.895 hombres) de 20 departamentos de servicios civiles entre 35 y 55 años de edad, en Londres, Inglaterra.</p>	<p>disturbio del sueño.</p> <p>Variable dependiente Riesgo de presentar síndrome coronario</p> <p>Variables confusoras Edad, sexo, etnia, posición socioeconómica, acceso a movilización, vivienda.</p>	<p>sin embargo, al controlar los factores de riesgo para síndrome coronario, únicamente, el disturbio del sueño produce un incremento en el riesgo de síndrome coronario en ambos sexos, producido por una serie de alteraciones en los procesos fisiológicos durante el sueño y una disminución de la estimulación simpática cardiovascular afectando el descanso y la restauración nocturna.</p> <p>Los resultados del estudio muestran que mujeres con disminución de horas de sueño presentan 1.39 veces mayor riesgo de presentar CHD; sin embargo, las variables no están ajustadas a confusores y no son estadísticamente significativos. Por otro lado, en ambos sexos la disminución de horas de sueño tiene un riesgo de 1.20 y el disturbio del sueño tiene un riesgo de 1.49 veces más de presentar CHD, en este caso, las variables si están</p>	<p>hay conflictos de intereses financieros.</p> <p>Debilidades: Naturaleza autor reportado de las horas de sueño y el disturbio del sueño.</p> <p>No se obtienen medidas directas de actividad simpática o función inmune.</p> <p>No se obtienen datos más detallados, como el sueño diario, actígrafos y polisomnografía.</p>
---	--	---	---	---

			ajustadas a confusores pero los resultados tampoco son estadísticamente significativos.	
<p>Studio 3 Daylight saving time shifts and incidence of acute myocardial infarction - Swedish Register of Information and knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RISKS-HIA)</p> <p>Año de publicación: 2012</p> <p>Autores Imre Janszky, Staffan Ahnvea, Rickard Ljungf, Kenneth J. Mukamal, Shiva Gautam, Lars Wallentind y Ulf Stenestrand</p>	<p>Estudio observacional de casos y controles</p> <p><u>Población:</u> Pacientes admitidos a la unidad de cuidados coronarios de hospitales en Suecia entre 1995-2007</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Disturbio del ritmo circadiano por horarios de verano.</p> <p>Variable dependiente</p> <p>Riesgo de infarto agudo de miocardio</p> <p>Variables confusoras</p> <p>Condiciones climáticas, factores individuales (tabaquismo, perfil lipídico, IMC, diabetes, presión arterial, etc)</p>	<p>Varios estudios epidemiológicos sugieren que las actividades relacionadas con la disrupción del ciclo circadiano y la privación del sueño son factores para desencadenar eventos coronarios; sin embargo, hay poca evidencia de que la privación del sueño aguda tenga efectos en la salud cardiovascular.</p> <p>Asimismo, se han mencionado diversos mecanismos de plausibilidad biológica que explican la razón por la cual la privación del sueño aumenta el riesgo de síndrome coronario; este se debe a un predominio simpático con una liberación continua de catecolaminas que resulta en la elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial; además de intervenir en la liberación de citocinas proinflamatorias y de</p>	<p>Fortalezas:</p> <p>Estudio aplicable para latitudes que presenten cambios estacionales/horario de verano.</p> <p>La disponibilidad de un registro amplio de la población de Suecia permite examinar estos acontecimientos con una mayor precisión y claridad.</p> <p>Debilidades:</p> <p>Demora en las admisiones a la unidad de cuidados coronarios.</p> <p>No hay datos sobre calidad de sueño, duración del sueño y hábitos circadianos. No se pudo establecer causalidad de las pruebas estadísticas del efecto</p>

			<p>jugar un papel procoagulante.</p> <p>Los resultados del estudio mostraron un índice de incidencia de 1.057, que señala mayor casos observados en relación a esperados de IAM en la primera semana de horario de verano; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.</p>	<p>modificado.</p> <p>Los resultados no pueden ser totalmente extrapolados a los efectos de una privación del sueño severa.</p>
<p>Studio 4 Daylight saving time and myocardial infarction: Should we be worried? A review of evidence</p> <p>Año de publicación: 2018</p> <p>Manfredini R, Fabbian F, Giorgi DE, Zucchi B, Cappadona R, Signani F, Katsiki N, Milkhaillidis DP</p>	<p>Revisión sistemática de 6 artículos</p> <p><u>Población:</u></p> <p>Se menciona los autores de los estudios analizados en dónde se evaluaron 87.994 casos entre 2009-2016.</p>	<p>Variable independiente</p> <p>Disturbio del ritmo circadiano por horarios de verano.</p> <p>Variable dependiente</p> <p>Riesgo de infarto agudo de miocardio</p> <p>Variables confusoras</p> <p>Actividad física, empleo, IAM previo, colesterol total, medicaciones cardiovasculares y otras comorbilidades o enfermedades</p>	<p>Los 6 estudios analizados confirmaron un aumento en la aparición de IAM en los cambios de horario de primavera en un 4 a 29%.</p> <p>Jansky et al obtuvo un incremento del riesgo de IAM en un 0,3-7,5%, con una leve incidencia en mujeres en comparación a hombres ([IR]: 1.07 vs. 1.02), durante la primera semana de horario de verano en primavera, lo cual fue comprobado por Jiddou et al.</p> <p>Sandhu et al reportó un gran aumento de casos de IAM que requirieron intervención coronaria percutánea sin evaluar la incidencia</p>	<p>Fortalezas:</p> <p>Es una revisión sistemática que compara los resultados de 5 artículos</p> <p>Debilidades:</p> <p>Ninguno de los estudios proporcionó datos sobre la duración y calidad de sueño, hábitos circadianos o cronotipo personal.</p> <p>3 de 6 estudios proporcionaron otras posibles asociaciones con IAM y horario de verano, factores de riesgo y medicación</p>

		de base.	según el sexo. Kirchberger et al, después de ajustar las variables a confusores, reportó un incremento de riesgo de IAM después del cambio de horario en primavera durante los primeros 3 días solamente en varones. Sipila et al, encontró un incremento en IAM durante la primera semana después de la transición a horarios de verano. Por último, únicamente Culic reportó un mayor riesgo de IAM en horarios de verano durante el otoño que en primavera ([IR]: 1.44 vs. 1.29, respectivamente). Finalmente, la revisión concluyó que una alteración circadiana, aún así leve, puede influir en la salud cardiovascular por un aumento en el tono simpático y niveles de catecolaminas.	utilizada.
Studio 5 Mechanisms of acute myocardial infarction	Estudio observacional de casos y controles.	Variable independiente Desencadena	El IAM es un evento dinámico que está asociado con una disfunción neuroendocrinología	Fortalezas: Muestra porcentualmente la relación

<p>study (MAMIS)</p> <p>Año de publicación: Marzo 2004</p> <p>Autores: Ram B. Singh, Pella Daniel, Nirankar S. Neki J.P Chandel, Rastogi Saurabh, Mori Heideki, Otsuka Kuniaki, Gupta Pankaj.</p>	<p>Población:</p> <p>192 Pacientes reclutados de la unidad de cuidados coronarios de la ciudad de Moradabad que presentaban manifestaciones características con el diagnóstico de IAM como dolor de pecho (> 30m), cambios electrocardiográficos y concentraciones séricas de creatinina quinasa.</p> <p>Criterios de Exclusión: BUN > 20 mg/dl, malignidad, shock cardiogénico.</p>	<p>ntes de IAM.</p> <p>Variable dependiente</p> <p>Riesgo de infarto agudo de miocardio.</p> <p>Variables confusoras</p> <p>Comorbilidades de los pacientes, más de un evento desencadenante, tratamiento cardiológico previo al evento.</p>	<p>a más de un daño cardíaco cuya incidencia máxima se presenta entre las 6-12 primeras horas del día sin diferencias en edad o sexo.</p> <p>En el estudio actual llamado MAMIS se encontró que los desencadenantes de IAM (estrés emocional, temperaturas calientes y frías, neuropatía diabética, privación del sueño, entre otros) se presentaron en mayor proporción en los pacientes que presentaban IAM que en el grupo de sujetos sanos; en el cual la privación del sueño se observó en 56 pacientes con IAM de 202 en comparación con 42 pacientes sanos de 595. MAMIS por lo tanto concluyó que entre los 162 pacientes con IAM de la muestra (82,2%) la privación del sueño fue identificada como la causa desencadenante en el 27,7% de los casos de IAM.</p> <p>Importante mencionar el hecho de que la privación del sueño afecta al reloj interno del cuerpo que está</p>	<p>encontrada entre IAM y el desencadenante principal que es la privación del sueño.</p> <p>Debilidades:</p> <p>No se conoce con precisión el desencadenante inmediato para el IAM.</p>
---	---	--	--	--

			<p>situado en el núcleo supraquiasmático el cual transfiere información a la glándula pineal que secreta normalmente cortisol en la mañana y melatonina en la noche, sin embargo, al estar alterado por la privación del sueño se produce un incremento de la actividad simpática a la vez que disminuye el tono vagal, que resulta en un incremento de la secreción de cortisol, noradrenalina, aldosterona, enzima convertidora de angiotensina, interleucina (IL-1, 2, 6, 18) y factor de necrosis tumoral alfa (agentes proinflamatorios); además de existir también una deficiencia en los niveles séricos de vitamina A, E, C, de magnesio, potasio, melatonina y de IL-10.</p>	
--	--	--	---	--

