



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, INMUNOLOGIA,  
GINECOLOGIA-OBSTETRICIA, NUTRICIÓN-BROMATOLOGIA,  
PSIQUIATRIA E HISTORIA DE LA CIENCIA**

**LABORATORIO DE CRONOBIOLOGÍA**

**TESIS DOCTORAL:**

**CARACTERÍSTICAS  
EPIDEMIOLÓGICAS Y  
CRONOBIOLOGICAS DE LA PARADA  
CARDIO-RESPIRATORIA EN CASTILLA  
Y LEÓN**

Presentada por José Ignacio Alonso Fernández  
para optar al grado de  
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Juan B. López Messa  
Julio Ardura Fernández

VALLADOLID, 2012

## *Certificaciones*

## Tabla de contenido

Agradecimientos .....	V
Abreviaturas .....	VI
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES Y ACTUALIZACIÓN DEL TEMA.....	2
2.1. Cronobiología de la parada cardio-respiratoria.....	2
2.1.1. Introducción a la cronobiología. ....	3
2.1.2. Definición de cronobiología y clasificación de los ritmos biológicos. ....	5
2.1.3. Fisiología de los ritmos biológicos.....	7
2.1.4. Variaciones temporales de fenómenos fisiológicos relacionados con la parada cardio-respiratoria .....	11
2.1.5. Variabilidad temporal de patologías asociadas a la parada cardio-respiratoria. ...	21
2.2. Epidemiología de la parada cardio-respiratoria .....	33
2.2.1. Definición y conceptos generales de la parada cardio-respiratoria .....	33
2.2.2. Breve reseña histórica de la resucitación cardiopulmonar .....	36
2.2.3. Incidencia y supervivencia de la parada cardio-respiratoria .....	38
2.2.4. Etiología de la parada cardiaca extrahospitalaria .....	46
2.2.5. Epidemiología de los factores asociados a una mayor supervivencia .....	50
2.2.6. Epidemiología de la parada cardiaca extrahospitalaria pediátrica.....	63
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	65
4. HIPÓTESIS .....	66
5. OBJETIVOS .....	67
6. MATERIAL Y MÉTODOS .....	68
6.1. Tipo de estudio.....	68
6.2. Demografía de Castilla y León.....	68
6.3. Organización del sistema de emergencias sanitarias de Castilla y León.....	69
6.4. Base de datos de emergencias sanitarias de Castilla y León.....	73
6.5. Procesamiento de la información .....	75
6.6. Variables analizadas .....	78
6.7. Análisis estadístico epidemiológico .....	85
6.8. Análisis ritmométrico .....	87
6.9. Descripción geoespacial .....	89
6.10. Búsqueda bibliográfica .....	90

7. RESULTADOS.....	91
7.1. Análisis epidemiológico.....	91
7.1.1. Análisis epidemiológico pediátrico.....	95
7.2. Análisis ritmométrico.....	97
7.2.1. Datos Globales.....	97
7.2.2. Datos en subgrupo de etiología cardiológica.....	101
7.3. Distribución geoespacial.....	103
8. TABLAS.....	104
8.1. Análisis epidemiológico de la parada cardio-respiratoria. Análisis Global.....	104
8.2. Análisis epidemiológico de pacientes cardiológicos.....	112
8.3. Análisis cronobiológico.....	118
9. FIGURAS.....	124
9.1. Figuras de datos generales.....	124
9.2. Figuras de parada cardio-respiratoria. Grupo de cardiológicos.....	148
9.3. Mapas temáticos.....	157
10. DISCUSIÓN.....	160
10.1. Análisis epidemiológico.....	160
10.1.1. Incidencia.....	160
10.1.2. Etiología de la parada cardio-respiratoria.....	162
10.1.3. Edad y sexo.....	164
10.1.4. Ubicación, entorno y testigos.....	168
10.1.5. Ritmo inicial, actuaciones del sistema de emergencias y acceso a la desfibrilación.....	172
10.1.6. Supervivencia al ingreso hospitalario.....	174
10.2. Análisis cronobiológico.....	180
10.2.1. Análisis circadiano.....	180
10.2.2. Análisis circaseptano.....	185
10.2.3. Análisis circanual.....	186
11. LIMITACIONES.....	187
12. CONCLUSIONES.....	188
13. BIBLIOGRAFÍA.....	189

## Agradecimientos

Durante estos años han sido muchas las personas que han participado en este trabajo y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado de forma desinteresada.

En primer lugar quiero agradecer a mis Directores de Tesis, los Dres. Juan López Messa y Julio Ardura Fernández, la inspiración, confianza y dedicación que han tenido para que este proyecto salga adelante.

He de expresar también mi agradecimiento a los Dres. José Ramón Garmendia Leiza, Jesús M. Andrés de Llano y al equipo del laboratorio de cronobiología de la Universidad de Valladolid, sin quienes el análisis estadístico no habría sido posible.

Mi agradecimiento al Servicio de Emergencias Sanitarias de Castilla y León y a su Ex-Director Gerente Dr. Juan M. Gil González por facilitar los datos sobre los que se construye esta tesis.

No puedo olvidar a mis compañeros de la Unidad de Medicina Intensiva del Complejo Asistencial de Palencia por escucharme y facilitarme el trabajo.

Finalmente, esto nunca hubiera sido posible sin el amparo incondicional de mi familia, especialmente de mi esposa. Esta tesis es también vuestro premio.

## Abreviaturas

A: Amplitud

AHA: *American Heart Association*

CCU: Centro Coordinador de Urgencias.

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, modificación clínica.

DAI: Desfibrilador automático implantable.

DEA: Desfibrilador externo semiautomático.

DF: Desfibrilable.

SIG: Sistema de información geográfica.

HEMS: Helicópteros sanitarios.

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial.

MESOR: *Midline Estimating Statistic of Rhythm*.

MSA: Muerte súbita arrítmica.

MSC: Muerte súbita cardiaca.

MSL: Muerte súbita del lactante.

NSQ: Núcleo supraquiasmático.

OR: *Odds Ratio*.

PA: Presión arterial.

PAD: Programa de acceso a la desfibrilación.

PAI: Inhibidor de activador tisular del plasminógeno.

PCEH: Parada cardio-respiratoria extrahospitalaria.

PCR: Parada cardio-respiratoria.

RCE: Recuperación de la circulación espontánea.

RCP: Resucitación cardiopulmonar.

SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SEM: Servicio de emergencias médicas.

SPSS™: *Statistical Package for the Social Sciences*. Aplicación informática de estadística.

SQTL: Síndrome de QT Largo.

SVB: Soporte vital básico.

SVA: Soporte vital avanzado.

$\tau$ : Periodo.

TC: Tomografía computarizada.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

t-PA: Activador tisular del plasminógeno.

UME: Unidad medicalizada de emergencias.

USVB: Unidades de soporte vital básico.

ZBS: Zona básica de salud

### 1. INTRODUCCIÓN

La naturaleza organiza la dimensión tiempo en períodos. Ejemplos de esta organización son las estaciones, las mareas, el día y la noche, el sueño y la vigilia. El mundo y las personas que lo habitan siguen estos patrones de tiempo variable.

Desde la antigüedad, todas las civilizaciones reconocían la importancia de los eventos recurrentes a lo largo de los días o del año. Para los antiguos egipcios, las estaciones y las crecidas anuales del Nilo representaban la base de su economía agraria. Del mismo modo, la variación periódica de determinados fenómenos biológicos y enfermedades llamó la atención de los médicos de la antigüedad. Así para Aristóteles la periodicidad del ciclo sueño-vigilia la centra en la variación que encontraba en la frecuencia cardíaca. Más recientemente se ha descrito la influencia de factor temporal en el desarrollo de diversas enfermedades, en especial, alteraciones del sistema circulatorio.

La observación, el estudio y el análisis de las variables fisiológicas, y sus alteraciones en la enfermedad, han dado lugar al desarrollo de una ciencia conocida como Cronobiología.

Las enfermedades cardiovasculares son unas de las principales causas de mortalidad en adultos. Un porcentaje significativo de estas muertes ocurre de forma súbita. Otras situaciones específicas como traumatismos graves, intoxicaciones o lesiones por agentes externos, pueden ocasionar una parada cardio-respiratoria. No existen grandes registros en España de paradas cardio-respiratorias y, por tanto, la incidencia de este problema se extrapola de otros estudios de nuestro entorno. Conocer la realidad propia de este problema y sus características en nuestra región, así como su distribución temporal puede permitir aplicar las políticas sanitarias necesarias para reducir la mortalidad y mejorar la capacidad funcional de los supervivientes de una parada cardíaca extra-hospitalaria (PCEH).

## 2. ANTECEDENTES Y ACTUALIZACIÓN DEL TEMA

### 2.1. Cronobiología de la parada cardio-respiratoria

El conocimiento de la variabilidad temporal de la parada cardio-respiratoria (PCR) requiere en primer lugar una aproximación a la ciencia de la cronobiología. Esta es una ciencia que parte de la observación de la dimensión “tiempo” en aquellas variables fisiológicas de interés. Esta ciencia ha sufrido un gran desarrollo en la última década, desde la recogida y análisis de datos con diversas técnicas estadístico-matemáticas, pasando por el conocimiento de las estructuras anatómicas y las sustancias que regulan el “reloj principal” de los organismos, hasta el descubrimiento de los “genes reloj” y su manipulación experimental, para observar los cambios que esta intervención produce en los organismos.

Dado que la PCR es un síndrome complejo, vía final común de otra serie de entidades nosológicas, resulta relevante conocer la fisiología del organismo que puede conllevar una predisposición para los episodios de PCR.

Hay que evaluar la evidencia que los factores de riesgo endógenos y los precipitantes externos ejercen sobre el organismo y cómo determinadas intervenciones pueden atenuar esa predisposición.

### 2.1.1. Introducción a la cronobiología.

La preocupación del hombre por el concepto de tiempo y periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales datan de épocas muy primitivas. Los egipcios elaboraron calendarios de las crecidas del Nilo y los mayas de los movimientos astrales. Descripciones sobre la periodicidad del sueño, la variabilidad en la frecuencia cardíaca y otras variaciones de fenómenos biológicos fueron descritas por médicos de la antigüedad. Sin embargo, hasta el siglo XVIII, se tenía la creencia de que estas variaciones eran respuestas pasivas a cambios en el ambiente. D'ortous de Mairan, en el siglo XVIII, realiza un experimento colocando una planta *heliotrópica* en un lugar oscuro observando el movimiento horario de la planta en ausencia de luz externa. Este experimento es el primero en demostrar la naturaleza endógena de los ritmos biológicos. Posteriormente otras muchas descripciones se han realizado hasta mediados del siglo XX, en que la cronobiología ha experimentado una gran expansión en diversos campos. Esta expansión ha ido ligada al desarrollo tecnológico, de la computación y de la informática, que han permitido registrar e integrar numerosos datos de distintas variables biológicas de un modo fiable.

La pregunta de por qué existe variabilidad en los procesos biológicos terrestres trata de responderse desde esta ciencia. En primer lugar, ha de tenerse en cuenta que existen numerosos cambios en el medio ambiente que ocurren de manera irregular y, en cierta medida, impredecibles. Así ocurre con los factores físicos ligados a los cambios meteorológicos. Estos cambios físicos constituyen una agresión para el acontecer de los seres vivos. Otros cambios ambientales como por ejemplo la duración del día y la noche, las mareas y los ciclos lunares, son periódicos. Unos cambios ambientales y otros, suponen una agresión para la homeostasis de los organismos al que han de adaptarse como ventaja para la supervivencia. Así, los cambios ambientales periódicos son los que han tenido una mayor

influencia moduladora de la evolución biológica. Además, esta periodicidad biológica asociada a la periodicidad geofísica predecible ofrece dos ventajas adaptativas a los seres vivos: la predictibilidad y la capacidad de distinguir cambios de amplitud suficiente en el entorno.<sup>1</sup> Esta segunda supone que el organismo es capaz de regularse en un margen conocido de la magnitud de una variable geofísica. Permite así, por ejemplo, que un organismo pueda vivir en un entorno de temperatura extremo como los polos o bien aproximarse a zonas de temperatura más constante como sucede con las migraciones de las aves. Este hecho ha configurado de tal modo a los seres vivos que pueblan la Tierra que ha dejado impreso en el DNA de los organismos esta variabilidad, configurando sistemas estructurados que anticipan de manera endógena estos cambios (relojes biológicos). Incluso se ha demostrado esa variabilidad en la expresión proteica de los mamíferos.<sup>2,3</sup>

### 2.1.2. Definición de cronobiología y clasificación de los ritmos biológicos.

La cronobiología es la disciplina que estudia la organización temporal de los procesos que ocurren en los seres vivos, los mecanismos que las originan y sus alteraciones.<sup>4</sup>

Denominamos ritmo biológico a toda oscilación regular de una variable biológica en el tiempo.

Un ritmo biológico viene definido por una serie parámetros:

- Periodo ( $\tau$ ). Representa el tiempo necesario para completar un ciclo, por lo que se expresa en unidades de tiempo. A menudo se emplea el parámetro recíproco, la frecuencia, que es el número de ciclos por unidad de tiempo ( $1/\tau$ ).
- Amplitud (A). Si el ritmo se ajusta a un perfil sinusoidal, se llama amplitud a la distancia entre el valor medio (MESOR) y el máximo del parámetro; si el perfil no es sinusoidal, es la distancia entre el máximo y el mínimo.
- MESOR (*Midline Estimating Statistic of Rhythm*). Es el valor medio de un ritmo ajustado a una función sinusoidal.
- Fase. Es un punto de referencia temporal de un ritmo. Los más característicos serían el valor máximo, denominado pico, y el valor mínimo, o valle. Si el ritmo se ajusta a un perfil sinusoidal, al pico se le llama acrofase ( $\Phi$ ), y al valle batifase.

Junto con estos parámetros existen conceptos muy utilizados en cronobiología que conviene definir para entender cómo actúan los ritmos biológicos. Estos conceptos son:

- Oscilador o marcapasos: Cualquier sistema capaz de generar cambios cíclicos.
- *Zeitgeber*: Factor ambiental periódico que sincroniza un ritmo biológico. El ciclo luz-oscuridad es el principal conocido.
- Sincronizador: *Zeitgeber* que produce el acoplamiento de un ritmo endógeno al periodo del factor ambiental.

Muchos de los ritmos biológicos que observamos siguen un patrón próximo a un senoide lo que permite utilizar herramientas matemáticas para su estudio. Podemos observar un esquema de curva coseno con estos parámetros en la [Figura 1](#).

Los ritmos biológicos se suelen clasificar en base a la duración de su periodo. Así, los ritmos con una periodicidad cercana a 24 horas se denominan circadianos (del latín *circa*, aproximadamente, y *dies*, día). También existen otros ritmos biológicos con una frecuencia superior o inferior a 24 horas y que reciben una denominación específica:

<b>Frecuencia</b>	<b>Denominación</b>
<b>&lt; 20 Horas</b>	Ultradianos
<b>20-28 Horas</b>	Circadianos
<b>28 Horas- Días</b>	Infradianos
<b>En torno a 7 días</b>	Circaseptanos
<b>En torno a 30 días</b>	Circatrigintanos
<b>En torno a 3 meses</b>	Estacionales
<b>En torno a 365 días</b>	Circanuales

Ritmos biológicos de alta frecuencia (ultradianos) los encontramos por ejemplo en las ondas del electroencefalograma (ECG), fases del sueño, respiración, motilidad digestiva y otros. La menstruación es un ejemplo típico de ritmo circatrigintano o mensual. Los suicidios, por ejemplo, siguen un patrón de ritmo estacional.

Los ritmos circadianos son muy frecuentes en los sistemas biológicos: ciclo sueño-vigilia, variaciones de la presión arterial, procesos metabólicos y de secreción hormonal. Dada la gran cantidad de procesos biológicos que experimentan un ritmo circadiano se expondrán sus características en otro apartado.

### 2.1.3. Fisiología de los ritmos biológicos.

Para que un ritmo biológico tenga lugar precisa de una serie de estructuras que organicen biológicamente la dimensión tiempo.

Para poder generar un ritmo biológico son necesarios los siguientes elementos:

- Una estímulo “de entrada” que puede ser un estímulo endógeno o ambiental y que sincroniza al reloj.
- Un oscilador (marcapasos), que es un sistema capaz de generar por sí mismo la oscilación.
- Un sistema efector capaz de generar un ritmo observable.

Este esquema<sup>4</sup> ha sido especialmente estudiado en los ritmos circadianos de los mamíferos. En ellos se han identificado las diferentes estructuras que conforman el sistema.

El estímulo de entrada por excelencia es el ciclo luz-oscuridad que sucede por la rotación de la tierra alrededor de su eje. Muchos cambios observados en biología y medicina son formas de adaptación a este cambio. Faltaría comprobar si estos ritmos son directamente impuestos por el ambiente, o bien, acoplados en su periodo a un ritmo endógeno. Los ritmos directamente impuestos por factores externos desaparecen al cesar el factor ambiental causante. Esto es lo que se conoce como fenómeno de enmascaramiento. Por el contrario, cuando el ritmo permanece al cesar el estímulo externo es signo de su carácter endógeno.<sup>4</sup>

Así, las características fundamentales de los ritmos circadianos se podrían resumir en tres:<sup>5</sup>

- Tienen carácter endógeno, es decir, persisten en el organismo en ausencia de los estímulos ambientales con un periodo cercano a 24 horas.

- Se pueden sincronizar a condiciones ambientales rítmicas diarias, permitiendo a los organismos experimentar adelantos o retrasos en sus ritmos endógenos para estar en fase con el medio externo.
- Tienen la capacidad de compensar los cambios físico-químicos del organismo para permanecer constantes.

El carácter endógeno de un ritmo implica la existencia de un reloj interno con un periodo característico que se mantiene invariable en condiciones denominadas de “curso libre” (*free-running*), es decir en ausencia de estímulos externos.

El segundo componente del sistema es el oscilador o marcapasos, es decir, una estructura capaz de generar ritmo de manera intrínseca.

El reloj central de los mamíferos está localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) de la zona ventral del hipotálamo, sobre el quiasma óptico y a ambos lados del tercer ventrículo.<sup>6</sup> Cada NSQ contiene aproximadamente 10000 neuronas, cada una de las cuales contiene los elementos moleculares necesarios para generar oscilación rítmica. Además funcionan acopladas entre sí, aunque una vez aisladas mantienen su ritmo en condiciones *in vitro*<sup>7</sup>. El mecanismo por el que se consigue este acoplamiento no es del todo bien conocido aunque han sido invocados mecanismos eléctricos y neurohormonales (péptido vasoactivo intestinal, GABA y otros).<sup>8</sup> En mamíferos, la principal vía de entrada al NSQ procede del tracto retinohipotalámico (TRH), que lleva la información lumínica directamente desde la retina, permitiendo que el NSQ sea un oscilador sincronizable por la luz. Además, al NSQ también llegan vías no fóticas, procedentes de distintos núcleos encefálicos, con información sobre el estado fisiológico del organismo. Gracias a una y otras vías se consigue la adecuada sincronización del reloj endógeno.

En los últimos años la biología ha investigado sobre los mecanismos moleculares que componen este oscilador central. Se han descrito los genes y factores de transcripción que forman este sistema y se han descrito alteraciones del mismo que provocan diversas alteraciones metabólicas.<sup>9</sup> La activación cíclica de unos genes, conocidos como genes controlados por reloj, es lo que constituye el mecanismo molecular del oscilador. El primer gen descrito del sistema es el gen CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*), en los años 90. Rápidamente se descubrieron otros muchos genes implicados: CLOCK junto con BMAL1, y bHLH-PAS (*basic helix-loop-helix-Period-Arnt-Single-minded*) comprenden la rama positiva del oscilador circadiano. CLOCK junto con BMAL1 serían capaces de activar al sistema promotor génico E-box. Los genes Per1, Per2, Per3 y los genes Cry1 y Cry2 constituyen la rama inhibitoria del oscilador. La fosforilación de las proteínas PER y CRY es un punto fundamental en la generación del ritmo circadiano. No obstante, muchas variantes de estos genes y otros sistemas de retroalimentación son la muestra de que se trata de un sistema oscilante altamente sofisticado.

No es objeto de este trabajo indicar todos los genes implicados, baste decir que mutaciones de estos genes han sido relacionadas con alteraciones metabólicas diversas. Por ejemplo, la sobreexpresión de la variante 19 del gen CLOCK en los cardiomiocitos ha revelado un papel importante en la variabilidad circadiana de la frecuencia cardiaca, de la contractilidad y de la respuesta cardiaca a cambios en la poscarga.<sup>10</sup>

Tras la identificación de los “genes reloj”, y gracias al espectacular desarrollo de las técnicas de biología molecular, en los últimos años se ha determinado que la expresión de dichos genes no se restringe al reloj central, sino que algunos tejidos periféricos también los expresan de forma rítmica. Así, se han descrito ritmos de expresión de genes reloj en tejidos periféricos de mamíferos (hígado, corazón, músculo, tejido adiposo y riñón)<sup>11-13</sup> una vez

aislados del reloj central. Estos tejidos además van a ser los órganos efectores dependientes de la expresión circadiana de diversas sustancias reguladas por el reloj central.

Hoy conocemos la importancia de la sincronización de los relojes periféricos con el reloj principal y la posibilidad de que una asincronía entre los mismos lleve a una alteración de la homeostasis de las sustancias cuya expresión es controlada por el reloj biológico.<sup>14</sup> Esta falta de sincronía puede condicionar, por ejemplo, la sobreexpresión de sustancias procoagulantes en el torrente sanguíneo en un tramo horario más favorable a fenómenos trombóticos. Estas hipótesis ha sido probadas en modelos experimentales.<sup>15, 16</sup>

En resumen, existe una base genética y molecular de este sistema que se ha ido desarrollando al mismo tiempo que evolucionaban los seres vivos. El mecanismo utilizado por los relojes endógenos para generar un ritmo está muy conservado filogenéticamente, desde organismos unicelulares hasta mamíferos, y consta de un sistema de bucles de retroalimentación entre los procesos de transcripción y transducción de los denominados genes reloj y sus productos proteicos.<sup>17</sup>

#### **2.1.4. Variaciones temporales de fenómenos fisiológicos relacionados con la parada cardio-respiratoria**

Se han identificado múltiples factores fisiológicos implicados en la variación temporal de la PCR. Se han observado variaciones circadianas de fenómenos fisiológicos endógenos como: secreción neurohormonal, frecuencia cardíaca y presión arterial, mediadores metabólicos, mediadores inflamatorios, procesos de coagulación sanguínea. Además de estos factores endógenos se han descrito factores de actividad y ambientales que provocan un aumento de los episodios de PCR de manera predominante durante la mañana.

##### ***Eje hipotálamo-hipófiso-adrenal***

La secreción de hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (CRH, ACTH y cortisol) sigue un ritmo circadiano.

La concentración de cortisol en el plasma responde a la elevación y al descenso de la concentración plasmática de la ACTH que ocurre varias veces al día. Presentan un pico de concentración a primeras horas de la mañana temprano y desciende hasta valores próximos a cero al acostarse.<sup>18, 19</sup> La mitad de la concentración de cortisol que es liberada durante el día se secreta en ese pico, antes del amanecer, momento en el cual también se produce activación simpática. Existen datos derivados de la experimentación animal que sugieren la secreción circadiana de cortisol de manera parcialmente independiente del estímulo de CRH y ACTH.<sup>20</sup> El ritmo circadiano del cortisol y la ACTH aparece entre los 3 y 8 años y una vez establecido persiste de manera estable incluso en situaciones de decúbito prolongado, ayuno o privación de sueño durante varios días. El aumento diurno de la adrenalina se inicia antes de levantarse y alcanza un pico entre las siete y las nueve horas. Se ha comprobado que en el período comprendido entre las cinco y las nueve de la mañana, con pico a las siete

horas, existe una estrecha correlación entre la secreción de cortisol y la de catecolaminas. Por otro lado, la acción vasoconstrictora de las catecolaminas sobre las arteriolas requiere la presencia de cortisol.<sup>18</sup> Los genes reloj que estimulan la secreción de CRH provocan también la liberación de noradrenalina, que refuerza la activación de CRH en el hipotálamo<sup>21</sup>. La estimulación adrenérgica aumenta los valores de las catecolaminas, preparando al organismo para una respuesta al estrés, provocando cambios en el metabolismo de la glucosa y actuando sobre el sistema vascular.<sup>22</sup> De esta forma, esas hormonas preparan el organismo para el inicio de las actividades matutinas, momento en el que se producen sus picos. El cortisol también aumenta la liberación plasmática de la ADH en la neurohipófisis y del angiotensinógeno en el hígado, elevando la presión arterial y el gasto cardíaco.

#### *Sistema nervioso simpático y catecolaminas*

Las catecolaminas preparan al organismo para un mayor consumo metabólico y forman parte de la respuesta simpática al estrés. Provocan un aumento de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca, aumentando el gasto cardíaco y mejorando el aporte de oxígeno a los tejidos necesarios para una respuesta motora. Así, después del despertar, el organismo pasa por una situación de estrés debido a una rápida transición de un estado de bajo metabolismo a un estado de metabolismo más alto en el momento del despertar, para lo cual se necesita una respuesta neuroendocrina adecuada. De esta forma, se produce un aumento inicial de la secreción de catecolaminas con el fin de ajustar el sistema cardiovascular a la nueva situación. Debido a esa necesidad, durante las horas en las que el individuo permanece despierto, la concentración plasmática de catecolaminas se mantiene más elevada durante el día que durante la noche. Aun así, la concentración plasmática de catecolaminas no se mantiene constante durante las horas del día, variando considerablemente de acuerdo con las necesidades metabólicas, como, por ejemplo,

durante el ejercicio físico. Un estudio reciente muestra, sin embargo, cómo la concentración plasmática de catecolaminas continúa presentando un patrón circadiano a pesar de cambiar el patrón de actividad nocturno, mediante una tabla de ejercicios estandarizada durante la noche.<sup>23</sup>

La médula adrenal es la fuente principal de las catecolaminas plasmáticas ya que la contribución del sistema simpático a dichos valores es mínima. La variación circadiana de la adrenalina tiene su acrofase por la mañana con un pico máximo entre las 10:00 y las 12:00.

La noradrenalina liberada por el sistema simpático actúa sobre las fibras musculares cardíacas, aumentando la fuerza contráctil, la frecuencia de despolarización del nódulo sinusal y la velocidad de propagación a través del nódulo sinoatrial. Induce, por tanto, un aumento de la fuerza, de la frecuencia y de la rapidez de contracción del corazón. Al actuar sobre los vasos de resistencia y de capacidad, y sobre los riñones, la estimulación simpática provoca un aumento del tono vascular y de la secreción de renina, respectivamente. Esas dos acciones, directa e indirecta, que actúan sobre la resistencia vascular periférica total, junto con la mayor fuerza de contracción del corazón, son las responsables del pico matinal de los valores de la presión arterial sistémica.<sup>24, 25</sup> Del mismo modo, al actuar sobre la médula adrenal, la estimulación simpática induce la secreción de catecolaminas hacia el torrente sanguíneo, lo que tiene casi los mismos efectos que la estimulación simpática en cuanto a elevación de la presión arterial y aumento del gasto cardiaco.

Además, y no menos importante, las catecolaminas son capaces de estimular la agregación plaquetaria.<sup>26, 27</sup>

### *Presión arterial*

La presión arterial (PA) es variable por su propia naturaleza. Está al servicio de nuestra actividad física y mental. Puede además considerarse como la resultante de los diversos sistemas neuroendocrinos que controlan y regulan el aparato cardiocirculatorio, juntamente con nuestra actividad externa.

Inicialmente se hizo especial énfasis en los cambios de la PA en relación con el día y con la noche; se disponía de poca información acerca de los cambios de PA que tienen lugar dentro de intervalos cortos de tiempo. La introducción de la monitorización ambulatoria no invasiva de la presión arterial (MAPA) ha permitido avanzar en el estudio de algunos aspectos de su variabilidad, si bien los primeros avances en el tema derivan de los estudios realizados mediante registros intraarteriales de la presión arterial.

El uso del MAPA en el estudio de los sujetos hipertensos, ha permitido confirmar que la variabilidad global de la presión arterial es la suma de las variaciones ocasionadas por el ritmo circadiano y otros factores relacionados con el tono vasomotor, las debidas a la respiración y actividad simpática, y la respuesta a estímulos presores, tanto de tipo físico como mental.<sup>28</sup>

De los estudios realizados con MAPA se ha podido observar variabilidad temporal en las cifras de presión arterial con un pico alrededor de las 8-9 horas y un segundo pico alrededor de las 18-19 horas. La presión arterial y la frecuencia cardiaca aumentan de manera brusca en las primeras horas de la mañana coincidiendo con las horas de despertar y tienden a disminuir durante las horas nocturnas.

De forma arbitraria se ha definido como normal el descenso nocturno de la PA igual o superior al 10% respecto a los valores de PA diurnos, denominándose a estos sujetos como “dippers” y a los que presentan un descenso menor del 10% se les denomina “non dippers”.

Este último patrón se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular por presentar una afectación apreciable de órganos diana.<sup>29-31</sup>

El aumento matutino de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca incrementa el estrés hemodinámico sobre la placa aterosclerótica vulnerable lo que puede suponer un potencial desencadenante de un síndrome coronario agudo.<sup>32, 33</sup> Sin embargo, resulta difícil de comprobar in vivo el efecto de la presión arterial sobre la ruptura de una placa vulnerable.

A nivel molecular, se ha comprobado la influencia de los genes reloj en la variación de la presión arterial. Así, en un grupo de ratones mutantes con el gen *Bmal1* ausente (*Bmal1* KO) se abolía la variación circadiana de presión arterial y mostraban un descenso generalizado en las cifras de presión arterial diurna.<sup>34</sup> Similares hallazgos se han demostrado, pero con fenotipo hipertensivo, en ratones con supresión de los genes *Cry1-Cry2*.<sup>35</sup> Los autores atribuyen estos cambios a un aumento o descenso plasmático de catecolaminas asociadas a las alteraciones de los genes reloj.

### *Variaciones temporales de la hemostasia*

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente las plaquetas a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación y fase de coagulación sanguínea (hemostasia secundaria). En los años 60, se propuso un modelo de coagulación que contemplaba una “cascada” enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente. Este modelo servía para explicar los fenómenos que sucedían *in vitro* mientras se realizaban los tiempos de coagulación en el laboratorio. Hoy se propone otro modelo,<sup>36, 37</sup> denominado

“celular”, para explicar el sistema de coagulación y fibrinolítico. Según este modelo existirían tres fases de la hemostasia *in vivo*: fase de iniciación, fase de amplificación y fase de propagación. En esa primera fase la lesión vascular expondría el factor tisular (FT) que se uniría al factor VII circulante activándolo. Éste a su vez activaría pequeñas cantidades de factor IX y factor X. Una vez activados estos factores en combinación con el factor V se comenzarán a formar pequeñas cantidades de trombina. En una segunda fase las plaquetas intervienen en la zona vascular dañada. Además las pequeñas cantidades de trombina generada amplifican la señal procoagulante activando nuevamente a los factores V, VIII y XI. En una tercera fase estos factores activados conforman un complejo “protrombinasa” que provocaran la conversión de grandes cantidades de protrombina en trombina. Ésta finalmente genera y estabiliza el coágulo de fibrina.

Este modelo permite explicar el proceso de formación del trombo *in vivo* en el que las plaquetas, el factor VIIa (activado) y la trombina son elementos centrales. Teniendo en cuenta este modelo, se han referido variaciones circadianas en la actividad de los elementos del mismo.

El primer elemento a tener en cuenta lo constituyen las plaquetas. El número de plaquetas circulantes en sangre periférica presenta variación circadiana con valores máximos en torno a las 19.00 horas, aunque las variaciones interindividuales son tan grandes que la repercusión clínica es irrelevante. Sin embargo, los cambios funcionales expresados como cambios de la agregabilidad, debidos a estimulación con adenosin difosfato (ADP) o adrenalina, sí han resultado relevantes en diversos estudios. En ellos se han encontrado pruebas de una mayor capacidad de agregación plaquetaria por la mañana (entre las 6.00 y las 9.00 horas) respecto de otras horas del día.<sup>38-41</sup> Estas variaciones plaquetarias, como vemos, corren paralelas con el aumento de concentración plasmática de catecolaminas.

Mediante técnicas de citometría de flujo y administración de anticuerpos monoclonales se ha podido constatar la variación circadiana, con pico sobre las 9.00 a.m., en la expresión plaquetaria de la glicoproteína IIb-IIIa y de la P-selectina de la superficie plaquetar.<sup>42</sup>

Otro de los factores claves del actual esquema de la coagulación, el factor VII, también presenta variabilidad circadiana en la concentración plasmática.<sup>43, 44</sup> Se ha observado también variación temporal circadiana en los valores plasmáticos de protrombina, fibrinógeno y factor VIII, con un pico matinal.<sup>44, 45</sup>

La fibrinólisis es un mecanismo esencial para eliminar los coágulos de fibrina durante el proceso de cicatrización, así como remover los coágulos intravasculares para impedir la trombosis. Según el nuevo modelo de coagulación, la plasmina es producida por acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA). La regulación del t-PA tiene lugar por la acción de inhibidores (PAI), de los que el más relevante es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es rápidamente inhibida por la  $\alpha$ 2-antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica. La actividad del t-PA es máxima durante las horas del día (pico sobre las 18.00 horas). Por el contrario la actividad de PAI-1 es mayor durante la noche con valores más bajos sobre las 18.00 horas. Además se ha referido una disminución de la eficacia del tratamiento fibrinolítico en el IAM en las horas matinales.<sup>46, 47</sup> Además de la variabilidad temporal circadiana, algún estudio ha hecho mención a una variabilidad circaseptana en el sistema fibrinolítico con un mínimo de actividad los lunes y un máximo entre el martes y el jueves.<sup>48</sup>

Actualmente se investiga la importancia del reloj circadiano en la cascada de la coagulación. Así, en estudios experimentales con ratones genéticamente modificados (gen *Bmal1*), se ha mostrado una atenuación de la oscilación circadiana de los eventos trombóticos.<sup>49</sup>

En resumen, parece razonable afirmar que existe una hipercoagulabilidad transitoria durante la mañana que justificarían una mayor tendencia a sucesos trombóticos.

#### *Variaciones circadianas del tono vascular*

En 1992, Quyyumi et al<sup>50</sup> encontraron que el tono vascular aumentaba en las primeras horas de la mañana mientras observaban un descenso en el umbral isquémico. Esto es debido, en parte, a los mecanismos neurohormonales (aumento de las catecolaminas circulantes, niveles de cortisol plasmático) descritos con anterioridad.<sup>51</sup> Pero también relacionado con el aumento del tono vascular pueden encontrarse factores ambientales como las temperaturas bajas, el cambio de posición a la bipedestación y otros factores que también se acompañan de un aumento de los niveles de catecolaminas en plasma.

Existe evidencia creciente de que los componentes genéticos del reloj circadiano ejercen una influencia significativa en la función de los vasos sanguíneos. Ratones con mutaciones sobre Per2 y Bmal1-KO presentan alteraciones en la relajación de la musculatura lisa vascular.<sup>14, 52</sup> Otros estudios han demostrado alteraciones en la formación de óxido nítrico por el endotelio vascular debidas a alteraciones de los genes reloj.<sup>14, 53</sup> Estos mecanismos tendrían influencia en la disfunción endotelial a largo plazo lo que favorece la formación de placas de ateroma y progresión de la enfermedad aterosclerótica.

### *Factores exógenos desencadenantes de parada cardio-respiratoria*

Además de los factores endógenos asociados con los episodios de PCR, especialmente aquellos de origen trombótico, se han propuesto una serie de factores precipitantes extrínsecos al organismo, entre los cuales se encuentran: la actividad física o el estrés psicológico. Estos desencadenantes tienen en común un sustrato fisiopatológico similar: la activación del sistema nervioso simpático y de las catecolaminas circulantes.

Varios estudios clásicos reportaron una frecuencia siete veces mayor de muerte súbita en corredores (*joggers*) frente a la incidencia global de muerte súbita.<sup>54</sup> Según otro estudio, el riesgo relativo de presentar un episodio de muerte súbita cardíaca durante el ejercicio depende de la condición física previa y de la intensidad del ejercicio.<sup>55, 56</sup> No obstante, el papel global de la actividad física como desencadenante de episodios de muerte súbita cardíaca es limitado. En un trabajo realizado en el estado de Oregón (EEUU), se analizó el nivel de actividad física que se estaba realizando previo al episodio de muerte súbita cardíaca.<sup>57</sup> En el 80% se estaban realizando actividades ligeras como asearse, cocinar, comer o incluso dormir. Un 13% estaban realizando actividades con un esfuerzo físico moderado como bailar, pasear o actividades de jardinería. Tan solo un 5% se encontraban realizando actividades físicas deportivas. Y finalmente un 2% eran consecuencia de actividad sexual. Ésta forma un grupo aparte, ya que, además de la actividad física, medida como actividad ligera, presenta un componente de actividad emocional. Estos datos coinciden con un meta-análisis realizado por Culic *et al.*<sup>58</sup> en 2005 en el que señala que sólo un 6% de los episodios de IAM ocurren durante una actividad física intensa y además refuerza la idea de que el ejercicio físico regular tiene efectos beneficiosos limitando la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

El estudio RACER<sup>59</sup>, llevado a cabo por Kim *et al*, describe igualmente una baja incidencia de PCR, 0.54 por cada 100.000 participantes, durante un ejercicio físico extenuante como es correr una maratón. Este estudio recoge hallazgos en la autopsia realizada a las víctimas de PCR durante estos eventos deportivos, de lo que se desprende que la hipertrofia ventricular y la enfermedad coronaria son las alteraciones más comúnmente descritas. La hipertrofia ventricular se asociaría con pacientes más jóvenes y conllevan un peor pronóstico de recuperación de una PCR, frente a pacientes de mediana edad, sobre los 50 años, en que es más frecuente la enfermedad coronaria. Además, la ausencia de rotura de placa de ateroma en la coronarias de las autopsias realizadas en el estudio sugieren la hipótesis de una isquemia miocárdica por aumento de las demandas de oxígeno al miocárdico más que a un proceso trombótico agudo.

El estrés mental también ha sido invocado como factor precipitante de accidentes de muerte súbita. Esto se debe a lo observado tras ciertos desastres naturales como terremotos o tras ataques militares en conflictos armados. Incluso la crisis económica y bancaria se ha relacionado con un aumento de un 6.4% en la mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular.<sup>60</sup>

La temperatura ambiental también ha sido señalada como variable externa que podría actuar como desencadenante de la parada cardíaca extrahospitalaria (PCEH). Así, el frío actuaría como desencadenante de episodios de PCR.<sup>61</sup>

### **2.1.5. Variabilidad temporal de patologías asociadas a la parada cardio-respiratoria.**

Hemos venido explicando una serie de factores asociados a enfermedad cardiovascular. Ésta puede expresarse de distintas maneras y conducir finalmente a una parada cardio-respiratoria, ya sea por fenómenos asociados a enfermedad coronaria, tromboembolismo pulmonar, infarto cerebral isquémico o hemorrágico, etc. En este apartado se revisará la evidencia disponible en cuanto a variación temporal de distintas enfermedades que pueden causar un episodio de parada cardio-respiratoria.

#### *Síndrome coronario agudo*

El síndrome coronario agudo es un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda. Ésta es, en general, secundaria a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario y que, en dependencia del grado de obstrucción y del estado previo del miocardio, se presentará clínicamente como una angina inestable, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST o muerte súbita de causa isquémica.

Aunque la isquemia miocárdica puede producirse en cualquier momento del día, se ha constatado la existencia de una variación circadiana en la aparición de los episodios de cardiopatía isquémica aguda en la población general.<sup>62-66</sup> En estos y otros estudios se ha referido un pico de incidencia matinal con diferencias en cuanto a la hora exacta y duración del pico. Así, en el estudio de MILIS<sup>67</sup> (citado por Garmendia-Leiza<sup>68</sup>), diseñado para comparar el propranolol y la hialuronidasa en la fase aguda del IAM, además de valorar el inicio de las manifestaciones clínicas (percepción de dolor torácico) del IAM, se comprobó

que, entre las 9.00 y las 10.00 h, se produce el número máximo de infartos y el mínimo en torno a la medianoche.

En épocas más recientes, gracias al mejor conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, el síndrome coronario se ha clasificado de manera funcional en síndromes coronarios con elevación del segmento ST (SCACEST) y síndromes coronarios sin elevación del segmento ST (SCASEST), según los hallazgos electrocardiográficos. En términos globales, el SCACEST suele significar la obstrucción trombótica de una arteria coronaria que si no se resuelve mediante un fármaco trombolítico o mediante intervencionismo coronario percutáneo provocará un infarto transmural (infarto Q). Entonces, una oclusión trombótica total, aguda y relativamente persistente, resultará en IAMCEST o en muerte súbita cardíaca, en dependencia de la magnitud y el estado cardíaco previo.

Los SCASEST, sin embargo, son consecuencia de una trombosis parcial incompleta, un incremento del consumo miocárdico de oxígeno o de la embolización distal de fragmentos de un trombo no oclusivo, en el territorio de un arteria coronaria.

Esta perspectiva es necesaria para comprender el resultado de diversos trabajos, ya que, la angina inestable y el infarto no Q, serían generalmente manifestaciones de SCASEST y el infarto Q sería, con matices, asimilable al SCACEST.

Así, todos los trabajos que han evaluado la variabilidad circadiana del infarto transmural han encontrado ritmo con un pico matinal.<sup>65, 69-71</sup> Sin embargo, los SCASEST parecen tener una distribución más homogénea a lo largo del día. Así, en el estudio *Diltiazem Reinfarction Study* no se apreciaron variaciones significativas a lo largo del día.<sup>72</sup> Cabe reseñar que se trataba de un estudio con un número reducido de pacientes y que probablemente la falta de potencia estadística no permita encontrar diferencias. A pesar de lo expresado en este estudio, otros muchos sí han encontrado ritmo circadiano evidente,

aunque varios han encontrado un patrón diferente al del SCACEST.<sup>68, 73, 74</sup> Así, el SCASEST se presentaría con un patrón circadiano bimodal con un primer pico matinal y un segundo pico en torno a las 00.00 horas que podría superar en amplitud al matinal.

Por otro lado, se han analizado otros factores que pueden modificar el ritmo circadiano del IAM en la población. Así la presencia de cardiopatía isquémica previa, entendida como cualquiera de sus manifestaciones (angina de pecho, IAM o hallazgo casual angiográfico o a través de pruebas funcionales, asintomático), se observa un ritmo similar al de la población general, con un pico matutino de incidencia. Los pacientes que han sufrido específicamente un IAM previo muestran aumentos significativos en el número y la duración global de los episodios de isquemia durante las horas de la tarde (18.00 a 24.00 h).<sup>74</sup> Los diabéticos constituyen otro subgrupo en el que los diversos trabajos han mostrado controversia sobre la variación circadiana del IAM. En el estudio ISIS-2<sup>75</sup> se sugirió la ausencia de ritmo circadiano de los pacientes diabéticos, sin embargo estudios más recientes con una metodología más específica sí lo encuentran.<sup>64, 76</sup> Pero existiría una modificación respecto del patrón circadiano de la población general hacia un patrón bimodal con un pico de incidencia entre las 6.00 y las 12.00 h de la mañana y otro pico nocturno. Esta variación hacia un patrón bimodal también se ha mostrado en algunos estudios para los siguientes subgrupos: pacientes mayores de 70 años,<sup>74, 76-78</sup> fumadores,<sup>66, 76, 77</sup> y re-infarto.<sup>76</sup>

Estudios en ratones parecen sugerir que el reloj biológico influye no sólo en la aparición de episodios de síndrome coronario agudo, sino que también influiría en el tamaño del infarto. Recientemente, un estudio clínico parece confirmar este punto.<sup>79</sup>

También se ha invocado la posibilidad de una predilección en la localización de alguna de las arterias coronarias<sup>80</sup>, sin embargo esto no ha sido confirmado por otros trabajos.<sup>74</sup>

Otra cuestión que ha sido objeto de investigación es si existen fármacos capaces de alterar esa predisposición fisiológica a un mayor riesgo de eventos trombóticos coronarios en las primeras horas que siguen al despertar. La aspirina, como fármaco antiagregante plaquetario puede modificar la predisposición biológica y los fenómenos hemostáticos que favorecen la aparición con un ritmo circadiano de los síndromes coronarios agudos. Varios trabajos muestran una disminución de la amplitud del pico matinal o desaparición de ritmo circadiano de IAM en respuesta al tratamiento con aspirina.<sup>62, 81, 82</sup> Los beta-bloqueantes, comúnmente utilizados en el síndrome coronario agudo también parecen alterar el patrón circadiano del IAM. Como ya hemos visto, en las primeras horas de la mañana hay un predominio de la actividad adrenérgica que podría ser modulada por el uso de betabloqueantes. Además también actuarían a otros niveles disminuyendo el riesgo de eventos isquémicos: disminución de la presión arterial y de la agregación plaquetaria. Trabajos clásicos apuntan en la dirección de la abolición de variabilidad circadiana del IAM en los pacientes que toman beta-bloqueantes<sup>83, 84</sup>, sin embargo, otros trabajos sugieren más bien la modificación hacia un patrón trimodal del IAM, es decir, habría una disminución de la amplitud del pico matinal y se sucedería un pico nocturno. Otros fármacos como los IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) no alteran el patrón circadiano del IAM.<sup>85</sup>

Lo que resulta indudable es la existencia de un patrón circadiano en el espectro de patologías asociadas a la enfermedad coronaria aguda.

### *Muerte súbita cardiaca*

La muerte súbita se define como la que acontece de forma natural (no violenta) e inesperada, en un intervalo inferior a una hora desde el inicio de los síntomas premonitorios, en una persona en aparente buen estado de salud, que no está ingresada en un hospital y se encuentra realizando sus actividades habituales en el momento del suceso fatal. Si no existieron testigos, se amplía el plazo hasta 24 horas previas si la víctima fue vista en perfecto estado de salud.<sup>86</sup>

Existen una multitud de causas que pueden provocar muerte súbita. La causa principal de muerte súbita, en más del 90% de casos, es la enfermedad coronaria en su doble vertiente: síndrome coronario agudo o cardiopatía isquémica crónica. También se asocia a otras enfermedades del corazón como miocarditis, miocardiopatía dilatada e hipertrófica, arritmias primarias (canalopatías) y otras patologías cardíacas. Entre las etiologías no cardíacas encontraríamos las enfermedades cerebrovasculares o el tromboembolismo pulmonar.<sup>87</sup>

Muerte súbita y PCR suelen utilizarse como sinónimos. Ambos son conceptos de límites arbitrariamente establecidos en torno a un mismo fenómeno. El concepto de MSC tiene un enfoque epidemiológico, y el de PCR es de orientación clínica.<sup>86</sup> Así, se mostrarán las cuestiones ritmométricas de la PCR de origen cardiológico en este punto y las cuestiones epidemiológicas se expondrán en otro apartado.

Numerosos estudios han establecido la existencia de ritmo circadiano en la PCR de origen presumiblemente cardiológico.<sup>24, 88-97</sup> La mayoría de ellos apuntan a un mayor porcentaje de episodios entre las 6:00 y las 12:00 a.m. Existiría un riesgo relativo de 1.29 de padecer una PCR durante las primeras horas de la mañana.<sup>98</sup> Arntz *et al*<sup>89</sup> utilizando una metodología diferente, que consistía en recoger los registros grabados por los

desfibriladores utilizados por los servicios de emergencias médicas, también indican un pico de incidencia matinal de la PCEH. Además identificaban un segundo pico de incidencia entre las 15:00 y las 19:00 horas. Este segundo pico de menor amplitud es objeto de controversia. En algún trabajo se ha sugerido que no estaría presente en personas de edad avanzada (>65 años) por su diferente grado de actividad.<sup>89, 99</sup> Incluso en un trabajo publicado por un grupo de investigación griego<sup>99</sup>, no se encontraría un pico matinal sino únicamente un pico vespertino en personas en edad laboral. Este extremo no ha sido confirmado por ningún otro estudio. Por otro lado, continúa sin estar clara la etiología del pico vespertino y en que subgrupo de pacientes se encuentra con mayor frecuencia. De hecho, la edad avanzada (>65 años) ha sido invocada como factor predisponente<sup>100</sup> para ese segundo pico vespertino, contradiciendo el estudio anteriormente mencionado. Por si fuera poco, en otro estudio no se muestra diferencia alguna en el patrón circadiano en relación a la edad de la víctima<sup>96</sup>. En un estudio japonés se observa una mayor relación con la temperatura ambiental y el ejercicio en las personas de edad avanzada. Los autores sostienen que podría ser debido a una menor capacidad de adaptación corporal a ambos.<sup>94</sup>

El sexo y el ritmo inicial no parecen influir de manera decisiva en el patrón circadiano de la PCR.<sup>89, 95, 99</sup> No parecen existir diferencias entre las víctimas que presentan fibrilación ventricular (FV) frente a ritmos no desfibrilables.<sup>99</sup>

Aunque la mayoría de las PCEH son de origen cardiológico, otras etiologías no cardíacas también han sido evaluadas en unos pocos estudios. En el de Soo *et al*<sup>95</sup>, que analizaba tanto las PCEH de origen cardíaco como extra-cardíaco, encontraron un patrón circadiano similar al de causa cardiológica. Idéntico resultado encuentra Laatef *et al*.<sup>97</sup> en su estudio en el estado de Singapur. Hay que tener en cuenta, como se deriva de esos mismos reportes, que al menos un tercio de las PCR no cardiológicas se deben a trastornos

vasculares como rotura de aneurisma de aorta, ictus isquémicos o hemorrágicos, que como veremos en otro apartado también han mostrado un patrón de variabilidad diaria similar al de la PCEH.

Un apartado especial es el subgrupo de muerte súbita en pacientes diagnosticados de síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), que presentan una mayor incidencia de muerte súbita en las horas nocturnas, es decir, entre las 00:00 y las 6:00 h.<sup>101</sup>

Ya se han revisado en apartados anteriores las variaciones temporales de factores desencadenantes de eventos cardiovasculares como la actividad física o psicológica, la temperatura ambiental, la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el tono simpático.

Además del ritmo circadiano encontrado en el síndrome de muerte súbita, sobre todo de origen cardiológico, también han sido referidos otros patrones de variabilidad temporal como son un patrón circaseptano y otro anual o estacional. Así para algunos autores<sup>94, 102</sup> existiría un predominio de episodios de PCEH los lunes frente al resto de la semana. Sin embargo, otro grupo del entorno norteamericano ha referido el sábado como el día en que mayor número de episodios presenta la semana.<sup>90</sup> En cuanto al patrón estacional varios trabajos apuntan a los meses de invierno, especialmente diciembre, como la estación del año donde se producen más episodios.<sup>90, 93, 94, 102, 103</sup> Sin embargo no falta algún reporte que encuentra mayor incidencia, dentro del mismo hemisferio, durante los meses de julio y agosto.<sup>99</sup>

Anecdótico es un estudio<sup>104</sup> que ha intentado averiguar la variación temporal en los pacientes que sobrevivieron a un episodio de PCR de origen cardiológico. En este grupo, la mayor incidencia coincide con el pico vespertino. Según sus autores existiría una mejor situación biológica, menos protrombótica, durante la tarde lo que se reflejaría en esta mayor probabilidad de supervivencia en este tramo horario.

Todos estos datos son útiles a la hora de establecer programas de acceso a la desfibrilación, organización de los servicios de emergencias y en la aplicación de prevención mediante cronoterapia de los factores predisponentes del IAM y de la muerte súbita cardíaca.<sup>93</sup>

### *Accidente cerebrovascular agudo*

El *Ictus* o accidente cerebrovascular agudo (ACVA) es el resultado final de un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan a los vasos cerebrales y que se manifiestan como isquemia o hemorragia. Clínicamente se expresa con signos neurológicos focales (deterioro cognitivo, debilidad muscular, pérdida de coordinación, adormecimiento de las extremidades, parálisis de los nervios craneales) o globales (cefalea, rigidez de nuca, síncope, convulsiones, coma).

Varios estudios han referido un patrón circadiano en la aparición de un *Ictus* tanto de origen isquémico (incluido el accidente isquémico transitorio –AIT-) como hemorrágico (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea).<sup>105-110</sup> Unos y otros tendrían un pico de incidencia máximo en las primeras horas de la mañana (entre las 6:00 y las 12:00 a.m.); además algunos estudios muestran un segundo pico vespertino. Este segundo pico vespertino, no estaría presente en todos los casos aunque algunos autores han invocado a la metodología utilizada en la ordenación de los casos en tramos horarios o a la escasez de los mismos como causa de su ausencia<sup>43</sup>. La afirmación de variabilidad temporal circadiana ha requerido múltiples estudios pues existía la contradictoria creencia de que los ACVA eran más comunes durante el sueño. Al igual que en el infarto agudo de miocardio concurren varios procesos que determinan una mayor incidencia de eventos isquémicos cerebrales en las horas matinales. Un estado pro-trombótico del organismo, como sucede en los infartos de miocardio, sucede en las primeras horas de la mañana: una tendencia a una mayor

agregación plaquetaria, una disminución de los agentes fibrinolíticos y una menor actividad de los antifibrinolíticos. Además en esas horas iniciales de la mañana sucede un aumento en las cifras de presión arterial que se solapan con los eventos isquémicos cerebrales. Por otro lado en pacientes con fibrilación auricular valvular se han descritos *ictus* de origen cardioembólico con un pico de incidencia entre las 8 y las 16 horas.<sup>111, 112</sup> Los ACVA hemorrágicos parecen tener mayor relación con las cifras de presión arterial que con los factores de riesgo descritos anteriormente.<sup>43, 106, 110</sup> En los pacientes hipertensos la amplitud de la variabilidad circadiana es mayor, pero se presenta el mismo patrón circadiano en normotensos.<sup>110</sup> Además se ha descrito patrón circadiano en todos los tipos de ACVA independientemente de factores epidemiológicos como la edad, el género, dislipemia, diabetes, consumo de alcohol, consumo de tabaco, subtipo de Ictus, etc.<sup>43, 109, 113</sup>

En algún caso se han sugerido diferencias en el patrón circadiano de ictus isquémicos frente a hemorrágicos. Los episodios hemorrágicos seguirían un patrón bimodal más evidente que los isquémicos.<sup>114</sup>

Además de la existencia de una variabilidad circadiana de los eventos cerebrovasculares agudos se ha sugerido en algunos trabajos la existencia de un patrón estacional en las hemorragias intracraneales, en concreto, de las hemorragias subaracnoideas, durante los meses invernales.<sup>115</sup>

Estas características parecen apoyar la idea de una base fisiopatológica común entre los distintos fenómenos cardiovasculares, sobre todo, IAM e Ictus isquémico.

### *Miscelánea de enfermedades con variabilidad temporal relacionadas con la parada cardio-respiratoria*

El abanico de las enfermedades cardiovasculares no se circunscribe tan solo al infarto agudo de miocardio, al *ictus* y a la muerte súbita cardiaca. Otras enfermedades también han mostrado un patrón circadiano de aparición.

Así, en un estudio realizado en 2003, se ha mostrado una variación en los momentos de aparición diaria de muerte debida a episodios de insuficiencia cardiaca aguda, en pacientes hospitalizados tras presentar un IAM.<sup>116</sup> Un grupo americano, utilizando datos del estudio *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE)*, encontraron una distribución no uniforme de los episodios de muerte súbita debida a insuficiencia cardiaca. Este grupo postulaba que debido a la activación crónica de catecolaminas que presentan los enfermos con insuficiencia cardiaca la distribución de muerte asociada a esta patología sería uniforme. Sin embargo, los resultados del estudio<sup>117</sup> presentan una distribución con un pico de eventos vespertino entre las 16:00 y las 20:00 horas. Pero el grupo que presentaba este patrón era fundamentalmente el de mayores de 65 años y cardiopatía isquémica. Del grupo de pacientes en el que se observó arritmia desencadenante se documentó la presencia de taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) con pico entre las 16:00 y las 20:00 horas.

Distintas arritmias también han mostrado un patrón de aparición circadiano. Así en un trabajo de Manfredini *et al.*<sup>118</sup> se encuentra una distribución no uniforme, a lo largo del día, en la aparición en el servicio de urgencias de bloqueo auriculo-ventricular de tercer grado sintomático. Según este trabajo se presentarían con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana, aunque se piensa que la aparición de los síntomas en esta primera hora

de la mañana pueda deberse, en parte, al cambio postural que sigue tras el despertar que favoreciese los síncope.

También existen una serie de condicionantes que podrían explicar una variación circadiana en la aparición de arritmias ventriculares. Factores neurohormonales, electrolíticos o hemodinámicos, pueden desencadenar y mantener episodios de arritmias. Se han descrito variaciones circadianas, en sujetos sanos, de distintos componentes del electrocardiograma (ECG), como la duración de la onda P, el intervalo PR, la duración del QRS y el intervalo QT.<sup>119, 120</sup> Así, varios trabajos han comunicado una mayor incidencia de arritmias ventriculares malignas en las primeras horas matinales y un segundo pico vespertino.<sup>121-123</sup>

Los episodios de embolismo sistémico fueron hace tiempo evaluados por Yamamoto *et al.*<sup>112</sup>, comprobando la existencia de un patrón de distribución bimodal de los embolismos con un pico matinal y otro vespertino. Se trataban de pacientes que no recibían tratamiento antiagregante ni anticoagulante.

Otros estudios han analizado la frecuencia de ruptura de aneurismas de aorta, ya sea a nivel torácico o abdominal.<sup>124-126</sup> Estos trabajos revelan un incremento del riesgo de ruptura de un aneurisma en las primeras horas de la mañana (entre las 8:00 y las 10:00). Existiría un segundo pico de incidencia en torno a las 20:00 horas, según esos mismos trabajos. Los mismos factores referidos para otras enfermedades vasculares como el IAM o los accidentes cerebrovasculares agudos afectan a la ruptura de un aneurisma de aorta. La concurrencia de elevación plasmática de catecolaminas y la elevación de la presión arterial, principalmente, favorecen la creación de fuerzas de cizallamiento arterial que puedan dañar las arterias.

El aumento de la agregación plaquetaria, el descenso de la antitrombina III y el descenso de la actividad fibrinolítica que ocurre en las primeras horas de la mañana favorecen no sólo la formación de trombos arteriales sino que también ocurriría a nivel venoso. Esta hipótesis ha sido comprobada y varios estudios<sup>127, 128</sup> han revelado la existencia de un patrón circadiano en la distribución de episodios de embolismo pulmonar. Además, en las primeras horas de la mañana, la reanudación de la actividad muscular puede favorecer la liberación de un trombo-émbolo. Al igual que en el IAM, se ha referido una mayor frecuencia de episodios durante los meses de invierno.

El Síndrome de Brugada, un tipo de arritmia congénita relacionada con la muerte súbita cardíaca, ha sido estudiado con los registros Holter y electrogramas de los DAI. La mayoría de los estudios apuntan a un pico de incidencia entre la media noche y el comienzo de la actividad matinal.<sup>121, 129</sup> Algún estudio<sup>130</sup> sugiere además un predominio estacional de arritmias ventriculares durante los meses de invierno y comienzo de la primavera, aunque otro estudio no encuentra esta variabilidad.<sup>131</sup>

El síndrome de muerte súbita del lactante (MSL) es una entidad clínica compleja, caracterizada por el fallecimiento de niños de menos de un año de edad, de causa inexplicada, que ha mostrado una mayor incidencia de aparición nocturna y al inicio de la mañana. Nuevos estudios<sup>132, 133</sup> sugieren que la posición nocturna en prono se asociaría con mayor incidencia diurna-vespertina, mientras que aquellos eventos relacionados con madres fumadoras y procesos infecciosos ocurrirían durante la noche.

## 2.2. Epidemiología de la parada cardio-respiratoria

### 2.2.1. Definición y conceptos generales de la parada cardio-respiratoria

La Parada Cardio-respiratoria (PCR) se define como una situación clínica que cursa con interrupción brusca, inesperada y potencialmente reversible, de la actividad mecánica del corazón y de la respiración espontánea.<sup>134</sup>

La PCR debe diferenciarse de la “muerte natural” que acontece de forma “esperada” como evolución natural de una enfermedad. La PCR conlleva inevitablemente a la muerte si no se instauran de manera precoz medidas para revertir ese estado.

La resucitación cardiopulmonar (RCP) se compone de un conjunto de maniobras estandarizadas y de aplicación secuencial, encaminadas a revertir la situación de PCR. Se pretende sustituir temporalmente, mediante la aplicación de estas técnicas, la respiración y circulación espontáneas en un intento de recuperación de las mismas. Clásicamente se ha dividido en RCP básica o avanzada según el nivel de cuidados que es posible prestar. Así la RCP básica se compone de un conjunto de habilidades básicas como identificar correctamente a las víctimas con una posible PCR, alertar a los servicios de emergencia y aplicar una sustitución, sin ningún material o con simples dispositivos, de la circulación y respiración espontáneas. La RCP avanzada agrupa un grupo de conocimientos y técnicas para proporcionar un tratamiento definitivo a la situación de PCR, optimizando la sustitución de las funciones respiratoria y circulatoria.

Un concepto más amplio y reciente es el de soporte vital. Así, el soporte vital básico (SVB) comprendería no sólo las actuaciones en la situación de PCR, sino también aspectos de prevención e intervención antes de que ésta ocurra. Esto incluiría aspectos de prevención y tratamiento organizados de la enfermedad cardiovascular aguda, especialmente el IAM. Soporte vital avanzado (SVA) incluye no sólo la atención a la PCR de manera optimizada, sino

aquellos cuidados iniciales en todas aquellas situaciones de emergencia que puedan desembocar en una PCR.

Las sociedades científicas internacionales, ante los pobres resultados logrados en el tratamiento del PCR, como veremos más adelante, han buscado estrategias que puedan mejorar los resultados. Una de estas estrategias ha sido desarrollar el concepto de cadena de supervivencia. La cadena de supervivencia<sup>135</sup> es un concepto que refleja gráficamente un grupo de procesos, secuenciales e interrelacionados entre sí, para conseguir mejorar la supervivencia de la PCR. Los elementos o eslabones que conformarían la cadena, varían según la Sociedad Científica que establece las recomendaciones<sup>136</sup>, pero incluyen el reconocimiento y alerta del sistema de emergencias, inicio de maniobras de RCP básica, desfibrilación precoz, soporte vital avanzado y cuidados post-resucitación.<sup>137</sup>

La desfibrilación precoz ha sido descrita, dentro de la cadena de la supervivencia, como la clave para lograr unos mejores resultados. Esto es debido a la eficacia de la desfibrilación en el tratamiento de las arritmias susceptibles a recibir este tratamiento: La fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso. La desfibrilación consiste en el paso de una corriente eléctrica con suficiente magnitud para despolarizar una cantidad de masa crítica de miocardio suficiente para restaurar una actividad eléctrica organizada. Los dispositivos y aparatos desfibriladores han seguido una rápida evolución tecnológica que ha permitido el desarrollo de los desfibriladores externos semiautomáticos (DEA) capaces de reconocer con gran precisión y seguridad la presencia de un ritmo desfibrilable. Así mismo, la realización de maniobras de RCP básica por testigos evita que decaigan rápidamente las posibilidades de desfibrilación exitosa.<sup>138</sup>

Otra de las estrategias internacionales para mejorar los resultados en la PCR ha sido el denominado “estilo Utstein”. Uno de los principales factores que han dificultado el

conocimiento de la eficacia y efectividad de las técnicas aplicadas en el manejo de la PCR e incluso la tasa de supervivencia, ha sido la falta de una metodología unificada para la comunicación de resultados. En los años 90 se publicó en revistas de gran prestigio el “estilo Utstein” (nombre de la abadía Noruega donde tuvo lugar la primera reunión de expertos) para la comunicación de resultados en relación a la PCR. Este grupo de trabajo ha sugerido definiciones y unificación de recogida de datos para la PCEH<sup>139, 140</sup>, parada cardiaca hospitalaria<sup>141</sup> y pediátrica,<sup>142, 143</sup> así como recomendaciones para la investigación.

### 2.2.2. Breve reseña histórica de la resucitación cardiopulmonar

La resucitación es una ciencia relativamente moderna, aunque el deseo de poder revertir el proceso propio de la muerte es consustancial a la humanidad. La mitología griega recoge cómo Asclepios fue fulminado por un rayo de Zeus por resucitar a los humanos muertos<sup>144</sup>. No es hasta el siglo XVIII que el anatomista Andreas Vesalio<sup>145</sup> describió la posibilidad de revivir animales mediante la ventilación artificial a través de una traqueotomía. Este conocimiento, sin embargo, no encontró aplicación en humanos. En 1771 Tossach describió la utilización de la respiración “boca a boca”. Años más tarde, con el inicio de la utilización de anestésicos inhalados como el cloroformo se describieron numerosas muertes. En 1870 el fisiólogo y profesor Schiff estudió las muertes inducidas por cloroformo en perros, llegando a la conclusión de que la parada cardiaca era el mecanismo más frecuente y que precisaba de masaje cardiaco interno, mediante la aplicación de movimientos rítmicos con la mano que envuelve el corazón, para obtener una resucitación efectiva.<sup>145</sup> Esta técnica no fue aplicada en humanos hasta 1901 por Kristian Igelsrud en una parada cardiaca tras una inducción anestésica.<sup>145</sup> Casi al mismo tiempo, en 1899, Prevost y Batelli aplicaron choques eléctricos en perros desencadenando y revirtiendo corazones en fibrilación. La primera desfibrilación exitosa en un paciente la realizó Claude Beck en 1947. Se trataba de un joven de 14 años al que se realizó desfibrilación y masaje cardiaco interno durante una cirugía esternal. En 1955 Zoll describe la primera desfibrilación externa exitosa. Peter Safar en 1958 demuestra la importancia de la obstrucción de la vía aérea en los pacientes inconscientes y cómo evitarlo mediante la extensión de la cabeza y la tracción de la mandíbula. En 1960 Kowenhoven redescubre el masaje cardiaco externo como medio eficaz. Bernard Lown en 1962 describió el desfibrilador de corriente continua, que demostró ser superior al de corriente alterna. En 1979 se desarrolla el primer desfibrilador externo

automático. Y en 1981, Mirowski describe la utilización del primer desfibrilador automático implantable (DAI), útil en pacientes con elevado riesgo de muerte súbita debida a arritmias ventriculares. Desde entonces las sociedades científicas internacionales han depurado el conocimiento en este campo, describiendo las actuaciones que gozan de mayor evidencia, en un intento de mejorar la supervivencia sin secuelas de las víctimas que sufren una PCR. Se ha tratado de un riguroso proceso que ha ido constantemente revisando la evidencia existente mediante la distribución de varias tareas: conocimiento de datos epidemiológicos, estudios experimentales, programas de acceso a la desfibrilación, programas de intervención educativa, estudios de simulación, estudios de experimentación animal, etc. Así, el tratamiento de la PCR constituye actualmente un ejemplo de metodología de estudio y trabajo riguroso aplicable a otros ámbitos de la medicina.

### 2.2.3. Incidencia y supervivencia de la parada cardio-respiratoria

La parada cardíaca extrahospitalaria es un síndrome complejo. Existen grandes diferencias en los trabajos publicados en términos de supervivencia y características encontradas. En concordancia con esta afirmación, en una revisión sistemática reciente de los estudios de supervivencia de la PCEH<sup>146</sup> encuentran múltiples dificultades para la comparación de datos. Así, el primer problema que se encuentra cuando se intentan comparar estudios reside en la definición práctica que se aplica de PCR. Ya que ésta es definida como: todos los pacientes que fallecen fuera del hospital, aquellos que fallecen de manera súbita, aquellos que han recibido aviso del sistema de emergencias médicas (SEM), aquellos que han recibido atención por el SEM, aquellos en los que se han realizado intentos de resucitación, aquellos de aparición súbita y presumiblemente cardiológica, aquellas PCR presenciadas o aquellos que han presentado como ritmo de PCR una fibrilación ventricular. Estas diferencias en la definición “operativa” de la PCR puede ser una de las causas de la enorme variabilidad encontrada en los diversos estudios.

Del mismo modo existen dificultades para definir la prevalencia e incidencia de PCR en un determinado territorio. Esto es debido a que, a menudo, se acota la población en riesgo: toda la población de una región o territorio, sólo adultos o adultos y niños.

De acuerdo a la revisión sistemática de Berdowski *et al*<sup>146</sup> la incidencia de la PCEH a nivel mundial, incluyendo adultos y niños y tomando como referencia el número de víctimas atendidas por un servicio de emergencias sanitario se situaría en 83.7 por 100.000 habitantes y año. Si tenemos en cuenta sólo a los adultos se eleva hasta 62.3 por 100.000 habitantes y año. Sin embargo, la incidencia de pacientes tratados por el SEM, es decir, aquella en que existieron intentos de resucitación, disminuye hasta el 34.7 por 100.000 habitantes y año.

Dado que la causa principal del PCEH son procesos cardiológicos, muchos estudios se han centrado en definir aquellas PCEH de presumible origen cardiológico. Atendiendo a las recomendaciones de la plantilla Utstein<sup>139, 147</sup> se considera presumiblemente cardiológico si existe “ausencia de evidencia de causa no cardíaca”. Sin embargo, en algunos estudios han utilizado otras definiciones operacionales como: paradas cardíacas no traumáticas normotérmicas<sup>148</sup>, pacientes con pérdida de conciencia, no previstos, en ausencia de trauma o de otra índole<sup>149</sup>. Por tanto, definir con exactitud la población de estudio resulta importante a la hora de comparar datos. Así, la incidencia de PCEH en los estudios que consideran de causa presumiblemente cardiológica estaría alrededor de 40.8 por 100.000 habitantes y año.

Estos datos de incidencia global experimentan variaciones intercontinentales importantes. Como hemos expuesto con anterioridad, algunas de estas diferencias son debidas a las distintas definiciones de PCR tomadas en los trabajos. Otras, en cambio, son debidas a las diferencias en la organización en la atención y recursos destinados a esta entidad. Por otro lado, existen diferencias intercontinentales en la proporción de determinados hábitos de vida y factores de riesgo como el consumo de tabaco, la obesidad u otros. La incidencia de avisos a los SEM por sospecha de PCEH es más baja en Asia (52.5), que en Europa (86.4), Norte-América (98.1) y Australia (112.9). Datos que contrastan con el porcentaje de PCEH tratadas, en los que se intentaron maniobras de resucitación por el SEM, que es mayor en Asia (96%) que en Australia (46%), Europa (60%), y Norte-América (58%). El porcentaje de ritmos desfibrilables (DF) y la supervivencia son inferiores en Asia que en el resto de continentes. Los reportes de la situación de la PCEH en Sudamérica o en África, en general, no reúnen criterios adecuados para ser comparados con los de otras zonas.<sup>146</sup>

En el ámbito americano se ha creado recientemente el registro CARES<sup>150, 151</sup> (*Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival*), que recoge numerosas variables para monitorizar la eficacia en el manejo de la PCEH de presumible causa cardiaca. Se trata de un registro que sigue el estilo "Utstein" recogiendo datos relevantes de PCR por parte de los servicios de emergencias americanos. Está ideada más como una herramienta de mejora de la calidad y de la atención a la PCEH que como herramienta de estudio epidemiológico. No obstante, la rápida recolección de datos en el registro permite una buena muestra para estudios epidemiológicos fiables. Resultados preliminares del registro han sido publicados<sup>151</sup> y muestran una supervivencia al ingreso hospitalario del 26% y al alta hospitalaria del 9.6%. El registro, además de recoger varias variables epidemiológicas de interés, destaca la importancia de las maniobras de RCP por testigos en la mejora de la supervivencia.

Existe otra iniciativa, el Proyecto ROC (*Resuscitation Outcomes Consortium*), desarrollado en Norteamérica (EEUU y Canadá), que pretende crear una infraestructura de instituciones en distintas zonas de los Estados participantes para coordinar proyectos de investigación unificada en resucitación (traumatológica y de origen cardiaco). Entre sus proyectos está la elaboración de un registro extensivo en el que se incluyan todas las PCR de cualquier origen en las zonas de las instituciones que conforman el consorcio. El Consorcio ha publicado<sup>152</sup> recientemente algunos de sus datos epidemiológicos en materia de resucitación que han sido recogidos también por la estadística de enfermedad cardiovascular publicada por la AHA.<sup>153</sup> La incidencia reportada por este registro es de 124 casos por 100.000 habitantes evaluados por los SEM y de 67.2 casos por 100.000 habitantes tratados por los SEM. Un 23% de los casos presentaban un ritmo inicial desfibrilable. Alcanzaban la recuperación de la circulación espontánea (RCE) el 42% de las víctimas y la

supervivencia global referida al alta hospitalaria es del 6.1%, que no ha variado durante la última década.

En el ámbito europeo no existe un registro uniforme de los casos de PCEH. Esto puede ser debido en parte a las diferentes legislaciones sanitarias y a la diferente organización de los servicios de emergencias médicas en el ámbito europeo. En 2008, el Consejo Europeo de Resucitación (ERC), sociedad científica interdisciplinaria dedicada a la resucitación, propuso la realización de un registro europeo uniforme conocido como EuReCa (*European Registry of Cardiac Arrest*)<sup>154</sup>. Aunque según la definición del Consejo de Europa, este territorio engloba a 47 Estados con 823 millones de habitantes, por el momento sólo unos pocos países o regiones han aportado datos al registro. Resultados preliminares de este registro sugieren una influencia importante en la organización del servicio de emergencias y todo el sistema de atención a la PCEH, que difiere entre los distintos países y regiones. Esta variación ha sido mostrada por numerosos trabajos<sup>155</sup> y va más allá del modelo de profesionales elegidos para la atención extrahospitalaria urgente, ya sean paramédicos, enfermeros entrenados o equipo médico. Los resultados preliminares de este registro se han publicado recientemente e incluyen a Andalucía entre las regiones europeas que han participado en el registro<sup>154</sup>. Según ese trabajo la incidencia reportada de PCEH en que se realizaron maniobras de resucitación varió entre un 17.1 y un 53 por 100.000 habitantes/año, correspondiendo el valor inferior a Andalucía. El porcentaje de casos presumiblemente cardiológicos oscila entre el 57% y el 89%. La incidencia de víctimas que llegan con vida al hospital varía entre 4.6 y 17.5 por 100.000 habitantes/año en Andalucía y Bélgica respectivamente. Las que son dadas de alta hospitalaria con vida se encuentran entre 2.6 y 9.9%.

Suecia cuenta con un registro nacional de PCEH desde 1990. Gracias a este registro disponemos información relevante sobre la PCEH en un país del entorno europeo y la evolución, en términos de supervivencia, durante los últimos años. Según este registro en los últimos años se mantiene la incidencia de PCEH, disminuye la proporción de ritmos desfibrilables (25%), aumenta la RCE y el ingreso hospitalario (20%) y aumenta la supervivencia global (5%).<sup>156, 157</sup>

Alemania es otro de los países de nuestro entorno que cuenta con largas series de PCEH. Desde 2007 Alemania cuenta con un registro uniforme nacional de las PCEH atendidos por los SEM de este país, lo que permite obtener datos fiables de incidencia. En un estudio<sup>158</sup> se reporta una incidencia que varía en las distintas zonas del país, con diferentes SEM, entre 36 y 65 PCEH por 100.000 habitantes/año y un porcentaje de admisión hospitalaria tras la RCE de entre 42,8% a 43,2% . Estos datos de incidencia son superiores a los de otras zonas europeas como España. Los datos del registro alemán han permitido elaborar un modelo predictivo de RCE de la PCEH, el RACA score.<sup>159</sup> Éste tiene en cuenta la edad, sexo, ritmo inicial, maniobras de RCP por testigos, lugar de la PCR e intervalo de asistencia de los SEM para la estimación de RCE del modelo.

La supervivencia del PCEH , según la revisión sistemática de Berdowski *et al*<sup>146</sup>, se situaría en el 7.1 %. De la misma fuente obtenemos un porcentaje de ritmos DF del 28% y una supervivencia global en dichos ritmos del 17.3%.

En términos globales, en la literatura parece existir una tendencia hacia una mayor supervivencia, durante la última década, al alta hospitalaria y en el seguimiento a largo plazo.<sup>160-162</sup> Esto sucede a pesar de haber constatado una disminución de los ritmos desfibrilables en la última década. La disminución de los ritmos desfibrilables en los últimos veinte años conlleva que actualmente el ritmo más frecuentemente documentado en la

PCEH es no desfibrilable.<sup>163, 164</sup> La mayor supervivencia se ha referido en el registro sueco y reconocen que en esta tendencia influye, de manera importante, la actuación de los primeros intervinientes. Aunque en términos globales la proporción de ritmos desfibrilables es menor, la supervivencia tras el alta hospitalaria en pacientes con ritmo desfibrilable ha aumentado. También se ha verificado una proporción significativamente de supervivencia con situación neurológica sin secuelas o con mínima afectación.<sup>161</sup> Los autores indican que este resultado podría ser potencialmente debido a una mejoría en los cuidados post-resucitación y podría influir un intervalo de tiempo menor desde el colapso hasta el primer choque eléctrico.

### *Incidencia y supervivencia de la parada cardiorrespiratoria en España*

Aunque el conocimiento de la incidencia y los resultados de las PCEH se ha señalado como un indicador de calidad de los sistemas sanitarios, lamentablemente no disponemos en España de datos oficiales sobre la incidencia del PCEH. Un estudio<sup>165</sup> publicado en 2001, que analizó diversas series publicadas en nuestro entorno y un total de 6.684 casos, mostró una incidencia de 0.24 casos por 1.000 habitantes y año, lo que supondría unos 10.800 casos al año, aunque otros datos publicados han referido una incidencia de hasta 24.000 casos al año.<sup>166</sup> Los datos de esta revisión indicarían una incidencia en España similar a la descrita en la literatura internacional, aunque con menos realización de maniobras de resucitación por testigos y menor supervivencia al alta hospitalaria.

No se dispone de un registro a nivel estatal de las PCEH, sin embargo, se han publicado datos extraídos de los SEM de algunas Comunidades Autónomas. Navalpotro *et al.*<sup>167</sup> describen los resultados del SEM de la Comunidad de Madrid, además de estudiar las variaciones temporales de la PCEH. En su estudio refieren una mediana de edad de los pacientes de 65 años, una causa no traumática en el 94.3% de los casos, una presencia de ritmos DF del 36% y una RCE y supervivencia al ingreso hospitalario de un 25.4%. Ceniceros y Socías<sup>168</sup> describen las PCEH del Sistema de Salud Balear: incidencia de 22 casos por 100.000 habitantes y año, ritmo inicial no DF 79.4%, mediana de respuesta de 14 minutos, supervivencia al ingreso hospitalario de 31.4% y al alta hospitalaria del 11.4%. Ya hemos referido en el apartado anterior los resultados de la región de Andalucía en el registro EuReCa. En otro estudio<sup>169</sup> realizado en la provincia de Guipúzcoa refiere la RCE en el 10% de las PCEH en su entorno, una supervivencia al alta hospitalaria del 2.7% y estima una incidencia de 44.6 casos por 100000 habitantes/año. Carpintero *et al.*<sup>170</sup> describen los resultados de atención a la PCEH en la Comunidad Autónoma de La Rioja. Estiman una

incidencia en su región de 46 casos por 100000 habitantes año. La RCE se consigue en el 40% de las víctimas y la supervivencia al alta hospitalaria en el 20%.

Respecto a la supervivencia al alta hospitalaria en España, variaría de unos estudios<sup>165, 169</sup> a otros<sup>166</sup> entre el 2.1 y el 33% de los casos, con una media del 10.1%.

También son escasos los datos epidemiológicos de las PCEH pediátricas en España. Iglesias *et al.*<sup>171</sup> describen las características de las PCEH pediátricas (entre 0 y 16 años) en la Comunidad Autónoma de Galicia. Tienen una incidencia de 3.4 PCR por 100000 niños y año; la causa de PCEH fue principalmente respiratoria (25.8%), cardíaca (16.1%) y traumática (16.1%); presentaron un ritmo inicial no DF el 83.6%; la supervivencia al ingreso hospitalario se situó en 32.2%. y al alta hospitalaria del 19.4%. Otros estudios<sup>172-174</sup> indican una supervivencia inicial al ingreso hospitalario de entre el 47% y 60%. La supervivencia al alta hospitalaria estaría entre el 26.4% y el 33%. En otro apartado nos centraremos en revisar las características de la PCEH pediátrica.

En resumen, son pocos los datos conocidos sobre la situación real de la PCEH en España. La existencia de un sistema de salud descentralizado hace que tengamos un conocimiento parcial de datos extraídos de los SEM de algunas Comunidades Autónomas. Sería conveniente como apuntan Nichol *et al.*<sup>175</sup> la inclusión de la PCEH como enfermedad de declaración obligatoria y la elaboración de un registro nacional.

#### 2.2.4. Etiología de la parada cardiaca extrahospitalaria

El conocimiento de la etiología de la PCEH deriva de múltiples estudios y registros que han incorporado entre las variables a analizar dicho campo.<sup>176-184</sup> De muchos de estos trabajos y registros puede extraerse que la causa “presumiblemente cardiológica” es, con diferencia, la más frecuente. Pell *et al*<sup>185</sup> documentaron de manera exhaustiva la causa de la PCR en un total de 17451 casos en el área de Escocia durante siete años. Aproximadamente el 82% de las PCEH eran debidas a una causa presumiblemente cardiológica. Un 8.6% serían debidas a causas médicas internas como respiratorias (4.3%), cerebrovasculares (2.2%), embolismo pulmonar (0.2%), hemorragias internas (0.3%), neoplasias (0.9%), etc. Y otro 9% debidas a causas externas, en su mayoría traumatismos múltiples (3.1%), asfixia (2.2%), sobredosis de drogas (1.9%) u otros agentes externos. La ventaja de este estudio es que incluye todos los tipos de PCR ocurridos en la comunidad y dado que es un amplio registro, permite aproximar de manera fehaciente la etiología global de la PCEH. Es importante recordar que según las recomendaciones para el registro de las PCR, estilo Utstein<sup>139</sup>, se aboga por clasificar como cardiológicas aquellas PCR de origen no aclarado. Esto supone que haya también una variación importante en la descripción como “causa no cardiológica” en los diversos estudios de entre el 10 y el 40% aproximadamente.<sup>180, 186, 187</sup> Además, algunos estudios centrados en la PCEH de origen no cardiológico han descrito algunas características epidemiológicas que difieren de la etiología cardiaca. Así, en general, parece tratarse de pacientes más jóvenes, más frecuentemente mujeres, con menor frecuencia de ritmo inicial desfibrilable y globalmente con menor supervivencia.<sup>180, 185</sup> Esto podría tener implicaciones prácticas ya que las guías de actuación frente a la PCR se basan en que el origen de la parada es fundamentalmente debido a enfermedades cardiacas. Así, se definen variaciones del algoritmo general de RCP para algunos subgrupos de enfermos no cardiológicos. Se han

propuesto algunos algoritmos para identificar un posible origen no cardiológico y aplicar ventilaciones de rescate previas al inicio de compresiones torácicas.<sup>188</sup> Estas propuestas no se han generalizado y seguirán siendo motivo de debate y revisión.

Es importante tener en cuenta que muchos estudios parten de la premisa de un origen cardiológico de la PCR y excluyen todos los casos en que existe una causa médica o externa conocida.

Un estudio reciente<sup>176</sup> ha encontrado una concordancia moderada (84%) entre aquellos casos catalogados inicialmente, en el ámbito pre-hospitalario, como cardiológicos y los confirmados tras la realización de diversas pruebas diagnósticas como cateterismo cardiaco, TC cerebral, angio-TC o autopsia.

Del mismo modo, en el estudio japonés de Inamasu *et al.*<sup>189</sup> se realizó un TC cerebral a todas las PCEH una vez estabilizadas, salvo en aquellas que presentaban una causa externa conocida. De manera sorprendente se encontró un número inesperadamente alto de hemorragia subaracnoidea (16%), especialmente en mujeres que habían presentado cefalea previa al colapso. Este reporte apunta hacia una mayor prevalencia de causas no cardiacas de la inicialmente sospechada, aunque queda por confirmar este supuesto en el área geográfica europea. Además, en la última década, coincidiendo con el descenso de ritmos DF en la PCEH, también se ha observado un incremento en la proporción de PCR de origen distinto del cardiológico.<sup>190</sup>

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, parece relevante confirmar, mediante autopsia clínica, la causa en aquellas víctimas que no sobreviven a un episodio de PCEH y así establecer la incidencia real de las diversas modalidades de PCR. En esta línea de investigación han indagado trabajos diversos.<sup>178, 190-196</sup> En un estudio de muertes súbitas extrahospitalarias, Tavora *et al.*<sup>193</sup> demostraron que el porcentaje de exactitud de la causa de

muerte mencionada en los certificados de defunción en las muertes súbitas es de sólo un 50%, y con frecuencia se usa la enfermedad coronaria como diagnóstico establecido por defecto, sin una historia previa.

Pero este punto no ha sido confirmado por otros estudios basados en autopsias. Por ejemplo, Morentin y Audicana<sup>87</sup> describen en las autopsias de MCS extrahospitalaria en el área de Vizcaya una proporción de causas cardiológicas del 80%. Un 65% eran debidas a enfermedad coronaria y un 15% asociado a otras cardiopatías. Casi un 9% fue debida a enfermedades cerebrovasculares y un 4.6% debido a muerte cardíaca súbita arrítmica (MSA) o también conocida como muerte cardíaca súbita inexplicada.

Sin embargo, a pesar de la incertidumbre respecto a la etiología de los pacientes que fallecen de una PCEH, cuando se analizan datos globales la etiología cardiológica, preferentemente la enfermedad coronaria, supone la mayoría de los eventos. Un ejemplo es el trabajo clásico de Kurkciyan *et al.*<sup>197</sup> que confirma una sensibilidad del 96% y una especificidad del 77% cuando se considera la causa cardiológica. Más recientemente Byrne *et al.*<sup>178</sup> recogieron los datos de pacientes que habían sufrido muerte súbita cardíaca (MSC) y los datos de las autopsias realizadas en una región de Irlanda. Este estudio tiene la ventaja de unir el diagnóstico etiológico de pacientes supervivientes y el diagnóstico histológico aportado por la autopsia. Así, la enfermedad coronaria sería la responsable del 76% de los eventos. Las cardiopatías hipertrófica, dilatada y la disfunción de ventrículo derecho serían responsables de un 7.5% de casos. Disección aórtica se encontró en el 3.3%, un corazón estructuralmente normal en un 3.3% y una miscelánea de causas en el 4.2%. Esta investigación apuntaba también una variación en estas proporciones en función del grupo de edad considerado. Además, en el corazón estructuralmente normal puede subyacer un problema cardiológico como causa. Las canalopatías son un grupo de enfermedades

genéticas que predisponen a arritmias malignas con un corazón macroscópicamente normal. Entre estas canalopatías se encuentran: Síndrome de QT largo congénito, Taquicardia Polimórfica Ventricular Catecolaminérgica y el Síndrome de Brugada. Hoy se conocen múltiples mutaciones causantes de estas enfermedades y se disponen de baterías de diagnóstico molecular capaces de identificar un número considerable de ellas. Se disponen de pruebas capaces de identificar mutaciones en los genes SCN5A (responsable del síndrome de Brugada), KCNE1, KCNE2, KCNQ1, KCNH2, CAV3, SCN5A (responsables de buena parte de los síndromes de QT Largo congénito -SQTl-) o variantes de RYR2 (asociados a la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica). El problema de estas baterías diagnósticas radica en su coste excesivamente elevado para generalizar su uso en los casos de MCS inexplicada. Sólo son capaces de detectar las mutaciones más frecuentemente asociadas a estas enfermedades. No obstante varias series<sup>198-202</sup> de autopsias que emplean diversas baterías de estudio genético-molecular encuentran mutaciones capaces de clarificar hasta un 30% de las MSC inexplicadas y permitirían hacer un despistaje genético y prevención en familiares.

En términos globales puede afirmarse que la principal causa de PCEH, según las diversas aproximaciones, sigue siendo la causa cardiológica, especialmente la debida a enfermedad coronaria, y la no cardiológica continúa siendo una miscelánea variada de causas que podría haber experimentado un crecimiento en los últimos años.

## 2.2.5. Epidemiología de los factores asociados a una mayor supervivencia

### *Edad*

La aparición de una PCR puede ocurrir a cualquier edad, sin embargo, parece existir una mayor proporción entre los adultos en edades medias de la vida y la vejez, sin que exista consenso en el valor límite para separar ambos grupos. No existen límites estandarizados que demarquen el estado adulto o anciano y así se han utilizado diversos límites en los distintos trabajos. La edad es un factor de riesgo importante para la mortalidad y los resultados desfavorables después de una parada cardíaca reanimada con éxito<sup>203</sup>. Además, otros factores de riesgo pueden interactuar con esta relación, e incluso el influjo de la edad en la supervivencia pueda ser debida a factores de confusión, como por ejemplo el sexo.<sup>204</sup> Por otro lado, la influencia de la edad en la PCEH ha sido fundamentalmente estudiada, con resultados contradictorios, en la PCR de origen presumiblemente cardiológica y menos en otras categorías etiológicas.

La mayoría de los trabajos<sup>203, 205-208</sup> que se han ocupado de este factor no modificable apuntan a una mayor mortalidad que se incrementa con la edad, sin embargo, otro trabajo<sup>209</sup> apunta en la dirección contraria. Se encuentra un peor pronóstico no sólo en términos de supervivencia, sino también de pronóstico funcional.<sup>203, 205</sup> Sin embargo, no todos los autores concluyen que la realización de maniobras en víctimas de edad avanzada sea fútil y es posible que deban tenerse en cuenta otros condicionantes para limitar las actuaciones de SVA en estos pacientes.<sup>207, 210</sup> Además, se desconoce el resultado neurológico en los pacientes de edad avanzada tras sistematizar la hipotermia terapéutica como tratamiento del síndrome post-resucitación.

Además, se han observado factores relacionados con el manejo de víctimas de edad avanzada que presentan una PCEH. Se ha descrito una mayor presencia de ritmos no

desfibrilables, mayor porcentaje de mujeres y menor porcentaje de maniobras por testigos.<sup>208</sup>

Globalmente, la población de pacientes que sufren una PCEH presenta una media de edad mayor en la última década.<sup>211</sup>

Quizás la edad tenga más importancia como indicador de morbilidad que como valor en sí mismo. Se ha visto un incremento de la comorbilidad de las víctimas de una PCEH en los últimos años, que pueden tener más relevancia que la edad misma en la supervivencia. Así la presencia de co-morbilidades es cada vez más frecuente: Diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal, ictus previo o neoplasias son circunstancias cada vez más asociadas al hecho de padecer una PCEH. Pero la adición de enfermedades al estado crónico de salud no hace sino ensombrecer el pronóstico de alcanzar la recuperación de la circulación espontánea y el alta hospitalaria sin secuelas, incluso en presencia de un ritmo inicial favorable (desfibrilable).<sup>212, 213</sup>

Nos ocuparemos en un apartado específico de las PCEH que suceden en edades pediátricas.

## Sexo

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de muerte del hombre y de la mujer en los países desarrollados. También en el estudio de Framingham<sup>214</sup> se describieron las diferencias relacionadas con el sexo, respecto a la taquicardia ventricular y a la muerte súbita. Después de un período de seguimiento de 26 años, la incidencia de muerte súbita aumentó con la edad en toda la población, con un predominio en los varones en todos los grupos de edad y una diferencia de aproximadamente 3:1 respecto a las mujeres. Sin embargo, en la edad postmenopáusica, se incrementa la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el sexo femenino, incluida la enfermedad coronaria aguda y la muerte súbita de origen cardíaco.<sup>215</sup>

Las mujeres tienen una frecuencia cardíaca basal más elevada y una menor incidencia de muerte súbita.<sup>214, 216, 217</sup> Además, en las supervivientes de una muerte súbita es relativamente frecuente encontrar corazones estructuralmente normales y ausencia de enfermedad coronaria<sup>216</sup>. La prolongación del intervalo QT y las *torsades de pointes* son más frecuentes en las mujeres<sup>218</sup>.

En varios estudios el sexo masculino se ha relacionado con menor probabilidad de supervivencia y peor resultado neurológico en las víctimas de una PCEH.<sup>209, 219</sup> No obstante existe una tendencia no significativa a una peor supervivencia y resultado neurológico en las mujeres de muy avanzada edad (mayores de 75 años).<sup>203</sup> Otros trabajos han referido una menor presencia de ritmos DF en el sexo femenino y tras ajustar varios factores de confusión encuentran una supervivencia similar entre ambos sexos.<sup>220</sup>

En conclusión, la mayoría de los estudios apuntan a una menor proporción de PCEH en las mujeres, con una mayor supervivencia y mejor resultado neurológico que los varones. Esta diferencia tiende a desaparecer ante una mayor edad de las víctimas.

### *Parada cardio-respiratoria presenciada y maniobras de RCP básica por un testigo*

Un porcentaje importante de las PCEH son consecuencia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso en el seno de un síndrome coronario agudo. Sin embargo, este ritmo inicial degenera rápidamente en asistolia si no se resuelve mediante choque eléctrico.<sup>221</sup> Es en este periodo en el que la realización de maniobras de soporte vital básico puede preservar la viabilidad miocárdica. Estudios animales<sup>222-224</sup> confirman que la realización de maniobras de SVB, especialmente masaje cardiaco, puede conseguir mantener un flujo coronario y miocárdico que evita la degeneración hacia la asistolia. Un estudio en humanos<sup>225</sup> encuentra correlación entre el grado de presión de perfusión coronaria y la recuperación de circulación espontánea. Esto se comprueba en otro estudio<sup>226</sup> que demuestra que la realización de maniobras de SVB enlentece esa degeneración hacia la asistolia de una FV. Además la amplitud de la onda de fibrilación ventricular también decrece más lentamente en víctimas que reciben maniobras de SVB.

Se estima que el 53% de las PCEH suceden en presencia de un testigo, un 10% sucederían en presencia de los servicios de emergencias y el resto sucederían en ausencia de unos y otros. El hecho de que hasta un 53% de las PCEH sean presenciadas permite, al menos, contar con una persona que alerte precozmente del suceso a los equipos de emergencias. Sin embargo, del mismo meta-análisis<sup>227</sup> se extrae que el inicio de maniobras de SVB por testigos se llevó a cabo en torno al 32% de las PCEH. Se calcula que el número de víctimas que se han de tratar con maniobras de SVB para salvar una vida corresponde con 36.

Una de las medidas para aumentar la supervivencia de la PCEH es incrementar los esfuerzos en este eslabón que ha demostrado aumento de la supervivencia. Se han ideado

varios métodos para incrementar la actuación de estos primeros intervinientes de las PCEH. Algunos de ellos se han llevado a cabo mostrando una mejoría de la supervivencia.

Una de las estrategias propuestas consiste en guiar a los testigos de la PCR en la realización de maniobras de SVB. Esta estrategia<sup>228</sup> ha demostrado que es capaz de incrementar el inicio de maniobras hasta en un 70% de los casos, incrementando en un 20% la realización de maniobras. Este programa de guía telefónica de las maniobras de SVB no está exento de dificultades y barreras. Así, simulaciones realizadas con maniqués demuestran que la frecuencia y profundidad de las compresiones torácicas son inadecuadas en un alto porcentaje de los intervinientes,<sup>229</sup> aunque en modificaciones del protocolo telefónico, simplificando el proceso, mediante compresiones torácicas ininterrumpidas, puede mejorarse la técnica y minimizar las pausas.<sup>230</sup> En todo caso, maniobras de SVB con compresiones torácicas, aunque no es el estándar en personal entrenado, es mejor que no aplicar medidas de SVB. Así lo atestiguan el estudio SOS-KANTO<sup>231</sup> y otro<sup>232</sup>.

Otra de las estrategias se centra en el entrenamiento de primeros intervinientes, ya sea mediante un plan de educación para la población general, como por ejemplo, en el caso sueco.<sup>233</sup> También pueden ir orientados a grupos de población en riesgo, como pacientes o familiares de pacientes.<sup>234</sup> Pero resulta difícil cuantificar el beneficio de estos programas dirigidos a la población en términos de mejora de la supervivencia. Por otro lado, se ha comprobado la necesidad de reciclaje pasados tan sólo seis meses tras haber asistido a un curso. Otras medidas, como el entrenamiento particular mediante maniquí y curso multimedia puede resultar de utilidad.<sup>235, 236</sup>

### *Ritmo inicial de la parada cardio-respiratoria y desfibrilación eléctrica*

La desfibrilación eléctrica de aquellos ritmos susceptibles de ser resueltos mediante este procedimiento, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular sin pulso (TVSP), constituye un eslabón fundamental en la mejora de la supervivencia.

Aunque la desfibrilación eléctrica ha sido utilizada como medida eficaz de resolución de las arritmias, permanece todavía no bien conocida la manera en que el choque eléctrico interrumpe la arritmia.<sup>237</sup> Esto es debido a la compleja red eléctrica que provoca la alteración de los potenciales de membrana de los cardiomiocitos. La corriente eléctrica que fluye a través de las palas del desfibrilador provoca la despolarización de la corriente transmembrana, pero se postula que ésta no ocurriría de manera uniforme y así los miocitos próximos al ánodo permanecerían hiperpolarizados mientras que los próximos al cátodo permanecerían despolarizados.

Los términos "monofásico" y "bifásico" se refieren al tipo de onda de un desfibrilador. El principio básico de la diferencia entre estos tipos de desfibrilación en realidad es bastante sencillo. En esencia, el dispositivo monofásico envía la corriente eléctrica en una sola dirección a través de los electrodos de desfibrilación. Los dispositivos bifásicos envían la corriente inicialmente en una dirección y luego se invierte el flujo de corriente en el sentido opuesto durante el choque eléctrico. Hay muchos tipos diferentes de formas de onda bifásica. Como se demostró en el ensayo ORBIT<sup>238</sup> y TIMBER<sup>239</sup>, no parece que haya diferencias importantes en los resultados clínicos, incluida la tasa de retorno de la circulación espontánea o supervivencia al alta hospitalaria en los pacientes tratados con desfibrilación monofásicos con respecto a bifásicos. Una excepción a esta idea procede del estudio ORCA<sup>240</sup>, que demuestra una mejora en los resultados neurológicos al alta hospitalaria con el uso de corriente bifásica. A pesar de pocos datos que demuestran una

diferencia en los resultados clínicos, parece que desfibrilar con onda bifásica se asocia a mayor eficacia con energías más bajas y probablemente un menor índice de daño en el tejido miocárdico y en piel.<sup>238, 239, 241, 242</sup>

Otro concepto desechado, salvo en situaciones concretas, era la hipótesis de que varios choques sucesivos se traducían en un descenso de la impedancia torácica al choque y podían traducirse en la resolución más rápida de una fibrilación ventricular refractaria. Ésta idea ha sido descartada por varios trabajos.<sup>243, 244</sup>

La desfibrilación precoz ha sido un elemento fundamental dentro de las estrategias para la mejora de la supervivencia de la PCEH. Un trabajo clásico de Herlitz *et al.*<sup>245</sup> describe que el porcentaje de RCE después de la primera desfibrilación fue del 28% en los primeros cinco minutos tras la PCR, comparado con un 3% en la FV tras doce minutos o más de PCR. Así, una desfibrilación en los primeros minutos es capaz de transformar una FV en un ritmo con circulación espontánea en el 56% de los casos y todavía hasta un 28% en un quinto intento de desfibrilación.

El análisis de la onda de FV tiene importancia ya que ondas de mayor amplitud puede traducirse en una mejor y más rápida respuesta a la desfibrilación. Por el contrario, en ocasiones, es difícil distinguir entre fibrilación ventricular “de grano fino” y la asistolia. Eftestol *et al.*<sup>246</sup> dan cuenta de este hecho y apuntan en la línea de investigación de entregar un choque cuando la onda detectada por el desfibrilador tenga unas características concretas.

Todos estos datos indican la importancia de la desfibrilación como herramienta eficaz de tratamiento de la PCEH.

### *Ubicación de la parada cardio-respiratoria*

Se estima que entre un 60 y un 80% de las PCEH ocurren en el domicilio de la víctima.<sup>247-249</sup> Esto supone un problema de organización en la atención a la PCR, pues lleva tiempo el acceso a la desfibrilación y los PAD no están orientados a áreas residenciales. Las PCR que ocurren en el hogar además presentan unas características epidemiológicas que difieren de las PCEH ocurridas en la vía pública. Así, las víctimas que sufren una PCR en su hogar suelen tener mayor edad, mayor porcentaje de mujeres, mayor porcentaje de ritmos no desfibrilables, mayor co-morbilidad, mayor tiempo de respuesta de los equipos de emergencia y mayor porcentaje de casos en horas nocturnas; factores todos que condicionan una menor supervivencia frente a las PCEH ocurridas en la vía pública.<sup>250-252</sup>

Otro dato que parece influir en la supervivencia es la asistencia en el entorno rural frente al urbano. Se ha referido que los tiempos de respuesta de los SEM son significativamente más cortos en las áreas urbanas que en el medio rural. Otras características como la edad de la población en el entorno rural, el porcentaje de ritmos desfibrilables, el porcentaje de casos domiciliarios y el porcentaje de desfibrilación por testigos, varían en función de las características regionales de la población rural estudiada.<sup>253-255</sup> Es, de esta manera, el tiempo de llegada de los equipos de emergencia el factor limitante cuando la PCEH sucede en el medio rural.

### *Organización y tiempos de actuación del sistema de emergencias*

Los SEM han variado significativamente desde sus inicios. Actualmente van mucho más allá del simple transporte hasta el hospital. La actuación está centralizada en centros coordinadores entrenados y capaces de gestionar los recursos necesarios para atender situaciones de emergencia.

La implantación progresiva de los servicios autonómicos de emergencias, durante la pasada década, ha hecho posible que en el tratamiento de la PCEH se logren en nuestro país unos resultados equiparables a los de los países desarrollados, evitándose un 10% de muertes prematuras. La introducción de los SEM ha representado en España una mejora indiscutible en la atención sanitaria aumentando el nivel de satisfacción y seguridad de los usuarios y que ha permitido implementar de manera efectiva los primeros eslabones de la cadena de supervivencia. El desarrollo de los SEM ha permitido la atención emergente *in situ* a toda la población del territorio, en unos intervalos de tiempo cuantificados y sometidos a evaluación, con centros coordinadores reguladores de la demanda, con planes de calidad del sistema y tecnologías de información entre sus puntos fuertes. La compleja organización de este sistema tiene fortalezas y debilidades que han sido evaluadas y puestas de manifiesto en el “Libro Blanco de Los servicios de emergencia y urgencias médicas extrahospitalarias en España”.<sup>256</sup>

Dado que las posibilidades de supervivencia decaen exponencialmente en función del tiempo de inicio de maniobras de soporte vital y desfibrilación, los servicios de emergencias se han organizado para intentar llegar al lugar del suceso en el menor tiempo posible. Se ha indicado que a partir de los cuatro minutos del inicio de una PCEH la curva de supervivencia prácticamente se aplanan.<sup>257</sup> Valenzuela *et al.*<sup>258</sup> estimaron mediante regresión logística que en cada minuto tras la PCR las posibilidades de recuperar la circulación espontánea decaen

un 10%. Un trabajo con un número muy considerable de casos refiere que el tiempo desde que se pone en marcha la alerta de los servicios de emergencias hasta la llegada de la ambulancia supone entre 3 y 30 minutos. Las víctimas en las que los tiempos de llegada eran mayores se asociaban a una menor supervivencia y a peor resultado neurológico.<sup>259</sup> La mediana de tiempo desde la puesta en marcha de los servicios de emergencias hasta la llegada de la ambulancia al lugar fue de 7 minutos. A esto hay que sumarle el tiempo desde el colapso hasta la llamada de alerta, unos 5 minutos y el tiempo de “despacho”, esto es de recogida de datos por el centro coordinador y la activación de los servicios de emergencias, de unos dos minutos de media.

### *Programas de acceso público a la desfibrilación*

Los programas de acceso a la desfibrilación (PAD) surgen tras el desarrollo de los desfibriladores externos semiautomáticos (DEA), que simplifican el proceso de interpretación del ECG permitiendo la aplicación de la desfibrilación por profesionales no sanitarios. En los PAD, rescatadores no habituales de los SEM son entrenados para llevar a cabo maniobras de SVB y desfibrilación precoz. Esta estrategia creada para acortar el tiempo hasta recibir la primera desfibrilación ha sido avalada por diversos estudios.<sup>260-263</sup> Sin embargo, existe una gran heterogeneidad en los lugares elegidos para la colocación de los DEA, la formación y el entrenamiento de los primeros intervinientes, el cuidado y monitorización de perfecto estado del DEA, etc. Esto puede explicar que otros estudios no hayan podido encontrar el beneficio teórico esperable, en términos de supervivencia, por la aplicación de estos programas.<sup>264-266</sup>

En cuanto a la ubicación de los DEA, se ha reportado su utilidad en lugares de importantes aglomeraciones de personas como aeropuertos<sup>267, 268</sup> o lugares de alto estrés psicológico como en el caso de casinos.<sup>269</sup> El porcentaje más elevado de víctimas de PCEH no se registra en lugares públicos sino en el hogar. En un estudio se ha intentado comprobar la utilidad de instalar desfibriladores en lugares residenciales de pacientes de alto riesgo, sin encontrar un beneficio añadido al proporcionado por los servicios de emergencia.<sup>266</sup> Esto indica que no se trata sólo de disponer de los aparatos desfibriladores sino que es necesario diseñar un plan organizado de actuación que incluya el acceso precoz a la desfibrilación.

En un estudio se ha evaluado la utilidad de la desfibrilación por testigos sin entrenamiento previo, conocidos como “buenos samaritanos”, con buenos resultados.<sup>268</sup> En el estudio de Groh *et al.*<sup>111</sup> se equipó con un DEA a la policía de un distrito de Indiana (EEUU), en un intento de acortar los tiempos de llegada y atención a la víctima. Se

comprobó, efectivamente, una disminución en el intervalo de tiempo desde el aviso hasta la llegada al lugar y se redujo de manera importante el intervalo desde el aviso hasta el primer choque, sin embargo, no se obtuvieron beneficios en términos de supervivencia. Este hecho sugiere que la elaboración de programas de acceso público a la desfibrilación es compleja y no es suficiente la equipación con DEA sino que es preciso un programa de formación y reciclaje en RCP.

Un estudio de Colquhoun *et al.*<sup>270</sup> comparó dos estrategias de abordaje en programas en desfibrilación precoz: estática, con colocación de DEA en puntos públicos estratégicos y dinámica equipando con DEA a unidades móviles con equipos de respuesta formados por “primeros respondedores”.

Hoy existen métodos para identificar puntos de especial concentración de casos de PCEH. Mediante geoposicionamiento podemos trazar un mapa que permita identificar zonas de agregación de casos y diseñar programas de actuación.<sup>271</sup> La Asociación Americana del Corazón (AHA) ha establecido unas recomendaciones para la elaboración de estos programas.<sup>272</sup>

### *Miscelánea de actuaciones que pueden mejorar la supervivencia*

En los últimos años, los esfuerzos en mejorar la atención a la parada cardio-respiratoria han pasado de centrarse en mejorar la supervivencia a conseguir la recuperación de la circulación espontánea con el mínimo de secuelas neurológicas. Así, se ha pasado de hablar de resucitación cardipulmonar a hablar de “resucitación cardiocerebral” como objetivo de las medidas de soporte vital. En este sentido han aparecido métodos que difieren del estándar de resucitación establecido en las guías internacionales de atención a la PCR. La llamada “resucitación cardiocerebral” ha sido probada en Tucson, Arizona con buenos resultados de supervivencia y de estado neurológico.<sup>273</sup> Pero estudios a gran escala y ensayos clínicos aleatorizados son necesarios para establecer la mejor forma de llevar a cabo la resucitación.

Han surgido numerosos dispositivos que intentan mejorar los resultados en resucitación cardiopulmonar. Dispositivos de compresión-descompresión activa<sup>274</sup>, sistemas de compresión torácica neumática intermitente (dispositivo LUCAS®<sup>275</sup> y AutoPulse®<sup>276</sup>), dispositivos de umbral de impedancia<sup>277</sup>, sistemas de retroalimentación<sup>278</sup> de eficacia de compresiones torácicas han sido propuestos para mejorar los resultados en RCP. Globalmente en mayor o menor medida han demostrado mejoría parcial como mejor flujo coronario o cerebral, mejoría de la calidad de las compresiones, pero no han demostrado hasta el momento mejoría de la supervivencia o ésta es controvertida.

### 2.2.6. Epidemiología de la parada cardiaca extrahospitalaria pediátrica

La muerte súbita en la edad pediátrica tiene unas características particulares.

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), los traumatismos y las enfermedades respiratorias son las principales causas de la PCEH en la edad pediátrica.<sup>279-281</sup>

Aunque son pocos los estudios epidemiológicos que relaten grandes series sobre la epidemiología de la PCEH en edad pediátrica, en estudios recientes, basados en autopsias cobrarían mayor importancia, entre las “causas naturales” de PCR en edad pediátrica las debidas a procesos cardiovasculares, respiratorios o neurológicos.<sup>282</sup> Los casos de PCEH en edad pediátrica no traumática ocurrirían principalmente entre el primer mes y los cuatro años, lo que revela la importancia de la SMSL en este proceso.

El síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) es el diagnóstico atribuido a la muerte repentina de un niño de menos de un año de edad que carece de explicación tras una investigación completa, que incluye la práctica de la autopsia, el estudio del entorno donde ha ocurrido el fallecimiento y la revisión de los síntomas o afecciones que padeció el niño antes de la muerte, así como cualquier otro dato de la historia clínica.

El SMSL es la causa principal de muerte en lactantes de entre un mes y un año de edad en los países desarrollados. Todavía hoy, el mecanismo fisiopatológico de este síndrome sigue, en parte, desconocido. Se ha relacionado con un fenómeno de re-inhalación durante el sueño en infantes que descansaban en decúbito prono. Otros mecanismos podrían estar implicados<sup>283, 284</sup> y el síndrome sería el resultado de una predisposición, ya sea genética, por inmadurez del sistema nervioso o cardiovascular, junto con elementos ambientales como la exposición al tabaco y factores desencadenantes como la posición en decúbito prono o la obstrucción de las vías respiratorias. Así, dos programas de

investigación<sup>285-287</sup> independientes han establecido que un 10% de los casos de MSL estarían relacionados con mutaciones asociadas al SQT1 congénito.

La incidencia de la PCR pediátrica extrahospitalaria es poco conocida. En diversos estudios de áreas muy diferentes se han comunicado cifras entre 2.6 y 19.7 casos anuales por 100.000 niños.<sup>288-290</sup> En un estudio<sup>174</sup> español la supervivencia global al año de PCEH fue del 21.1%. La supervivencia al año de los niños que sufrieron una parada cardíaca extrahospitalaria fue de un 14.1%. Otro estudio<sup>174</sup> apunta a una mortalidad superior en los casos de menos de un año de vida frente al resto de PCEH pediátricas. Éste también parece apuntar en traumatismos y otras causas externas como etiología predominante en PCEH en edad pediátrica.

Los niños y adultos jóvenes difieren de los adultos por sufrir una PCR presenciada menos frecuentemente, siendo encontrados por el personal de ambulancia en fibrilación o taquicardia ventricular menos frecuentemente y con menos frecuencia considerados resultado de una etiología cardiológica subyacente.<sup>289, 291</sup>

La supervivencia al alta hospitalaria de la PCEH en edad infantil es muy baja, en torno al 2% y varios estudios han reportado importantes secuelas en casi el 100% de los pacientes dados de alta.<sup>292</sup> Otro estudio<sup>172</sup> apunta cifras de supervivencia mayores y menos secuelas neurológicas.

Conforme se va abandonando la edad lactante (primer año) y pre-escolar (1 a tres años) la etiología traumática y cardiológica va aumentando y, del mismo modo, las características de las PCEH se aproximan paulatinamente a las de la población general.<sup>293</sup> Los niños tienen un resultado, en términos de supervivencia y situación funcional, particularmente malo mientras que los adultos jóvenes tienen un resultado similar a los adultos.

### 3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La Comunidad Autónoma de Castilla y León se caracteriza por tener una importante dispersión poblacional y una elevada longevidad de la población. Esto puede suponer que la atención a la parada cardio-respiratoria en esta Comunidad precise de medidas de organización especiales. El conocimiento de la incidencia y características de la población que sufre un episodio de PCR en Castilla y León permanece desconocido pues no existen registros de esta patología en nuestra comunidad y son escasos los publicados en nuestro entorno.

Dado que la parada cardio-respiratoria es una vía final común de otros procesos, no una entidad en sí misma, el análisis de subgrupos de pacientes puede acercarnos al tratamiento más adecuado en función a la importancia relativa de cada grupo.

A pesar del empeño de sociedades científicas y administraciones públicas el resultado global de la atención a este problema continúa siendo insatisfactorio. Y debido a que por el momento el inicio de medidas de soporte vital básico por testigos y la desfibrilación precoz son los indicadores fundamentales de la supervivencia habrá que reforzar las políticas que sigan en esta línea.

¿Cómo?, ¿cuándo? y ¿dónde? Son las tres preguntas cuya respuesta sólo se puede aproximar desde el análisis sistemático de registros de PCR. Por este motivo, es de vital importancia conocer las características epidemiológicas y cronobiológicas de la parada cardio-respiratoria en la región y así proponer posteriormente sistemas que hagan más rápida y eficiente la atención por parte de los servicios de emergencia y valorar el establecimiento de medidas de prevención y protección ante este proceso.

## 4. HIPÓTESIS

En el apartado de antecedentes y actualización del tema se ha realizado una revisión sistemática de los puntos fundamentales del tema de estudio. Ésta se ha elaborado desde una doble vertiente, epidemiológica y cronobiológica. Se ha puesto de manifiesto la dificultad para poner en claro los datos referentes a las características epidemiológicas de la población que sufre una PCEH. También ha quedado patente la probable variabilidad temporal circadiana de la PCEH.

Dado que el estudio epidemiológico es observacional y descriptivo no se plantea hipótesis formal en el sentido de una predicción o explicación provisional entre dos o más variables, sino que es el propio del análisis de la información quien podría sugerir o generar hipótesis que deberían ser contrastadas con otros estudios.

Desde el punto de vista de la variabilidad temporal la hipótesis conceptual es la existencia de ritmo en la aparición de la parada cardiaca extrahospitalaria. Como hipótesis operativa se definirá a través de:

- Hipótesis nula: No existe variabilidad temporal tipificable en la distribución de episodios de PCEH en la población analizada ni en los subgrupos considerados.
- Hipótesis alternativa: Las PCEH de Castilla y León muestran variabilidad temporal con un ritmo reconocible. Los subgrupos de PCEH considerados también presentan variabilidad temporal.

## 5. OBJETIVOS

Con el fin de verificar las hipótesis establecidas se diseñó un estudio con los siguientes objetivos:

1. Conocer las características epidemiológicas básicas, incidencia, ritmo inicial, etiología y supervivencia al ingreso hospitalario, de la PCEH en el territorio de la Comunidad Autónoma de Castilla y León y compararlas con las referidas en nuestro entorno nacional y europeo.
2. Comprobar si la respuesta de Emergencias Sanitarias de Castilla y León consigue, según sus características organizativas, una actuación en la PCEH con intervalos de asistencia similar a los referidos en la literatura.
3. Averiguar quién pone en marcha la alerta por PCEH en Castilla y León.
4. Analizar las características de la localización en la que se producen las PCEH y la influencia de esta localización en la supervivencia al ingreso hospitalario.
5. Estudiar la variabilidad temporal, circadiana, circaseptana y circanual de la presentación de la PCEH, en función de datos globales y de subgrupos de casos.
6. Analizar la relación con la supervivencia de esta variabilidad temporal.
7. Valorar las repercusiones potenciales sobre la organización asistencial a la PCEH.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Tipo de estudio.

Estudio descriptivo retrospectivo, de todos los casos de PCEH registrados en la base de datos del SEM de la Comunidad Autónoma de Castilla y León, en un periodo de 36 meses, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008.

### 6.2. Demografía de Castilla y León

El territorio de “Castilla y León” está situado en el noroeste de España. Tiene una extensión de 94.225 Km<sup>2</sup> y una población de 2.557.330 habitantes, según datos obtenidos del padrón municipal correspondientes al año 2008 ([www.ine.es](http://www.ine.es)). De la misma fuente se obtiene que el 22,3% de la población tiene 65 o más años. Este dato junto con una tasa de natalidad baja conforma una población con un índice de envejecimiento elevado de 195,39.<sup>294</sup> Aproximadamente, la mitad de la población son mujeres, aunque estas superan de manera amplia a los varones en las edades avanzadas.

Esta población se asienta en un total de 2.248 municipios distribuidos en nueve provincias.

En la actualidad el 56% de la población de la Comunidad Autónoma es urbana.

Esta configuración fue debida al crecimiento del sector industrial y de servicios, localizados fundamentalmente en los entornos urbanos. Sin embargo, Castilla y León continúa aportando al conjunto de España recursos tales como productos agrícolas o energía eléctrica, extraídos y distribuidos desde las zonas rurales y periféricas de la Comunidad.

La población ha permanecido estable durante los últimos años con un leve crecimiento a expensas de la inmigración.

### 6.3. Organización del sistema de emergencias sanitarias de Castilla y León

La Comunidad Autónoma de Castilla y León está organizada territorialmente en 11 Áreas de Salud y 249 Zonas Básicas de Salud (ZBS). Cinco Áreas de Salud —Burgos, León, Salamanca, Valladolid Este y Valladolid Oeste— concentran el 65% de las tarjetas sanitarias de la Comunidad. Además la sanidad de Castilla y León cuenta con un sistema organizado para atender y coordinar las urgencias y emergencias extrahospitalarias, “Emergencias Sanitarias de Castilla y León”.

Las situaciones de emergencia, no sólo sanitarias sino también de otro tipo, se atienden a través del llamado sistema de emergencias del “1-1-2”.

El 1-1-2 es el número único europeo de emergencias, creado por la Comunidad Europea en 1991 con el objetivo de asegurar a los ciudadanos que se encuentren en cualquiera de los Estados miembros, el acceso a los servicios de emergencia con un número fácil de recordar y de marcar.

Para todas las situaciones de emergencia que afectan al normal desarrollo de la seguridad de los ciudadanos se activa el Centro Coordinador de Emergencias que se encuentra integrado en el 1-1-2 y se encarga de prestar la asistencia adecuada coordinando todos los recursos necesarios, asegurando el acoplamiento de los servicios movilizados y adoptando las decisiones estratégicas que son necesarias en cada situación: Bomberos, Guardia Civil, Policías Locales, Cuerpo Nacional de Policía, Emergencias Sanitarias.

Cada Comunidad Autónoma, dentro del ejercicio de sus competencias, ha diseñado de manera similar, pero no uniforme, la atención sanitaria urgente extrahospitalaria.

Recientemente se ha publicado el “Libro blanco de las urgencias y emergencias

extrahospitalarias en España”<sup>256</sup>, que recoge las características y funcionamiento de los servicios de emergencias extrahospitalarias en nuestro país.

Emergencias Sanitarias de Castilla y León constituye la sección de emergencias del 1-1-2 encargado de coordinar la asistencia médica urgente e “in situ” en el ámbito extrahospitalario.

Las emergencias sanitarias en Castilla y León se encuentran gestionadas por una Gerencia única, la Gerencia de Emergencias Sanitarias, cuyo ámbito de actuación se extiende a toda la Comunidad Autónoma, cuya creación y funcionamiento viene regulada por el Decreto 24/2003, de 6 de marzo, por el que se desarrolla la estructura orgánica de los servicios periféricos de la Gerencia Regional de Salud.

Emergencias Sanitarias dispone de su propio Centro Coordinador de Urgencias (CCU), desde el que se atienden vía telefónica las demandas de asistencia sanitaria urgente del ciudadano y se movilizan los recursos sanitarios (Unidades Móviles de SVA o Unidad Medicalizada de Emergencias -UME-, unidades móviles de soporte vital básico –USVB-, helicópteros sanitarios -HEMS-) de toda la Comunidad Autónoma.

El CCU de Emergencias Sanitarias se encuentra integrado físicamente dentro de la sala de operaciones del Servicio de Emergencias Castilla y León 1-1-2. El CCU es el órgano encargado de respuesta a las llamadas de demanda sanitaria y prestar asistencia a las urgencias y emergencias de Castilla y León y coordinar la asistencia especializada en accidentes con múltiples víctimas y catástrofes. Presta atención permanente durante las veinticuatro horas del día, todos los días del año. Para cumplir con su misión cuenta con los siguientes recursos materiales: cuatro helicópteros, veintitrés unidades medicalizadas de emergencias (UME) y ciento diecisiete unidades de soporte vital básico.

La atención a la Urgencia y Emergencia se canaliza a través de un sistema regulador de la demanda, el CCU. En él, el gestor de demanda, al recibir la llamada, dispone de un algoritmo con preguntas suficientes, que determinan si se está ante una emergencia, una urgencia u otras. En base a esto, se deriva la llamada al médico o la enfermera regulador, según proceda. La función del médico regulador es la de decidir, en función de la clínica, así como de otros condicionantes (cercanía del recurso, orografía del terreno...), qué recurso ha de movilizarse.

Tanto los helicópteros sanitarios (HEMS) como las UME están dotados con material que permiten la realización de maniobras de soporte vital avanzado y de atención urgente al paciente traumatizado grave. Entre otros disponen de material de control de la vía aérea y ventilación mecánica, monitor-desfibrilador manual con capacidad de estimulación cardiaca externa, collarines, colchón de vacío, férulas de inmovilización, equipos de infusión y medicación de emergencia. Además estas unidades de soporte vital avanzado móviles cuentan con un médico de emergencias, un enfermero de emergencias y un técnico en transporte sanitario.

Las unidades de soporte vital básico (USVB) también están dotados con equipo suficiente para llevar a cabo una resucitación cardiopulmonar básica instrumentalizada. Así, su inventario incluye un DEA, material para oxigenoterapia, balón resucitador manual, material de inmovilización. Estas unidades cuentan con un técnico en transporte sanitario para el traslado de pacientes. Está previsto, como así lo establece el Decreto<sup>295</sup> 228/2001, por el que se aprueba el Plan Estratégico de Urgencias y Emergencias Sanitarias de Castilla y León, que las USVB puedan “medicalizarse”, es decir incorporar a un médico de atención primaria, convirtiéndose en unidades de soporte vital avanzado, en cualquier momento si la

situación lo requiere. Con este fin, los médicos de Atención Primaria que prestan sus servicios en los Puntos de Atención Continuada (PAC) han de tener el entrenamiento necesario para una atención médica urgente, como viene previsto en dicho plan.

En el [Mapa 1](#) se puede observar la distribución espacial de estas unidades.

De acuerdo con la configuración expuesta en dicha figura, y dado que todas las unidades de SVB cuentan con un DEA, se podría considerar que en Castilla existe un verdadero programa de acceso a la desfibrilación temprana (PAD) basada en instalación de DEA móviles.

#### 6.4. Base de datos de emergencias sanitarias de Castilla y León

El centro coordinador de emergencias sanitarias dispone de una plataforma tecnológica para el desempeño de su actividad. Esta plataforma incluye una base de datos que registra todas las llamadas de alerta al 1-1-2. A su vez esta base de datos general que incluye alertas de todo tipo está integrada por las bases de datos individuales de servicio de bomberos, policía, emergencias sanitarias, etc.

La base de datos sanitaria (SIGECAL) está diseñada para recoger la información de manera general para todas las urgencias y emergencias sanitarias que ocurren en el entorno de Castilla y León. Esta base incluye, entre otros campos, datos de filiación de la persona que alerta, datos referentes a la víctima (edad, sexo, etc.), datos de ubicación del suceso, motivo de la llamada, síntoma principal, comentarios de la operadora a la persona que alerta, datos de antecedentes médicos u otros antecedentes de interés, datos de ubicación y activación de una unidad de emergencias, fecha y hora concreta de activación, zona básica de salud a la que pertenece la alerta, resultado y lugar de entrega de la víctima o víctimas.

Posteriormente se completa cada alerta con otros campos: codificación bajo el sistema CIE-9-MC del diagnóstico principal, codificación de diagnósticos secundarios, codificación de procedimientos y maniobras realizadas, fecha y hora de llegada al lugar, fecha y hora de transporte hospitalario, hora de entrega en el hospital si se produce, etc.

Para el acceso a esta base de datos, previa solicitud para investigación, se tuvo en cuenta la actual legislación en materia de protección de datos y de documentación clínica. Así, la comunicación o presentación de casos clínicos y series de casos constituyen actividades de investigación o científicas que suponen un tratamiento de los datos personales del paciente, por lo que su ejecución se encuentra sometida a los principios que

establece la legislación vigente en materia de protección de datos. En nuestro caso estamos sometidos a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal (LOPD), que realiza la transposición a nuestra legislación estatal de la Directiva 95/46/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Por otro lado, la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, establece en su artículo 6 que las actuaciones de las Administraciones Públicas Sanitarias estarán orientadas, entre otros supuestos, a "garantizar que cuantas acciones sanitarias se desarrollen estén dirigidas a la prevención de las enfermedades y no sólo a la curación de las mismas". Además, su artículo 18 indica como una de las actuaciones sanitarias del Sistema de Salud, "el fomento de la investigación científica en el campo específico de los problemas de salud". La misma Ley, establece en su artículo 61 que "... la información relativa a cada paciente ... estará a disposición de los enfermos y de los facultativos que directamente estén implicados en el diagnóstico y el tratamiento del enfermo, así como a efectos de inspección médica o para fines científicos, debiendo quedar plenamente garantizados el derecho del enfermo a su intimidad personal y familiar y el deber de guardar el secreto por quien, en virtud de sus competencias, tenga acceso a la historia clínica". Por su parte, la nueva ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, no supone un conflicto con la legislación anterior y en su artículo 16 nos remite a las leyes anteriormente expuestas.

## 6.5. Procesamiento de la información

En la base de datos el diagnóstico de parada cardio-respiratoria no contaba con una única codificación de acuerdo con la CIE-9-MC lo que dificultó el reconocimiento e interpretación de este síndrome. Por otro lado, el presente trabajo pretendió incluir todos los tipos de paradas cardio-respiratorias y no sólo las de origen cardiológico lo que implicó también mayor confusión en la codificación como diagnóstico principal.

La base de datos contenía un total de 218598 llamadas recibidas para atención sanitaria urgente. Hubo que seleccionar aquellas llamadas correspondientes a situación de PCR susceptible de recibir maniobras de resucitación.

Se seleccionaron varios campos de la base de datos de emergencias sanitarias de aquellas llamadas que pudiesen corresponder a una posible situación de PCR. Se escogieron aquellos casos que tuvieron como diagnósticos principal o secundario los códigos CIE-9-MC correspondientes a:

- Fallecimiento inexplicado en 24 horas desde el inicio de los síntomas (798.2)
- Asistolia (427.5)
- Fibrilación ventricular (427.41)
- Fallo respiratorio agudo (518.81)
- Parada respiratoria (799.1)
- Conmoción con coma de duración indeterminada (850.5)
- Coma (780.01)
- Hemorragia intracraneal no especificada (432.9)
- Síncope y colapso (780.2)
- Enfermedad cerebrovascular aguda mal definida (436)

- Otra causa desconocida/inespecífica de morbilidad/mortalidad (799.9)
- Síndrome de muerte súbita del lactante (798.0)

Además, se seleccionaron todos los casos que incluían entre sus procedimientos, también según codificación CIE-9-MC e independientemente del diagnóstico principal, los siguientes:

- Resucitación cardiopulmonar (99.60)
- Métodos de resucitación no mecánicos (93.93)
- Intubación endotraqueal (96.04)
- Respiración artificial (93.3)
- Desfibrilación externa (99.62)
- Otras operaciones sobre corazón o pericardio (37.9)

El resultado de estas operaciones fue la selección de 9269 casos sospechosos de haber sufrido una PCR susceptible de recibir maniobras de resucitación.

Esta tarea de búsqueda inicial se continuó con el filtrado de aquellas llamadas correspondientes a un mismo caso, es decir, a una misma víctima. Se dio la situación en que, era posible que varias llamadas correspondieran a un mismo caso con varias personas que alertaron al 1-1-2. Por el contrario, cada una de las víctimas de un accidente fue recopilada en casos diferentes lo que no ocasionaba problemas durante el proceso de depuración de la base de datos.

Posteriormente fueron revisados uno por uno todos los casos seleccionados excluyendo los fallecimientos en los que no se hubieran intentado maniobras de resucitación. En ese proceso fueron excluidos aquellos que, tras el análisis del diagnóstico,

procedimientos y comentarios, correspondieron a otras entidades clínicas distintas de la PCR.

Simultáneamente se extrajeron algunas de las variables que serían posteriormente objeto de análisis y que se detallan en el apartado siguiente. Dado que la base de datos no estaba configurada únicamente para el estudio de la PCR, la obtención de los datos hubo de ser extraída, en parte, de campos de observaciones del equipo de emergencias. De esta manera la etiología de la parada fue extraída según ciertos criterios. La persona que alerta fue agrupada en conjuntos. Se asignó un entorno urbano o rural según un criterio definido. Se indagó sobre la realización de maniobras de RCP por la persona que alerta o algún testigo del PCR. De igual manera se estableció el ritmo de la PCR, la utilización de DEA, la administración de tratamiento fibrinolítico o el tipo de transporte empleado. También se estimaron los tiempos de retraso según las horas de intervención del servicio de emergencias.

Otras variables: edad, sexo, provincia o zona básica de salud fueron directamente volcadas a un nuevo conjunto de datos en un archivo del programa SPSS®.

De este modo se constituyó la base de datos y sus variables que serán el objeto de análisis.

## 6.6. Variables analizadas

Las variables que han sido recogidas para el análisis, y la definición utilizada en las mismas, son las siguientes:

Edad: Se recoge la edad en años de los pacientes que sufren una parada cardio-respiratoria. Se recoge además la edad en meses para los lactantes que sufren muerte súbita del lactante o parada cardio-respiratoria extrahospitalaria por cualquier otra causa.

Intervalos de edad: Derivada de la variable anterior se distribuye la población en tres grupos que permitan comparar tres poblaciones diferenciadas definidas en otros trabajos,<sup>208, 296-300</sup> basadas en riesgo cardiovascular. Así se distingue entre menores de 50 años, de entre 50 a 75 años y mayores de 75 años.

Adultos: Se diferencia entre adultos y niños con edad corte de 14 años. La administración sanitaria pone como límite de atención sanitaria pediátrica esta edad, incluido como edad límite para el ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, motivo por el que la base de datos toma como referencia este dato para establecer el límite de la edad adulta. No obstante, no existe una definición uniforme a nivel internacional que establezca de manera definitiva el límite de la edad pediátrica, entendida ésta de manera genérica cuando finaliza la pubertad. En gran número de estudios<sup>174, 289, 301, 302</sup> se toma como límite de la edad pediátrica los 18 años. Por este motivo, se incluye también este valor de corte en el análisis para comparar los resultados obtenidos con los referidos por otros autores.

Sexo: Se codifica hombre o mujer.

Etiología: Se codifica la etiología en función de la causa más probable por los antecedentes médicos recogidos en los comentarios adscritos en la base de datos, en el diagnóstico de

presunción del SEM de Castilla-León y de los procedimientos realizados durante el proceso.

Se toma como modelo la tabla etiológica referida en la guía de recomendaciones de la

*European Resuscitation Council* de 2005, e inspirada en el trabajo de Pell *et al.*<sup>185</sup>

- Presumiblemente cardiológica: Se asigna causa cardiológica cuando:
  - Existencia de dolor torácico en los antecedentes médicos o motivo de la llamada.
  - Pérdida súbita de conciencia y concurrencia entre sus antecedentes médicos de alguno: diabetes mellitus, tabaquismo activo, HTA, arteriopatía periférica, toma de antiagregantes plaquetarios, cardiopatía isquémica previa.
  - Signos de insuficiencia cardiaca previos a la parada.
  - Cardiopatía congénita en pacientes de edad pediátrica.
  - Todo proceso súbito en ausencia de focalidad neurológica, traumatismo grave, sospecha de intoxicación o daño por agentes físicos.
- Traumatismos: Cuando sucede un parada cardio-respiratoria en el seno de un traumatismo grave.
- Enfermedad pulmonar: Incluye procesos que indiquen EPOC, bronquitis crónica o asma bronquial entre los antecedentes médicos y en los que no se indique como motivo de alerta sintomatología coronaria o de insuficiencia cardiaca.
- Patología cerebrovascular: Cuando se menciona déficit neurológico focal en los comentarios del registro o es asignado como accidente cerebrovascular agudo como diagnóstico de codificación del SEM.

- Asfixia. Así considerado como diagnóstico del SEM o cuerpo extraño en vía aérea como motivo de llamada.
- Sobredosis de fármacos: Parada cardio-respiratoria causada por la ingesta o administración accidental o intencionada de medicamentos o drogas de abuso por cualquier vía.
- Otras formas de suicidio: Pacientes atendidos por formas distintas a la sobredosis de fármacos como intento de suicidio y que se hayan intentado maniobras de resucitación.
- Muerte súbita del lactante: Es la muerte repentina e inesperada de un niño menor de 1 año de edad. Se indica esta opción si no existe trauma u otra causa directa conocida responsable del evento.
- Hemorragia digestiva. Cualquier hemorragia, ya sea por presencia de hematemesis y/o rectorragia que sugiera sangrado intenso activo capaz de llevar a una situación de shock hipovolémico-hemorrágico como causa de la PCR.
- Tromboembolismo pulmonar: Así considerada por la sospecha clínica de los servicios de emergencia que indican esta entidad como diagnóstico principal.
- Descargas eléctricas/rayos: Parada cardio-respiratoria secundaria a descarga eléctrica por cualquier causa.
- Otras causas externas: Parada cardio-respiratoria como consecuencia de agentes físicos distintos de descarga eléctrica.
- Ahogamiento: La PCR que sucede por inmersión acuática.
- Neoplasia maligna: PCR en el contexto de enfermedad neoplásica conocida.
- Epilepsia: PCR que ocurre como consecuencia de un *status epiléptico*.

- Obstétrica: Sucede como problema asociado a la gestación o parto. Incluye enfermedades de la madre o recién nacido tras el parto (7 primeros días).
- Shock anafiláctico. Entendido como reacción severa y repentina del organismo tras la exposición a una sustancia química, alimentos o picadura de insectos, que puede condicionar dificultad respiratoria y edema laríngeo y/o shock distributivo severo.
- Shock séptico. Paciente que presenta PCR en el contexto de shock debida a infección conocida o sospechada.
- Complicaciones directas de diabetes mellitus. Sospecha de cetoacidosis diabética o coma hiperosmolar como origen del proceso.
- Patología renal crónica. Complicaciones debidas a tratamiento de insuficiencia renal crónica, alteraciones metabólicas o complicaciones derivadas de hemodiálisis peritoneal así reflejadas en las observaciones de la base de datos y en ausencia de otra causa más plausible.

Etiología agrupada: Derivada del mismo estudio.<sup>185</sup> Se subdivide a los casos en:

probablemente cardiológicos, etiología médica no cardiaca y etiología externa no cardiaca (traumatológica, intentos de suicidio, sobredosis de medicamentos, agentes físicos, etc.).

Lugar: Se distinguen cuatro posibilidades: Hogar (incluyendo residencias de la tercera edad), lugar público, centro de atención primaria y no codificado.

Persona que alerta: Se codifica la persona que pone en aviso a los SEM. Se establecen las siguientes posibilidades: familiar o conviviente, transeúnte, fuerzas de seguridad (Policia Local, Guardia Civil, Policia Nacional y Servicio de Bomberos), médico de atención primaria, otros (Cruz Roja, otro centro sanitario no hospitalario, cualquier otro no incluido en los grupos anteriores).

Entorno: Se define entorno urbano para aquellos municipios que superan los 10.000 habitantes según la propuesta de la Conferencia Europea Estadística de Praga y la definición según los criterios del Instituto Nacional de Estadística (INE). Atendiendo a este criterio cuantitativo, los municipios de menos de 10.000 habitantes se consideran de entorno rural, no teniéndose en consideración el tipo de actividad económica predominante en dicho municipio.

Resucitación cardiopulmonar por testigos: Se consigna una respuesta afirmativa si existen anotaciones en el registro que indiquen la realización de maniobras de soporte vital por los testigos antes de la llegada de los servicios de emergencias sanitarios. Si hay constancia de no realización de medidas de soporte vital por testigos se consigna el valor “no”. Si no hay anotaciones de realización o no realización de medidas de soporte vital se señala el valor “desconocido”.

Ritmo inicial: Se definen dos tipos de ritmo: desfibrilable (DF) y no desfibrilable (No DF). Se considera ritmo DF si en el registro del servicio de emergencias figura entre sus actuaciones la entrega de choque eléctrico mediante desfibrilador manual o DEA. A los mismos efectos se considera desfibrilable a aquellas víctimas portadoras de DAI que sufren síncope que se recupera tras choque eléctrico interno por el dispositivo.

Recuperación de la circulación espontánea y supervivencia al ingreso en el hospital: Se define recuperación de la circulación espontánea (RCE) y supervivencia como la entrega con circulación espontánea de la víctima en el servicio de urgencias de un hospital. Se codifica el caso como “exitus” si la víctima ha fallecido en el lugar de la parada o durante el traslado al hospital.

Especificación de uso de DEA: Se registra la utilización de un desfibrilador externo automático (DEA).

Portador de DAI: Si la víctima es portadora de un dispositivo desfibrilador automático implantado.

Transporte: Se registra si el traslado al hospital se ha realizado por helicóptero sanitario o ambulancia terrestre.

Fibrinolisis: Se registra si se ha utilizado un fármaco fibrinolítico en el contexto de la PCR.

Tipo de intervención: Se registra si se han llevado únicamente a cabo medidas de soporte vital básico con o sin desfibrilación o se han realizado maniobras de soporte vital avanzado (que incluyen el manejo avanzado de la vía aérea mediante intubación endotraqueal o dispositivos laríngeos o bien la canalización de una vía de acceso vascular o la aplicación de fármacos vasoactivos, vagolíticos o antiarrítmicos en el contexto de la PCR).

Provincia: Se registra la provincia donde ha tenido lugar la PCR.

Fecha de alerta: Registra la fecha de alerta al SEM.

Hora de alerta: Registra la hora del aviso al SEM.

Hora de activación del servicio de emergencias: Hora a la que se pone en marcha el servicio de emergencias sanitario más adecuado.

Hora de llegada al lugar: Indica la hora de llegada al lugar desde el que se realiza el aviso de alerta.

Tramo horario: Se divide el día en tres tramos de 8 horas. De 8 a 16 horas (mañana), de 16 a 24 horas (tarde) y de 0 a 8 horas (noche).

Día de la semana: Día de la semana en que se produce la PCR.

Mes: Mes del año en que se produce la PCR.

Año: Año de la PCEH.

Intervalo de despacho-activación del SEM: Se extrae del registro el tiempo transcurrido entre la puesta en contacto con el centro coordinador de emergencias sanitarias y la activación de una unidad de emergencias sanitarias. Se computa en segundos.

Intervalo desde activación-asistencia: Se computa el tiempo transcurrido desde la activación del servicio de emergencias hasta la llegada al lugar del equipo de soporte vital.

Otra variable recogida, que no fue objeto de análisis estadístico fue la zona básica de salud a la que pertenecía el lugar del PCR. No obstante si sirvió para posicionar en el mapa el lugar de la PCR.

## 6.7. Análisis estadístico epidemiológico

Los casos seleccionados entre enero de 2006 y diciembre de 2008 una vez depurados desde la base de datos del servicio de emergencias sanitarias fueron analizados con el paquete estadístico SPSS® versión 10.0 para Windows®.

El objetivo primario analizado fue el resultado final tras las actuaciones iniciales del SEM, considerado como RCE e ingreso posterior en el hospital, tras el traslado.

Se realizó en primer lugar un análisis univariante para la descripción de las características de la población de estudio. Se expresaron en términos de media con intervalo de confianza al 95%, o bien, mediana y rango intercuartílico. También se calculó el intervalo de confianza como estimación poblacional de aquellas variables de relevancia.

Se efectuó análisis estadístico bivariante, con el fin de determinar el grado de asociación estadística entre las variables, mediante pruebas de  $\chi^2$  (chi-cuadrado) para la comparación de variables cualitativas. En general se utilizó la razón de verosimilitudes como prueba fundamental y test de Fisher en aquellas que no cumplían criterios para poder utilizar otra prueba de  $\chi^2$ . Se realizó este análisis para la comparación de subgrupos: urbano/rural, RCE al hospital/exitus, tramos horarios. Para las variables continuas se realizó prueba de normalidad mediante test de Shapiro-Wilks y análisis mediante T de Student o mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Withney o Kruskal-Wallis según el caso).

Se confeccionó un modelo multivariante de regresión logística para la valoración de factores asociados a la RCE y supervivencia al ingreso hospitalario entre las variables analizadas en el sistema (edad, etiología simplificada, ritmo electrocardiográfico inicial, RCP por testigos, persona que alerta, lugar de PCR, entorno, tiempo hasta llegada de 1-1-2,

tramo horario). El resultado se expresó en términos de *odds ratio* e intervalo de confianza al 95%. Para la confección del modelo, la variable RCP por testigos incluyó únicamente los casos con conocimiento o ausencia de la realización de maniobras, por considerarlo un dato de especial interés para la interpretación de dicho modelo.

Con el fin de poder comparar los resultados de este análisis con los publicados en otros estudios se repitieron los cálculos para el subgrupo de víctimas de probable origen cardiológico. En buena parte de los estudios se excluyen las PCR no cardiológicas por presentar características no homogéneas.

## 6.8. Análisis ritmométrico

Existen diferentes maneras de analizar la dimensión “tiempo” en busca de periodicidad. El método elegido se basa en buscar de manera objetiva, fiable y con calidad la confirmación de variabilidad temporal. Así, el método ritmométrico elegido para el análisis es el método de ajuste de series temporales mediante la utilización de curvas coseno adaptadas con varios armónicos.

Para demostrar la existencia de periodicidad reconocible, ya sea ritmo circadiano, circaseptano, circanual o sus armónicos, se realiza a través del método de cosinor (coseno-vector) descrito por Nelson.<sup>303</sup> Cosinor es un método de ajuste de curva por mínimos cuadrados el cual sirve para determinar la función de mejor aproximación cosenoidal a los datos. Con dicho método, se obtiene una curva coseno adaptada en la que se identifican diversos parámetros como son el MESOR, la amplitud, la acrofase, la batifase, etc.

El método de cosinor simple permite, mediante el test de amplitud nula, confirmar la existencia de ritmo y mediante el test de amplitud-acrofase comparar distintos ritmos entre sí.<sup>304</sup> Además, a través de los métodos de cosinor múltiple y cosinor poblacional, se pueden comparar los ritmos de los individuos de distintas poblaciones de forma global. Sin embargo, este método no está exento de limitaciones.<sup>305, 306</sup> Para una mayor exactitud es preciso que la serie siga una distribución próxima a una senoide, lo que puede comprobarse mediante un test de sinusoidalidad. La función requiere un número elevado de datos para que la aproximación por regresión contenga menos errores y la gráfica de la onda resultante aproxime la acrofase y la batifase a los valores máximo y mínimo de la serie. Con el fin de mejorar y adecuar los problemas que presenta el método de cosinor, se han desarrollado métodos que incluyen la utilización de los armónicos más relevantes en la variable a

estudiar. De esta forma, las curvas ajustadas con el periodo fundamental y otros armónicos, reproducen con mayor fidelidad la distribución de la variable a lo largo del tiempo.<sup>307</sup>

En este estudio hemos escogido el modelo propuesto por Alberola *et al.*<sup>308</sup> sobre una plataforma Matlab®. MATLAB (abreviatura de *MATrix LABoratory*) es un software matemático que ofrece un entorno de desarrollo integrado con un lenguaje de programación propio (lenguaje M). Está disponible para las plataformas Unix, Windows y Apple Mac OS X. Entre sus prestaciones básicas se hallan: la manipulación de matrices, la representación de datos y funciones, la implementación de algoritmos, la creación de interfaces de usuario y la comunicación con programas en otros lenguajes de programación.

Los registros de las variables son transferidos a dicha plataforma en archivos con formato ASCII para ser procesados mediante un programa propio para tal efecto. Se analizaron las variables: grupos de edad, sexo, entorno, lugar de la PCR, persona que alerta, etiología simplificada, día de la semana, supervivencia, ritmo, maniobras, año. Finalmente se utilizaron ajustes con los periodos conjuntos de 24, 12 y 8 horas ([Figura 2](#)) en el análisis circadiano; armónicos de 3 ½ y 7 días en el circaseptano; armónicos de 3, 6 y 12 meses en el circannual. Este mismo proceso se repitió para el subgrupo de casos de etiología cardiológica. De esta manera, se puede identificar y analizar tanto el ajuste global como los ajustes para cada uno de los periodos de forma individual. También permite la comparación entre grupos, así como determinar su nivel de significación.

Además, el citado programa permite una composición gráfica que incluye tanto las series originales como las series ajustadas por los tres armónicos mencionados.

Tanto para la valoración de la existencia de ritmo, como para la comparación entre grupos, se aceptó un nivel de significación  $\alpha$  del 5%.

## 6.9. Descripción geoespacial

La geo-localización de eventos sobre un mapa resulta de interés a nivel epidemiológico y puede servir para la optimización de recursos.

En la base de datos disponemos de la zona básica de salud dónde se ha producido la parada. Cada una de estas zonas básicas de salud comprende una zona de influencia que en muchos casos corresponde a un código postal. Mediante la zona básica de salud podemos conocer el número y la localización de cada PCR en el territorio de la Comunidad Autónoma.

Para la realización de mapas temáticos con la posición de PCR y de los distintos componentes de las emergencias sanitarias se utilizó el programa ArcGis 10<sup>®</sup> de ESRI.com<sup>™</sup> en versión de prueba de 60 días. Este sistema permite la interacción con varios mapas públicos para el geo-posicionamiento. Los empleados para la elaboración de mapas temáticos parten del Sistema de Información Geográfica del Medio Natural (SIGMENA) de la Consejería de Medio Ambiente de la Junta de Castilla y León ([www.jcyl.es](http://www.jcyl.es)).<sup>309</sup>

## 6.10. Búsqueda bibliográfica

Durante todo el proceso de realización de este original, se ha hecho una revisión sistemática de los temas tratados. Se realizaron búsquedas bibliográficas utilizando las bases de datos *National Library of Medicine's PubMed*, *OvidSP*<sup>®</sup>, *Tripdatabase*<sup>®</sup> y revisiones del *UptoDate*<sup>®</sup>. Se generaron búsquedas con palabras clave como: *chronobiology*, *out-of-hospital cardiac arrest*, *sudden death*, *circadian rhythm*, *temporal variability*, etc.

También se incluyeron búsquedas en la base de datos de tesis doctorales TESEO y en el sumario del Índice Médico Español (IME), elaborado por el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Para la ordenación de citas bibliográficas y su estructuración se ha tenido en cuenta las normas del sistema de la *National Library of Medicine's* (sistema Vancouver).

## 7. RESULTADOS

Para alcanzar los objetivos establecidos con el fin de verificar las hipótesis propuestas se ha procesado la información disponible según se ha explicado en el apartado de material y métodos. Los resultados que se presentan a continuación se han dividido en tres apartados para facilitar su distribución y comprensión.

### 7.1. Análisis epidemiológico.

Tras el proceso de selección y depuración de los datos, conforme al esquema presentado en la [Figura 3](#), se contabilizan un total de **2.465** casos de PCEH atendidos por los equipos de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, durante un periodo de tres años. A partir de los datos de población tomados del INE, del padrón municipal anual, se derivan los datos de población en cada provincia que permiten construir la [Tabla 1](#). Teniendo en cuenta estos datos se puede calcular la tasa de incidencia de la parada cardio-respiratoria en Castilla y León ([Tabla 2](#)). Por tanto, la incidencia de PCEH en Castilla y León corresponde a **32,37 por 100.000 habitantes y año**. En el [Mapa 2](#) se comprueban de manera gráfica la variabilidad de la incidencia en las diferentes provincias de la Comunidad.

En la [Tabla 3](#) se describen las características epidemiológicas de la muestra y la estimación poblacional de las variables analizadas. La edad media de todas las PCEH se sitúa en 63,4 y la mediana en 69 años. Existe una diferencia de edad entre hombres y mujeres, de 61,7 frente a 68,3 respectivamente. La presencia de ritmo inicial desfibrilable es de 19%. La RCE y supervivencia al ingreso en el hospital es de 753 casos lo que corresponde con el 30,5%.

La distribución horaria de las PCEH se expone gráficamente en la [Figura 4](#).

Otro dato epidemiológico relevante es la causa de la PCEH. El análisis de la base de datos indica que un 76,1% de los casos corresponde a causa presumiblemente cardiológica. En la [Tabla 4](#) se especifican el resto de causas no cardiológicas analizadas, su frecuencia y proporción.

Las víctimas de edad pediátrica, considerada en nuestro estudio para aquellas víctimas menores de 14 años, componen un subgrupo de pacientes cuya etiología presenta características propias. A su vez el primer año, recién nacidos y lactantes, componen un conjunto especial. En la [Tabla 5](#) se recogen las causas de PCEH en pacientes en edad pediátrica dividida en 2 subgrupos. En las víctimas menores de un año la causa predominante es la MSL. Sin embargo, a partir del primer año la causa traumática y la cardiológica son predominantes.

Castilla y León es una Comunidad Autónoma con una alta proporción de población que habita en un entorno rural. Se realizó una comparación entre las características de las PCEH según el entorno. Se encontró asociación estadística significativa en función del entorno respecto de la edad, persona que alerta, lugar de la PCR, etiología, utilización de DEA, trombolisis e intervalos de activación y asistencia. La [Tabla 6](#) expone las diferencias entre las PCR en poblaciones urbanas y rurales.

Divididos los casos en tres tramos horarios correspondientes a mañana (8 a 16 H.), tarde (16 a 00 H.) y noche (00 a 8 H.) se presentan las características relacionadas con esta división horaria en la [Tabla 7](#). Se refiere una edad más avanzada en los eventos que suceden en el tramo horario que va de 16 a 24 H. También la persona que alerta y la ubicación de la parada se asocian estadísticamente con diferentes tramos horarios. El intervalo de activación-asistencia se ve prolongado de forma significativa en el tramo nocturno. La

supervivencia varía en función del tramo horario, teniendo una mayor probabilidad de supervivencia en el tramo matinal (de 8 a 16 horas) según se representa en la [Figura 5](#).

Las características de los pacientes según el resultado final alcanzado tras las medidas de SVA, esto es, la RCE y supervivencia al ingreso hospitalario, se detallan en la [Tabla 8](#). Del análisis bi-variante se resuelve que la edad, la persona que alerta, el lugar de la PCR, la realización de maniobras de RCP por testigos, el ritmo inicial, la utilización de DEA y la fibrinólisis están asociadas a la RCE y supervivencia al ingreso hospitalario.

Se llevó a cabo un análisis multivariante de factores asociados a la RCE y supervivencia al ingreso hospitalario. El modelo resultante que mejor se adapta es el que se presenta en la [Tabla 9](#). De los datos resultantes se desprende que el ritmo inicial DF es el factor independiente con más asociación a la RCE y supervivencia con una *Odds Ratio* (OR) de 6,93 (IC 95%: 5,43; 8,85). La alerta por un médico de atención primaria o las enfermedades médicas como etiología de la PCR son también factores independientes asociados a una mayor RCE y supervivencia al hospital, OR 2,09 (IC 95%: 1,42; 3,07) y OR 1,88 (IC 95%: 1,35; 2,62) respectivamente.

Otro aspecto epidemiológico importante se centra en los intervalos de tiempo de activación y llegada de los servicios de emergencia. Gráficamente puede observarse como influye el intervalo de despacho-activación ([Figura 6](#)) en la supervivencia ([Figura 7](#)). Lo mismo puede observarse para el intervalo activación-asistencia [Figuras 8 y 9](#).

El subgrupo de pacientes de etiología presumiblemente cardiológica precisa de un análisis diferenciado pues constituye un grupo homogéneo y es el único analizado en muchos estudios de PCEH. Una mayor edad y una presencia mayor de ritmos DF son algunas de las características propias frente al conjunto global que se desprenden de la [Tabla 10](#). En

dicha tabla también se expresan otras características como distribución anual de casos, intervalos de edad, distribución por sexo, entorno, maniobras de RCP por testigo, utilización de DEA, portador de DAI, RCE y supervivencia al ingreso hospitalario, distribución por provincias y la inferencia población de los datos obtenidos mediante intervalos de confianza.

Al igual que en el análisis global, en el subgrupo de cardiológicos se comparan las características según el entorno. Los resultados, que son similares a los del grupo global, pueden observarse en la [Tabla 11](#).

La distribución de la atención a la PCEH y las características sociodemográficas también han sido analizadas en este subgrupo de pacientes cardiológicos en función de los tres tramos horarios expuestos. Se ha encontrado asociación entre la edad, la persona que alerta, la ubicación de la PCR y el intervalo de activación-asistencia, según puede observarse en la [Tabla 12](#).

Cuando se comparan las características de los casos en relación a la RCE y la supervivencia al ingreso en el hospital se evidencia que la edad, la persona que la alerta, el lugar de la PCR, el ritmo inicial, la realización de maniobras de RCP por testigos, la utilización de DEA, ser portadores de DAI y la fibrinólisis, son variables que influyen en el resultado final. Puede observarse esta asociación en la [Tabla 13](#).

Se realizaron varios modelos de análisis multivariante para encontrar las variables independientes asociadas a una mayor RCE y supervivencia al ingreso hospitalario. El modelo resultante se expone en la [Tabla 14](#). De este se deduce que el ritmo inicial DF y la realización de maniobras de SVB por testigos son los factores independientes más claramente asociados con la RCE y la supervivencia: OR 18,2 (IC95%: 10,2; 33,9) y OR 3,8 (IC95%: 1,8; 7,9) respectivamente.

### 7.1.1. Análisis epidemiológico pediátrico.

Un porcentaje pequeño corresponde a población pediátrica (menores de 14 años), 91 casos de pacientes menores, es decir, un 3.7%. La incidencia calculada según datos de INE para esta población durante el periodo de estudio es de 11.2 por 100000 habitantes-pediátricos/año. Si ampliamos la edad pediátrica hasta los 18 años el número de casos se incrementa hasta 103 (4.2%). La incidencia correspondiente para este grupo de edad, teniendo en cuenta la población de este rango de edad, según datos del INE, corresponde con 8.9 por 100.000 habitantes-pediátricos/año. La incidencia de PCEH de nuestra serie en menores de 21 años, utilizada en algunas series internacionales, es de 8.6 por 100.000 habitantes-pediátricos/año.

La [Tabla 5](#) describe la etiología de las PCEH en la edad pediátrica (<14 años).

Tomando el límite de 14 años, un 69.2% eran PCEH en varones pediátricos. Un 58.2% ocurrieron en un entorno rural. La PCEH ocurrió en el hogar en el 51.7%, en lugar público en 32.6% y el resto en un centro de atención primaria. Presentaron ritmo inicial DF tan sólo un 5.5%. Se consiguió RCE y supervivencia al ingreso hospitalario el 42.9%. Este valor no varió de forma significativa entre menores y mayores de un año: 42.5% vs 43.1% (p valor 0.56). El intervalo de despacho-activación presentó una mediana de 0.94 minutos (Cuartiles 25-75: 0.5-1.6). El intervalo de activación-asistencia presentó una mediana de tiempo de 9.37 minutos (Cuartiles 25-75: 4.7- 14.4).

Tomando los pacientes de menores de 18 años obtenemos los siguientes resultados: un 69.9% corresponden a niños varones, un 42.7% sucedieron en un entorno rural, un 47% ocurrieron en el hogar, un 38% sucedieron en lugar público y el resto (15%) en un centro de atención primaria. En este grupo el porcentaje de casos con ritmo inicial DF es del 6.8%. La

etiología considerada se distribuye de la siguiente manera: traumatismos (31.1%), cardiológica (27.2%), MSL (23.3%), causas externas (9.7%) y causas médicas (8.7%). Se consiguió RCE y supervivencia al ingreso hospitalario en 43.7% de los casos. La mediana del intervalo de despacho-activación fue de 1.0 minuto (Cuartiles 25-75: 0.5-1.7) y una mediana del intervalo activación-asistencia de 10 minutos (Cuartiles 25-75: 6.0-16.0).

## 7.2. Análisis ritmométrico

En este apartado se describen los resultados obtenidos del análisis de variabilidad temporal según el test de cosinor de componentes múltiples, según se ha explicado en el apartado de material y métodos. Esto permite estimar de manera fiable y cuantitativa la presencia o ausencia de ritmos reconocibles y poder compararlos entre sí.

### 7.2.1. Datos Globales.

El análisis cronobiológico, mediante el test del coseno simple buscando ritmos de 24 horas, de todos los casos incluidos en el estudio, mostró una acrofase global a las 10:41 horas y una batifase a las 4:40 horas. Se confirma, mediante este método estadístico, la presencia de una variabilidad temporal circadiana en la aparición de casos de PCEH. La [Figura 10](#) representa de manera gráfica la distribución horaria, advirtiendo dos picos de incidencia claramente diferenciados: uno matinal en torno a las 10 horas y otro vespertino en torno a las 18 horas.

En la [Tabla 15](#), se resumen los resultados del test de cosinor de componentes múltiples para los distintos subgrupos analizados, en busca de ritmo circadiano: sexo, grupos de edad, entorno (urbano/rural), lugar de la PCR, persona que alerta, etiología, día de la semana, supervivencia, ritmo inicial de la PCR, tipo de maniobras y año. Casi todos ellos, a excepción de las PCEH de otras etiologías médicas no cardiológicas, presentan un ritmo circadiano tipificable. Del análisis de subgrupos se observa que en las PCEH de pacientes entre 50 y 75 años el pico vespertino es el predominante ([Figuras 11, 12 y 13](#)), aunque mediante la comparación de curvas no se encuentren diferencias significativas entre los tres grupos de edad ([Tabla 16](#)). Del mismo modo, para las PCEH de etiología por agentes externos y traumatismos también se observa una mayor presencia en las horas vespertinas

(Figura 23). Los miércoles y los viernes la curva de presentación presenta características diferentes a las del resto de la semana (Figuras 30 y 32).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis cronobiológico de ritmo diario, diferenciado por sexo, grupos de edad, entorno, ritmo inicial, supervivencia y tipo de maniobras (Tabla 16). Gráficamente puede verse expresado de las Figuras 11 a 16. Pero sí que se han evidenciado ritmos circadianos con diferencias significativas según el lugar de la PCR, entre el hogar y otros lugares como el centro de atención primaria o la vía pública (Figuras 17, 18 y 19).

Existe un patrón de presentación circadiano diferenciado según la persona que pone en alerta el servicio de emergencias. Así, se distingue entre un patrón bimodal cuando el que alerta es un testigo frente a un patrón de pico principal matinal cuando la persona que alerta es un familiar o conviviente (Figura 20).

El resultado del análisis circadiano según la etiología revela que, tanto la causa cardiológica, como la etiología externa (traumática, intoxicaciones y agentes externos) evidencian un ritmo de 24 horas (Figuras 21 y 23). En el grupo de entidades médicas no cardíacas no se encuentra un ritmo diario reconocible (Figura 22). Además las curvas resultantes de la comparación según el test de amplitud-acrofase indican que las PCEH de origen cardiológico y las de causa externa presentan un patrón de presentación diferente. Así, la acrofase en los pacientes cardiológicos a las 10:07 horas, frente a la acrofase de las causas externas que es a las 18:19 horas. Gráficamente se comprueba en las Figuras 24, 25 y 26.

La presentación de casos de PCEH difiere con escasa cuantía según el día de la semana como se expresa en la Figura 27.

Existe una variabilidad temporal circadiana que difiere en función del día de la semana que se trate ([Figuras 28 a 34](#)). Lunes, martes, jueves y sábado presentan un ritmo circadiano equiparable con una acrofase en torno a las 10:30 horas y un segundo pico vespertino de menor magnitud en torno a las 19 horas. Véase la [Tabla 15](#) y la [Figura 29](#). El miércoles también presenta un patrón bimodal con un pico matinal en torno a las 10 horas y un pico vespertino-nocturno con gran acumulación de casos y que resulta en un patrón diferencial con el resto de la semana. Puede observarse esta distribución en la [Figura 30](#). El viernes también presenta un patrón bimodal con un pico matinal y un segundo pico, pero en esta ocasión, de predominio en las primeras horas de la tarde. Así, la acrofase de la curva adaptada de los viernes se sitúa en las 16:42, según puede comprobarse en la [Figura 32](#). El domingo también presenta un patrón diferente, en este caso se trata de un patrón unimodal con un pico matinal aunque con un retardo en el pico matinal, con una acrofase a las 12:29, como puede comprobarse en la [Tabla 15](#) y en la [Figura 34](#).

Se pueden comprobar las diferencias entre los distintos patrones según el día de la semana observando las [Figura 35 a 41](#) y el análisis comparativo cuantitativo en la [Tabla 16](#).

El patrón circadiano global no varía en cada uno de los tres años considerados.

El análisis circaseptano de los datos, es decir, buscando un patrón semanal de aparición de la PCEH no encontró un ritmo reconocible pese a la utilización de armónicos de 7 y 3.5 días. Tampoco en el análisis de subgrupos se evidenció un patrón semanal de aparición de casos. En la

[Figura 42](#) se muestra la curva de coseno adaptada para un periodo de 7 días y en [Figura 27](#) la distribución porcentual de los casos según el día de la semana, no encontrándose diferencias significativas tampoco según el test de  $\chi^2$ . Las [Figuras 43 y 44](#) son

otros ejemplos del intento de búsqueda de ritmo semanal, en este caso en subgrupo según el sexo. No se encontraron diferencias en ninguno de los subgrupos estudiados.

Los datos se sometieron a un nuevo análisis temporal, en este caso de distribución estacional a lo largo de los 365 días del año. Se construyó nuevamente una curva de coseno adaptada utilizando armónicos de 3, 6 y 12 meses para una mejor aproximación y mayor potencia del método estadístico. Este método no encontró un patrón circanual, teniendo en cuenta el global de los casos aparecidos en los tres años estudiados. Sin embargo, si encontró un ritmo reconocible estacional en el análisis de subgrupos, en concreto, en función del entorno y en función de la persona que alerta. El resto de resultados de este análisis puede comprobarse en la [Tabla 17](#). La curva resultante del análisis global de las PCEH durante los tres años es la que aparece en la [Figura 45](#). Según la curva resultante de la comparación entre el entorno rural y urbano ([Figura 46](#)), los casos aparecidos en el entorno rural tienen una distribución preferente en los meses cálidos (mayo a septiembre) con una acrofase el 21 de Junio y una batifase el 8 de abril. Sin embargo, en el entorno urbano los casos se centran en los meses de otoño-invierno con una acrofase el 13 de diciembre y una batifase el 23 de Septiembre.

También en el análisis circanual se muestra una variabilidad temporal estacional en el subgrupo de víctimas cuya persona que alerta es un familiar o conviviente. Las alertas se producirían con mayor frecuencia en los meses invernales ([Figura 47](#)).

### 7.2.2. Datos en subgrupo de etiología cardiológica.

El proceso de análisis de los datos se repitió para el grupo homogéneo de víctimas de PCEH cuyo origen es presumiblemente cardiológico. La aplicación del test de cosinor de componentes múltiples permite verificar la presencia de ritmo reconocible circadiano en este grupo. Del mismo modo se verifica ritmo circadiano en todos los subgrupos de las variables analizadas: sexo, grupos de edad (a excepción de los menores de 50 años), entorno, persona que alerta, día de la semana, supervivencia, ritmo inicial y año. Las diferentes acrofases, batifases, intervalos de confianza y presencia de ritmo se presentan en la [Tabla 18](#). La [Figura 48](#) corresponde a la curva de coseno adaptada de todos los casos de PCEH de origen cardiológico. Las curvas correspondientes a la comparativa de grupos de edad se presentan en las [Figuras 48 a 50](#). A pesar de la morfología del grupo de edad menor de 50 años, la comparativa entre grupos mediante el test de acrofase-amplitud no encuentra diferencias significativas. Esto puede ser debido a la escasa diferencia en amplitud entre las acrofases y pico vespertino en ambas series. Tanto las víctimas en el entorno rural como aquellas que residen en áreas urbanas presentan ritmo circadiano, sin que difieran en su patrón de presentación ([Tabla 19](#)). La comparación según el lugar de la PCR revela que tanto las acaecidas en la vía pública como en centros de atención primaria presentan una acrofase más retrasada y un segundo pico vespertino de casi igual intensidad que el de la mañana ([Figuras 53 y 54](#)). Sin embargo, el patrón de aparición circadiana en las PCR ocurridas en el hogar se asemeja al patrón general de los pacientes cardiológicos. Los valores de acrofase y batifase pueden observarse en la [Tabla 18](#).

De la comparación entre las curvas circadianas, según la persona que alerta, se concluye que existe un patrón diferente entre los familiares o convivientes y testigos, debido

al segundo pico vespertino, más importante en el grupo de testigos ([Tabla 19](#) y [Figura 55](#)). Lo mismo sucede entre el grupo de familiares y la alerta por otros ([Figura 56](#)).

En el análisis diferenciado por día de la semana, el miércoles, de la misma manera que en el análisis de los datos globales, se comporta de un modo diferente en cuanto a su patrón circadiano. Los miércoles presentan una acrofase vespertina que difiere del resto de la semana. Puede observarse en las [Figuras 57](#) a [61](#).

La RCE y supervivencia al ingreso hospitalario, el ritmo inicial o el tipo de maniobras no difieren en el patrón circadiano ([Tabla 19](#) y [Figuras 62](#) y [63](#)).

El análisis en busca de ritmo circaseptano tampoco encuentra un patrón semanal ni en los datos globales del subgrupo de cardiológicos ni en ninguno de los otros subgrupos considerados.

El análisis en busca de un patrón anual en el grupo de cardiológicos arroja un resultado equiparable al del conjunto global de PCR ([Figura 64](#)). No se encuentra un patrón estacional en el conjunto de víctimas de PCEH de etiología cardiológica. Se evidencia un patrón circanual según el entorno, con un predominio de casos en los meses cálidos en el ámbito rural y de los meses invernales en el medio urbano.

### 7.3. Distribución geoespacial

Las autoridades sanitarias, en sus tareas de vigilancia en Salud Pública, tienen en los sistemas de información geográfica una herramienta fundamental para conocer cómo se extiende una enfermedad, estudiar su posible relación con un potencial foco de riesgo, o localizar un brote epidémico.

El sistema de geolocalización ArcGis™, en versión de prueba de 30 días, nos ha permitido una aproximación al problema epidemiológico dando una extensión geográfica al problema.

Los resultados de la aplicación de este sistema son tres mapas temáticos:

En el [Mapa 1](#) se ponen de manifiesto la localización de los recursos del sistema de Emergencias Sanitarias de Castilla y León.

El [Mapa 2](#) es un mapa que expresa las diferencias en la incidencia reportada, de media en los tres años del estudio, de PCEH en cada provincia.

El [Mapa 3](#) es una aproximación a la localización territorial de cada evento de PCEH, en función del código postal de la zona básica de salud donde sucede. Además puede apreciarse la relación entre el evento y la lejanía respecto a los recursos más cercanos que pueden activarse.

## 8. TABLAS.

### 8.1. Análisis epidemiológico de la parada cardio-respiratoria. Análisis

#### Global

Tabla 1. Población de Castilla y León, global y por provincias

	2008	2007	2006
Ávila	171815	168638	167818
Burgos	373672	365972	363874
León	500200	497387	498223
Palencia	173454	173281	173153
Salamanca	353404	351326	353110
Segovia	163899	159322	156598
Soria	94646	93593	93503
Valladolid	529019	521661	519249
Zamora	197221	197237	197492
CyL	2559338	2530424	2525026

Fuente: INE (www.ine.es)

Tabla 2. Incidencia de la parada cardio-respiratoria en Castilla y León, global y por provincias

	Nº global PCR	Casos por 100.000 habitantes/año	RCE al ingreso hosp.	% RCE	Incidencia RCE /100.000 hab.
Ávila	189	37,18	60	31,75	11,80
Burgos	403	36,52	108	26,80	9,79
León	456	30,49	148	32,46	9,89
Palencia	156	30,01	45	28,85	8,66
Salamanca	327	30,91	101	30,89	9,55
Segovia	157	32,72	39	24,84	8,13
Soria	98	34,78	32	32,65	11,36
Valladolid	512	32,61	170	33,20	10,83
Zamora	167	28,21	50	29,94	8,45
Castilla y León	2465	32,37	753	30,55	9,89

\* RCE: Recuperación de la circulación espontánea

Tabla 3. Características generales de la parada cardio-respiratoria

Características generales de la parada cardio-respiratoria			
VARIABLES	n=2465	Parámetro	Estimación
<b>Año</b>			
2006	829	33,63%	
2007	845	34,28%	
2008	791	32,09%	
<b>Edad</b>	2465	63,42	IC 95% (62,60;64,25)
*		69	(53-79)
<b>Intervalos de edad</b>			
<50	516	21,0%	
50-75	1100	44,6%	
>75	849	34,4%	
<b>Niños (&lt;14 años)</b>	91	3,7%	
<b>Adultos (≥18 años)</b>	2362	95,8%	
<b>Sexo</b>			
Hombres	1721	69,7%	IC95% (67,89;71,51)
Mujeres	744	30,3%	IC95% (28,49;32,11)
<b>Lugar de PCR</b>			
Hogar	1624	65,9%	IC95% (64,03;67,77)
Lugar Público	553	22,4%	IC95% (20,75;24,05)
Centro A. Primaria	204	8,3%	IC95% (7,21;9,39)
No codificado	84	3,4%	
<b>Persona que alerta</b>			
Familiar/Conviviente	987	40,04%	IC95% (38,11;41,97)
Transeúnte	916	37,16%	IC95% (35,25;39,07)
Médico de Atención Primaria	371	15,05%	IC95% (13,64;16,46)
Fuerzas de Seguridad	52	2,11%	IC95% (1,54;2,68)
Otros	139	5,64%	IC95% (4,73;6,55)
<b>Medio</b>			
Urbano	1618	65,60%	IC95% (63,72;67,48)
Rural	847	34,40%	IC95% (32,52;36,28)
<b>Etiología simplificada</b>			
Cardiológica	1875	76,06%	IC95% (74,38;77,75)
Otras Causas médicas	257	10,43%	IC95% (9,22;11,63)
Causas externas	333	13,51%	IC95% (12,16;14,86)
<b>RCP por testigos</b>			
Sí	428	17,36%	IC95% (15,87;18,86)
No	173	7,02%	IC95% (6,01;8,03)
Desconocido	1864	75,62%	IC95% (73,92;77,31)
<b>Ritmo inicial</b>			
DF	458	19%	IC95% (17,04;20,12)
No DF	2007	81%	IC95% (79,88;82,96)
<b>Supervivencia al ingreso hospitalario</b>			
RCE al hospital	753	30,50%	IC95% (28,68;32,32)
Exitus	1712	69,50%	IC95% (67,68;71,32)

\* Mediana y Cuartil 25 – Cuartil 75

† RCE: Recuperación de la circulación espontánea

‡ DF: Desfibrilable

¶ IC95%: Intervalo de confianza al 95%

*Continuación. Características generales de la parada cardio-respiratoria			
VARIABLES	n=2465	Parámetro	
<b>Especifican uso DEA</b>			
Sí	120	4,90%	IC95% (4,05;5,75)
No	2345	95,10%	IC95% (94,25;95,95)
<b>Portador DAI</b>			
Sí	11	0,40%	IC95% (0,15;0,65)
No	2454	99,60%	IC95% (99,35;99,85)
<b>Transporte</b>			
Helicóptero	72	2,90%	
Transporte terrestre	2393	97,10%	
<b>Fibrinólisis</b>			
Sí	22	0,90%	
No	2443	99,10%	
<b>Provincia</b>			
Avila	189	7,67%	IC95% (7,65;8,72)
Burgos	403	16,35%	IC95% (16,32;17,81)
Leon	456	18,50%	IC95% (18,47;20,03)
Palencia	156	6,33%	IC95% (6,31;7,29)
Salamanca	327	13,27%	IC95% (13,24;14,6)
Segovia	157	6,37%	IC95% (6,35;7,33)
Soria	98	3,98%	IC95% (3,96;4,75)
Valladolid	512	20,77%	IC95% (20,74;22,37)
Zamora	167	6,77%	IC95% (6,75;7,77)
<b>Intervención</b>			
SVB	471	19,10%	IC95% (19,07;20,65)
SVA	1994	80,90%	IC95% (80,87;82,45)
<b>Retrasos</b>			
Intervalo de despacho-activación (min)	2430	1,69	IC95% (1,63;1,75)
*		1,30	(0,78-2,05)
Intervalo de activación-asistencia (min)	2260	11,28	IC95% (10,91;11,66)
*		8,62	(5,44-14,26)

\* Mediana y Cuartil 25 – Cuartil 75

† RCE: Recuperación de la circulación espontánea

‡ DF: Desfibrilable

¶ IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 4. Etiología de la parada cardiaca extrahospitalaria

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Cardiológica	1875	76,1%
Traumatismos	218	8,8%
Enfermedad Pulmonar	110	4,5%
Patología Cerebrovascular	61	2,5%
Asfixia	50	2,0%
Sobredosis de fármacos	24	1,0%
MSL	24	1,0%
Hemorragia Digestiva	21	0,9%
TEP	12	0,5%
Otras causas externas	12	0,5%
Otras formas de suicidio	11	0,4%
Ahogamiento	10	0,4%
Neoplasia Maligna	8	0,3%
Descargas eléctricas/rayos	8	0,3%
Diabetes Mellitus	7	0,3%
Epilepsia	5	0,2%
Obstétrica	4	0,2%
Shock Anafiláctico	2	0,1%
Shock séptico	2	0,1%
Patología Renal	1	0,05%
<b>Total</b>	<b>2465</b>	<b>100%</b>

\*MSL: Muerte súbita del lactante

† TEP: Tromboembolismo pulmonar

Tabla 5. Etiología paradas cardio-respiratorias pediátricas

Etiología de parada cardio-respiratoria pediátrica		
Etiología	Frecuencia	Porcentaje
<b>&lt; 1 año</b>		
Cardiológica	10	19,6%
Otras causas médicas	6	11,8%
Traumática	9	17,6%
Externas	2	3,9%
MSL	24	47,1%
	51	100,0%
<b>&gt;1 año</b>		
Cardiológica	15	37,5%
Otras causas médicas	3	7,5%
Traumática	16	40,0%
Externas	6	15,0%
	40	100,0%
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 6. Características según entorno

Características según entorno					
	n	Urbano	n	Rural	
<b>Edad</b>	1618	64,72 (63,73;65,70)	847	60,95 (59,50;62,39)	p<0,001
<b>Sexo(Hombre)</b>	1120	69,3%	594	70,9%	p=0,407
<b>*RCE hospital</b>	506	31,3%	247	29,2%	p=0,279
<b>Persona que alerta</b>					p<0,001
Familiares/Convivientes	744	46,0%	243	28,7%	
Médico Atención Primaria	131	8,1%	240	28,3%	
Transeúnte	601	37,1%	315	37,2%	
FF. Seguridad	38	2,3%	14	1,7%	
Otros	104	6,4%	35	4,1%	
<b>Lugar de la PCR</b>					p<0,001
Lugar público	318	20,30%	235	28,80%	
Centro A. Primaria	84	5,40%	120	14,70%	
Hogar	1162	74,30%	462	56,50%	
<b>Etiología</b>					p<0,001
Cardiológica	1250	77,30%	625	73,80%	
Medicas no cardiacas	181	11,20%	76	9,00%	
Causas Externas	187	11,60%	146	17,20%	
<b>RCP básica testigos</b>					p<0,001
Sí	218	13,50%	210	24,80%	
No	131	8,10%	42	5,00%	
Desconocido	1269	78,40%	525	70,20%	
<b>Ritmo inicial</b>					p=0,256
DF	311	19,20%	147	17,40%	
No DF	1307	80,80%	700	82,60%	
<b>Especifican DEA</b>					p=0,001
Sí	61	3,80%	59	7%	
No	1557	96,20%	788	93,00%	
<b>Portador DAI</b>					p=0,350
Sí	9	0,60%	2	0,20%	
NO	1609	99,40%	845	99,80%	
<b>Maniobras</b>					p=0,214
SVB	295	18,20%	172	20,30%	
SVA	1323	81,80%	675	79,70%	
<b>Fibrinolisis</b>					p=0,022
Sí	9	0,60%	13	1,50%	
No	1609	99,40%	834	98,50%	
<b>Tramo horario</b>					p=0,06
De 0 a 8 H	400	24,70%	176	20,80%	
De 8 a 16 H	681	42,10%	389	45,90%	
De 16 a 24 H	537	33,20%	282	33,30%	
<b>Intervalo de despacho-activación(min)</b>	1596	1,63 (1,55;1,71)	834	1,82 (1,72;1,92)	p<0,001
<b>Intervalo de activación-asistencia(min)</b>	1519	8,32 (8,02;8,63)	713	17,59 (16,79;18,38)	p<0,001

\*RCE: Recuperación de la circulación espontánea

† Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

Tabla 7. Características globales de la parada cardio-respiratoria según tramo horario

Características según tramo horario							
	n	De 0 - 8 H	n	De 8 -16 H	n	De 16 - 24 H	
<b>Edad</b>	574	61,84 (60,12;63,57)	1064	64,94 (63,74;66,13)	816	62,56 (61,09;64,04)	<b>p=0,009</b>
<b>Intervalo de Edad</b>							<b>p=0,222</b>
<50	129	22,5%	202	19,0%	185	22,7%	
50-75	259	45,1%	480	45,1%	350	42,9%	
>75	186	32,4%	382	35,9%	281	34,4%	
<b>Entorno</b>							<b>p=0,060</b>
Urbano	400	69,4%	681	63,6%	537	65,6%	
Rural	176	30,6%	389	36,4%	282	34,4%	
<b>Persona que alerta</b>							<b>p&lt;0,001</b>
Fam./Conviviente	299	51,9%	382	35,7%	306	37,4%	
Médico At. Primaria	88	15,3%	167	15,6%	116	14,2%	
Transeúnte	149	25,9%	436	40,7%	331	40,4%	
FF. Seguridad	7	1,2%	26	2,4%	19	2,3%	
Otros	33	5,7%	59	5,5%	47	5,7%	
<b>Lugar de la PCR</b>							<b>p&lt;0,001</b>
Lugar público	72	12,6%	276	27,1%	205	25,9%	
Centro A. Primaria	41	7,2%	93	9,1%	70	8,8%	
Hogar	457	80,2%	650	63,8%	517	65,3%	
<b>Etiología</b>							<b>p&lt;0,001</b>
Cardiológica	452	78,5%	818	76,4%	605	73,9%	
Medicas no cardiacas	77	13,4%	96	9,0%	84	10,3%	
Causas Externas	47	8,2%	156	14,6%	130	15,9%	
<b>RCP básica testigos</b>							<b>p=0,157</b>
Sí	90	15,6%	205	35,0%	133	16,2%	
No	34	5,9%	81	34,2%	58	7,1%	
Desconocido	452	78,5%	784	30,8%	628	76,7%	
<b>Ritmo inicial</b>							<b>p=0,176</b>
DF	92	16,0%	207	19,3%	159	19,4%	
No DF	484	84,0%	863	80,7%	660	80,6%	
<b>Intervalo de despacho-activación (min)</b>	525	1,65(1,48;1,72)	971	1,75(1,65;1,86)	736	1,52(1,43;1,60)	<b>p=0,082</b>
<b>Intervalo de activación-asistencia (min)</b>	525	12,09 (11,28;12,89)	971	11,30 (10,70;11,90)	736	10,69 (10,12;11,26)	<b>p&lt;0,001</b>

\*RCE: Recuperación de la circulación espontánea

† Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

Tabla 8. Características según supervivencia al ingreso hospitalario

Características según RCE y supervivencia al ingreso hospitalario					
	n	RCE	n	Exitus	
<b>Edad</b>	753	62,42 (60,55;63,64)	1712	64,01 (63,04;64,98)	p=0,045
<b>Sexo(Hombre)</b>	528	70,1%	1186	69,7%	p=0,828
<b>Entorno</b>					p=0,279
Urbano	506	67,2%	1112	65,0%	
Rural	247	32,8%	600	35,0%	
<b>Persona que alerta</b>					p<0,001
Familiares/Convivientes	246	32,7%	741	43,3%	
Médico At. Primaria	169	22,4%	202	11,8%	
Transeúnte	274	36,4%	642	37,5%	
FF. Seguridad	12	1,6%	40	2,3%	
Otros	52	6,9%	87	5,1%	
<b>Lugar de la PCR</b>					p<0,001
Lugar público	168	23,1%	385	23,3%	
Centro A. Primaria	100	13,7%	104	6,3%	
Hogar	461	63,2%	1163	70,4%	
<b>Etiología</b>					p=0,064
Cardiológica	561	74,5%	1314	76,8%	
Medicas no cardiacas	95	12,6%	162	9,5%	
Causas Externas	97	12,9%	236	13,8%	
<b>RCP básica testigos</b>					p<0,001
Sí	31	4,1%	142	8,3%	
No	196	26,0%	232	13,6%	
Desconocido	526	69,9%	1338	78,2%	
<b>Ritmo inicial</b>					p=0,001
DF	308	40,9%	150	8,8%	
No DF	445	59,1%	1562	91,2%	
<b>Especifican DEA</b>					p=0,001
Sí	54	7,2%	66	3,9%	
No	699	92,8%	1646	96,1%	
<b>Portador DAI</b>					p<0,001
Sí	10	1,3%	1	0,1%	
NO	743	98,7%	1711	99,9%	
<b>Maniobras</b>					p<0,001
SVB	64	8,5%	403	23,5%	
SVA	689	91,5%	1309	76,5%	
<b>Fibrinólisis</b>					p=0,019
Sí	741	98,4%	1702	99,4%	
No	12	1,6%	10	0,6%	
<b>Tramo horario</b>					p=0,167
De 0 a 8 H	160	21,2%	416	24,3%	
De 8 a 16 H	345	45,8%	725	42,3%	
De 16 a 24 H	248	33,0%	571	33,4%	
<b>Intervalo de despacho-activación (min)</b>	687	1,62 (1,52;1,73)	1545	1,64 (1,57;1,72)	p=0,415
<b>Intervalo de activación-asistencia (min)</b>	687	11,6 (10,9;12,4)	1545	11,1 (10,7;11,6)	P=0,738

\*RCE: Recuperación de la circulación espontánea

† Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

Tabla 9. Modelo de regresión logística de factores asociados a la supervivencia

Modelo de Regresión logística de factores asociados a RCE y supervivencia al ingreso hospitalario						
	Coef	E.T.	Sig	OR	IC 95%	
<b>Edad</b>	-0,003	0,003	,363	0,997	0,99	1,04
<b>Sexo (Hombre)</b>	-0,050	0,117	,670	0,951	0,76	1,19
<b>Etiología (ref. cardiológicos)</b>			,001			
Causas Médicas	0,633	0,169	,001	1,884	1,35	2,62
Causas Externas	0,025	0,183	,246	1,026	0,72	1,47
<b>Ritmo (ref. No DF)</b>						
Ritmo DF	1,936	0,136	,000	6,930	5,43	8,85
<b>Tramo horario (Ref. 0-8H)</b>			,251			
De 8 a 16 H	0,167	0,138	,228	1,182	0,90	1,55
De 16 a 24 H	0,001	0,14	0,997	1,001	0,75	1,31
<b>Persona que alerta (Ref. Familiar/Conviviente)</b>						
Médico de At. Primaria	0,738	0,197	,001	2,092	1,42	3,07
Transeúnte	0,209	0,139	,132	1,233	0,94	1,62
Fuerzas de Seguridad	-0,504	0,476	,290	0,604	0,24	1,54
Otros	0,515	0,234	,028	1,673	1,06	2,65
<b>Lugar de la PCR (Ref. Hogar)</b>						
Lugar Público	0,174	0,161	,278	1,190	0,86	1,63
Centro A. Primaria	0,150	0,230	,513	1,620	0,74	1,82
<b>Urbano (Ref. Rural)</b>	0,242	0,136	,075	1,274	0,97	1,66
<b>Intervalo de despacho-activación (min)</b>	0,001	0,001	,993	1,000	0,99	1,01
<b>Intervalo de activación-asistencia (min)</b>	-1,640	0,007	,770	1,002	0,98	1,02

## 8.2. Análisis epidemiológico de pacientes cardiológicos.

Tabla 10. Características de la parada cardiaca extrahospitalaria de presumible origen cardiológico

	n=1875	Parámetro	Estimación
<b>Año</b>			
2006	574	30,6%	
2007	638	34,0%	
2008	663	35,4%	
<b>Edad</b>	1875	66,79	IC 95% (66,0;67,6)
		71	(58-79)
<b>Intervalos de edad</b>			
<50	274	14,6%	IC95% (13;16,2)
50-75	904	48,2%	IC95% (45,93;50,47)
>75	686	36,6%	IC95% (34,41;38,79)
<b>Sexo</b>			
Hombres	1328	70,8%	IC95% (68,74;72,86)
Mujeres	547	29,2%	IC95% (27,14;31,26)
<b>Lugar de PCR</b>			
Hogar	1315	70,1%	IC95% (68,03;72,17)
Lugar Público	309	16,5%	IC95% (14,82;18,18)
Centro A. Primaria	173	9,2%	IC95% (7,89;10,51)
No codificado	78	4,2%	
<b>Persona que alerta</b>			
Familiar/Conviviente	806	43,0%	IC95% (40,76;45,24)
Transeúnte	623	33,2%	IC95% (31,07;35,33)
Médico At. Primaria	317	16,9%	IC95% (15,2;18,6)
Fuerzas. Seguridad	29	1,5%	IC95% (0,95;2,05)
Otros	100	5,3%	IC95% (4,29;6,31)
<b>Entorno</b>			
Urbano	1250	66,7%	IC95% (64,53;68,8)
Rural	625	33,3%	IC95% (31,2;35,47)
<b>RCP por testigos</b>			
Sí	317	16,9%	IC95% (15,2;18,6)
No	115	6,1%	IC95% (5,02;7,18)
Desconocido	1443	77,0%	IC95% (75,1;78,9)
<b>Ritmo inicial</b>			
DF	412	29,9%	IC95% (27,83;31,97)
No DF	1463	70,1%	IC95% (68,03;72,17)

\* Mediana y Cuartil 25 – Cuartil 75

† RCE: Recuperación de la circulación espontánea

‡ DF: Desfibrilable

¶ IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 9. Continuación			
	n=1875	Parámetro	Estimación
<b>Intervención</b>			
SVB	370	19,7%	
SVA	1505	80,3%	
<b>Supervivencia al ingreso hospitalario</b>			
RCE al hospital	561	29,9%	IC95% (27,83;31,97)
Exitus	1314	70,1%	IC95% (68,03;72,17)
<b>Especifican uso DEA</b>			
Sí	110	5,9%	
No	1765	94,1%	
<b>Portador DAI</b>			
Sí	10	0,5%	
No	1865	99,5%	
<b>Transporte</b>			
Helicóptero	43	2,3%	
Transporte terrestre	1832	97,7%	
<b>Fibrinólisis</b>			
Sí	20	1,1%	
No	1855	98,9%	
<b>Provincia</b>			
Avila	143	7,6%	
Burgos	298	15,9%	
Leon	341	18,2%	
Palencia	122	6,5%	
Salamanca	262	14,0%	
Segovia	119	6,3%	
Soria	66	3,5%	
Valladolid	393	21,0%	
Zamora	131	7,0%	
<b>Retrasos</b>			
Intervalo de despacho-activación (min)	1728	1,70	IC95% (1,63;1,78)
*		1,32	0,80-2,12
Intervalo de activación-asistencia (min)	1728	12,81	IC95% (12,4;13,3)
*		10	7,00-16,00

\* Mediana y Cuartil 25 – Cuartil 75

† RCE: Recuperación de la circulación espontánea

‡ DF: Desfibrilable

¶ IC95%: Intervalo de confianza al 95%

Tabla 11. Características según entorno en pacientes cardiológicos

Características según entorno en pacientes cardiológicos					
	n	Urbano	n	Rural	
<b>Edad</b>	1248	67,27(66,32;68,21)	616	65,90(64,59;67,21)	p=0,021
<b>Sexo(Hombre)</b>	880	70,5%	443	71,9%	p=0,513
<b>Supervivencia al hospital</b>	377	30,2%	184	29,4%	P=0,748
<b>Persona que alerta</b>					p<0,001
Familiar/Conviviente	605	48,4%	201	32,2%	
Médico At. Primaria	112	9,0%	205	32,8%	
Transeúnte	439	35,1%	184	29,4%	
FF. Seguridad	22	1,8%	7	1,1%	
Otros	72	5,8%	28	4,5%	
<b>Lugar de la PCR</b>					p<0,001
Lugar público	201	16,8%	108	18,1%	
Centro A. Primaria	72	6,0%	101	16,9%	
Hogar	926	77,2%	389	65,1%	
<b>RCP básica testigos</b>					p<0,001
Sí	162	13,0%	155	24,8%	
No	83	6,6%	32	5,1%	
Desconocido	1005	80,4%	438	70,1%	
<b>Ritmo inicial</b>					p=0,607
DF	279	22,3%	133	21,3%	
No DF	971	77,7%	492	78,7%	
<b>Especifican DEA</b>					p<0,001
Sí	54	4,3%	56	9,0%	
No	1196	95,7%	569	91,0%	
<b>Portador DAI</b>					p=0,511
Sí	8	0,6%	2	0,3%	
NO	1242	99,4%	623	99,7%	
<b>Maniobras</b>					p=0,073
SVB	232	18,6%	138	22,1%	
SVA	1018	81,4%	487	77,9%	
<b>Fibrinolisis</b>					p=0,016
Sí	8	0,6%	12	1,9%	
No	1242	99,4%	613	98,1%	
<b>Tramo horario</b>					p=0,306
De 0 a 8 H	310	24,8%	142	22,7%	
De 8 a 16 H	530	42,4%	288	46,1%	
De 16 a 24 H	410	32,8%	195	31,2%	
<b>Intervalo de despacho-activación (min)</b>	1250	1,60 (1,52;1,69)	625	1,92 (1,78;2,06)	p<0,001
<b>Intervalo de activación-asistencia (min)</b>	1190	9,7 (9,4;10,1)	538	19,6 (18,6;20,6)	p<0,001

\*RCE: Recuperación de la circulación espontánea

† Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

‡DF: Desfibrilable

¶ DEA: Desfibrilador semiautomático.

\*\* DAI: Desfibrilador automático implantado

Tabla 12. Características según tramo horario en paradas cardio-respiratorias de origen cardiológico

Características según tramo horario							
	n	De 0 - 8 H	n	De 8 - 16 H	n	De 16 - 24 H	
<b>Edad</b>	450	64,11 (62,36;65,86)	812	68,34 (67,22;69,46)	602	66,53 (65,06;68,01)	p=0,002
<b>Intervalo de Edad</b>							p=0,072
<50	77	17,1%	101	12,4%	96	15,9%	
50-75	225	50,0%	397	48,9%	282	46,8%	
>75	148	32,9%	314	38,7%	224	37,2%	
<b>Entorno</b>							P=0,306
Urbano	310	68,6%	530	64,8%	410	67,8%	
Rural	142	31,4%	288	35,2%	195	32,2%	
<b>Persona que alerta</b>							p<0,001
Familiar/Conviviente	237	52,4%	321	39,2%	248	41,0%	
A. Primaria	74	16,4%	148	18,1%	95	15,7%	
Transeúnte	112	24,8%	293	35,8%	218	36,0%	
FF. Seguridad	3	0,7%	16	2,0%	10	1,7%	
Otros	26	5,8%	40	4,9%	34	5,6%	
<b>Lugar de la PCR</b>							p<0,001
Lugar público	40	9,0%	156	20,3%	113	19,4%	
Centro A. Primaria	32	7,2%	84	10,9%	57	9,8%	
Hogar	374	83,9%	530	68,8%	411	70,7%	
<b>RCP básica testigos</b>							p=0,120
Sí	21	4,6%	55	6,7%	39	6,4%	
No	69	15,3%	155	18,9%	93	15,4%	
Desconocido	362	80,1%	608	74,3%	473	78,2%	
<b>Ritmo inicial</b>							P=0,264
DF	87	19,2%	188	23,0%	137	22,6%	
No DF	365	80,8%	630	77,0%	468	77,4%	
<b>Intervalo de despacho-activación</b>	452	1,62(1,51;1,74)	818	1,82(1,69;1,96)	605	1,59(1,47;1,71)	P=0,099
<b>Intervalo de activación-asistencia</b>	412	13,72 (12,72;14,71)	750	12,80 (12,08;13,52)	566	12,05 (11,35;12,75)	p<0,001

\* Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

Tabla 13. Características según RCE y supervivencia al hospital de pacientes cardiológicos

Características según RCE y supervivencia al hospital de pacientes cardiológicos					
	n	RCE al hospital	n	Exitus	
<b>Edad</b>	561	65,2 (63,8;66,7)	1314	67,5 (66,6;68,4)	<b>p=0,007</b>
<b>Sexo(Hombre)</b>	408	72,7%	915	70,2%	p=0,263
<b>Entorno</b>					p=0,748
Urbano	377	67,2%	873	66,4%	
Rural	184	32,8%	441	33,6%	
<b>Persona que alerta</b>					<b>p&lt;0,001</b>
Familiar/Conviviente	187	33,3%	619	47,1%	
A. Primaria	148	26,4%	169	12,9%	
Transeúnte	189	33,7%	434	33,0%	
FF. Seguridad	3	0,5%	26	2,0%	
Otros	34	6,1%	66	5,0%	
<b>Lugar de la PCR</b>					<b>p&lt;0,001</b>
Lugar público	99	18,4%	210	16,7%	
Centro A. Primaria	85	15,8%	88	7,0%	
Hogar	354	65,8%	961	76,3%	
<b>RCP básica testigos</b>					<b>p&lt;0,001</b>
Sí	157	28,0%	160	12,2%	
No	22	3,9%	93	7,1%	
Desconocido	382	68,1%	1061	80,7%	
<b>Ritmo inicial</b>					<b>p&lt;0,001</b>
DF	284	50,6%	128	9,7%	
No DF	277	49,4%	1186	90,3%	
<b>Especifican DEA</b>					<b>p&lt;0,001</b>
Sí	53	9,4%	57	4,3%	
No	508	90,6%	1257	95,7%	
<b>Portador DAI</b>					<b>p&lt;0,001</b>
Sí	10	1,8%	0	0,0%	
NO	551	98,2%	1314	100,0%	
<b>Maniobras</b>					<b>p&lt;0,001</b>
SVB	51	9,1%	319	24,3%	
SVA	510	90,9%	995	75,7%	
<b>Fibrinólisis</b>					<b>p=0,024</b>
Sí	11	2,0%	9	0,7%	
No	550	98,0%	1305	99,3%	
<b>Tramo horario</b>					p=0,186
De 0 a 8 H	120	21,4%	332	25,3%	
De 8 a 16 H	256	45,6%	562	42,8%	
De 16 a 24 H	185	33,0%	420	32,0%	
<b>Intervalo de despacho-activación (min)</b>	530	1,65 (1,53;1,76)	1198	1,73 (1,63;1,83)	p=0,202
<b>Intervalo de activación-asistencia (min)</b>	530	13,7 (12,7;14,6)	1198	12,4 (11,9;12,9)	p=0,583

\*RCE: Recuperación de la circulación espontánea

† Resultados expresados en porcentaje o media±IC95% (Intervalo de confianza al 95%)

‡DF: Desfibrilable

¶ DEA: Desfibrilador semiautomático.

\*\* DAI: Desfibrilador automático implantado

Tabla 14. Modelo de regresión logística de factores asociados a la RCE y supervivencia al hospital de las paradas cardio-respiratorias de origen cardiológico

Modelo de Regresión logística de factores asociados a la RCE y supervivencia al hospital de las paradas cardio-respiratorias de origen cardiológico						
	Coef	E.T.	Sig	OR	IC 95%	
<b>Edad</b>	-0,010	0,009	,245	0,990	0,98	1,01
<b>Sexo (Hombre)</b>	0,264	0,291	,365	1,302	0,74	2,30
<b>Ritmo (ref. No DF)</b>						
Ritmo DF	2,924	0,306	,001	18,618	10,21	33,94
<b>RCP por testigo</b>	1,342	0,384	,001	3,826	1,84	7,93
<b>Tramo horario (Ref. 0-8H)</b>						
De 8 a 16 H	-0,042	0,349	,904	0,959	0,48	1,90
De 16 a 24 H	-0,051	0,384	,894	0,950	0,45	2,02
<b>Persona que alerta (Ref. familiar/conviviente)</b>						
Médico de At. Primaria	0,578	0,415	,164	1,782	0,79	4,02
Testigo	0,536	0,403	,183	1,709	0,78	3,76
Otros	0,881	0,580	,129	2,413	0,77	3,76
<b>Lugar del PCR (Ref. Hogar)</b>						
Lugar Público	-0,093	0,456	,838	0,911	0,37	2,23
Centro A. Primaria	-0,194	0,400	,628	0,824	0,38	1,81
<b>Urbano (Ref. Rural)</b>	-0,246	0,316	,604	1,279	0,69	2,38
<b>Intervalo de despacho-activación</b>	0,001	0,001	,732	1,000	0,99	1,00
<b>Intervalo de activación-asistencia</b>	0,011	0,014	,423	1,011	0,99	1,04

### 8.3. Análisis cronobiológico.

Tabla 15. Variabilidad temporal circadiana por grupos

Variable		Acrofase		Batifase		Existencia de variabilidad temporal		
		Hora	IC95%	Hora	IC95%	T 8	T12	T24
Global	-	10:41	(10:19;11:04)	04:40	(03:42;05:15)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Sexo	Hombre	10:58	(10:22;11:36)	04:41	(11:36;05:46)	p=0,02	p<0,001	p<0,001
	Mujer	10:35	(10:08;11:05)	04:42	(03:25;05:23)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
Grupos de edad	<50	10:42	(10:21;11:05)	04:42	(03:44;05:16)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
	50-75	18:56	(17:42;20:04)	04:05	(11:58;06:22)	p=0,162	p=0,018	p<0,001
	>75	10:24	(10:03;10:48)	04:35	(03:54;05:05)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Entorno	Urbano	10:37	(10:07;11:10)	04:36	(11:10;05:27)	p=0,009	p<0,001	p<0,001
	Rural	10:50	(10:23;11:22)	04:51	(03:39;05:29)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Lugar de PCR	Lugar público	10:50	(10:12;11:40)	04:22	(11:40;05:18)	p=0,013	p=0,003	p<0,001
	C. Sanitario	11:55	(10:48;20:00)	00:16	(20:00;07:38)	p=0,078	p=0,834	p<0,001
	Hogar	10:25	(09:53;11:00)	04:40	(03:10;05:28)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
Persona que alerta	Fam./Conviviente	09:58	(09:02;11:05)	03:53	(02:39;04:53)	p=0,555	p<0,001	p<0,001
	Med. A. Primaria	11:04	(10:19;11:04)	05:44	(11:56;06:40)	p=0,017	p=0,147	p<0,001
	Transeúnte	10:52	(10:33;11:13)	05:05	(04:19;05:35)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Otros	10:51	(09:23;19:46)	00:12	(19:46;07:05)	p=0,178	p=0,266	p<0,001
Etiología	Cardiológica	10:37	(10:14;11:02)	04:46	(03:46;05:22)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Médica	10:15	(09:33;11:02)	00:13	(03:46;06:15)	p=0,345	p=0,219	p=0,081
	Externa	18:19	(10:55;19:38)	03:59	(00:54;05:59)	p=0,375	p=0,082	p<0,001
Día de la semana	Lunes	10:40	(10:07;11:14)	23:29	(22:51;17:52)	p<0,001	p=0,042	p<0,001
	Martes	10:27	(09:58;10:57)	04:34	(10:57;05:21)	p=0,005	p<0,001	p<0,001
	Miércoles	19:55	(18:46;21:15)	04:40	(03:03;05:45)	p=0,216	p<0,001	p<0,001
	Jueves	10:27	(09:40;11:16)	02:21	(11:16;05:15)	p=0,097	p<0,001	p<0,001
	Viernes	16:42	(08:58;18:11)	04:29	(18:11;05:36)	p=0,123	p=0,655	p<0,001
	Sábado	10:37	(10:03;11:13)	04:56	(11:13;05:49)	p=0,008	p<0,001	p<0,001
	Domingo	12:29	-	05:41	-	-	-	-
Super-vivencia	RCE	10:58	(10:22;11:36)	04:41	(11:36;05:46)	p=0,021	p<0,001	p<0,001
	Exitus	10:35	(10:08;11:05)	04:42	(03:25;05:23)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
Ritmo	DF	10:45	(10:15;11:19)	05:24	(11:19;06:06)	p<0,001	p=0,005	p<0,001
	No DF	10:43	(10:16;11:12)	04:28	(03:04;05:11)	p=0,005	p<0,001	p<0,001
Maniobras	SVB	10:43	(10:00;11:30)	03:36	(11:30;05:24)	p=0,008	p=0,002	p<0,001
	SVA	10:44	(10:16;11:16)	04:52	(03:31;04:52)	p=0,003	p<0,001	p<0,001
Año	2006	10:13	(09:27;11:06)	4:17	(11:06;05:20)	p=0,081	p=0,002	p<0,001
	2007	10:48	(10:09;11:35)	4:47	(03:30;05:35)	p=0,039	p<0,001	p<0,001
	2008	11:02	(10:29;11:36)	0:12	(11:36;06:19)	p=0,003	p=0,004	p<0,001

Tabla 16. Comparaciones de ritmos de aparición entre series distintas. Test amplitud-acrofase

Variable	Serie 1	Serie 2	Comparativa
Sexo	Varón	Mujer	p=0,937
Grupos de edad	<50	50-75	p=0,536
	<50	>75	p=0,791
	50-75	>75	p=0,417
Entorno	Urbano	Rural	p=0,307
Lugar de PCR	Lugar público	C. Sanitario	p=0,497
	C. Sanitario	Hogar	p=0,035
	Lugar público	Hogar	p=0,020
Persona que alerta	Familiar/Conviviente	Med. A. Primaria	p=0,087
	Med. A. Primaria	Testigos	p=0,673
	Testigo	Familiar/Conviviente	p=0,007
	Otros	Familiar/Conviviente	p=0,099
	Med. A. Primaria	Otros	p=0,883
	Testigos	Otros	p=0,716
Etiología	Cardiológico	Médica	-
	Médica	Externa	-
	Cardiológico	Externo	p=0,001
Día de la semana	Lunes	Martes	NS
	Lunes	Miércoles	p<0,001
	Lunes	Jueves	NS
	Lunes	Viernes	p=0,039
	Lunes	Sábado	NS
	Lunes	Domingo	p=0,009
	Martes	Miércoles	p=0,028
	Martes	Jueves	NS
	Martes	Viernes	p=0,028
	Martes	Sábado	NS
	Martes	Domingo	p=0,025
	Miércoles	Jueves	p=0,037
	Miércoles	Viernes	p=0,022
	Miércoles	Sábado	NS
	Miércoles	Domingo	p=0,022
	Jueves	Viernes	NS
	Jueves	Sábado	NS
	Jueves	Domingo	p=0,033
	Viernes	Domingo	NS
	Viernes	Sábado	NS
Sábado	Domingo	NS	
Supervivencia	RCE	Exitus	p=0,937
Ritmo	DF	No DF	p=0,486
Maniobras	SVB	SVA	p=0,558

Tabla 17. Resultados del análisis de variabilidad temporal circanual

Variable		Acrofase		Batifase		Variabilidad temporal			
		Fecha	IC95%	Fecha	IC95%	T 3 m	T 6 m	T12 m	Ritmo (p valor)
Global	Serie	01/12	(13/11;06/03)	14/4	(28/03;26/10)	P=0,33	p=0,58	P=0,14	0,30
Grupos de edad	<50	21/08	(08/08;01/09)	09/04	(27/03;20/04)	p=0,07	p=0,60	p=0,29	0,19
	50-75	-	-	-	-	p=0,48	p=0,19	p=0,64	0,47
	>75	-	-	-	-	p=0,48	p=0,20	p=0,65	0,47
Sexo	Hombre	06/12	(22/11;08/03)	14/04	(31/03;28/04)	p=0,20	p=0,22	p=0,49	0,28
	Mujer	31/01	(15/01;13/02)	13/06	(28/05;27/06)	p=0,19	p=0,55	p=0,04	0,11
Entorno	Urbano	13/12	(26/11;25/02)	23/09	(29/06;08/10)	p=0,38	p=0,07	p<0,01	<0,01
	Rural	21/06	(10/10;25/02)	08/04	(29/06;10/10)	p=0,69	p=0,14	p<0,01	<0,01
Lugar de PCR	Lugar público	15/08	(30/10;27/08)	12/10	(30/09;30/10)	p=0,14	p=0,23	p=0,22	0,15
	A. Primaria	-	-	-	-	P=0,38	p=0,15	P=0,45	0,30
	Hogar	7/02	(29/12;06/03)	-	-	p=0,75	p=0,80	p=0,02	0,16
Persona que alerta	Conviviente	30/11	(12/11;03/12)	10/07	(21/03;11/10)	p=0,43	p=0,70	p<0,01	0,01
	M. Primaria	-	-	-	-	p=0,88	p=0,12	p=0,50	0,44
	Transeúnte	17/08	-	-	-	p=0,50	p=0,49	p=0,38	0,57
	Otros	15/01	(15/11;05/03)	22/04	(29/03;15/11)	p=0,88	p=0,02	p=0,35	0,11
Etiología	Cardiológica	27/11	(12/11;13/12)	11/04	(25/03;31/07)	p=0,22	p=0,72	p=0,05	0,14
	Médica	-	-	-	-	p=0,77	p=0,29	p=0,02	0,15
	Externa	-	-	-	-	p=0,69	p=0,08	p=0,20	0,19
Supervivencia	RCE	-	-	-	-	p=0,64	p=0,74	p=0,03	0,18
	Exitus	-	-	-	-	p=0,64	p=0,52	p=0,59	0,77
Ritmo	DF	-	-	-	-	p=0,61	p=0,49	P=0,13	0,36
	No DF	-	-	-	-	p=0,61	p=0,92	p=0,43	0,82

Tabla que resume la aplicación del test de cosinor para analizar la presencia de ritmo anual mediante tres armónicos: 3, 6 y 12 meses (T3,T6,T12). La fecha de acrofase aproxima la fecha de mayor incidencia de PCEH y su intervalo de confianza. La columna ritmo indica el valor compuesto de los armónicos y la presencia o ausencia de ritmo (considerando ritmo: p<0,05).

Tabla 18. Análisis de variabilidad temporal circadiana del subgrupo de etiología cardiológica

Variable		Acrofase		Batifase		Existencia de variabilidad temporal		
		Hora	IC95%	Hora	IC95%	T 8	T12	T24
Sexo	Hombre	10:26	(10:00;10:54)	04:43	(03:43;05:21)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Mujer	11:00	(10:05;12:01)	04:47	(12:01;06:17)	p=0,158	p=0,014	p<0,001
Grupos de edad	<50	19:16	(17:34;20:40)	00:45	(20:40;16:41)	p=0,257	p=0,141	p=0,065
	50-75	10:15	(09:52;10:40)	04:37	(03:55;05:09)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	>75	10:57	(10:24;11:33)	04:55	(11:33;05:51)	p=0,026	p<0,001	p<0,001
Entorno	Urbano	10:34	(10:02;11:09)	04:45	(11:09;05:36)	p=0,014	p<0,001	p<0,001
	Rural	10:42	(10:16;11:11)	04:54	(04:07;05:28)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Lugar de PCR	Lugar público	10:56	(10:16;11:48)	04:27	(11:48;05:29)	p=0,019	p=0,005	p<0,001
	A. Primaria	11:38	(10:47;12:40)	00:07	(12:40;07:14)	p=0,026	p=0,420	p<0,001
	Hogar	10:17	(09:43;10:52)	04:40	(03:21;05:28)	p=0,027	p<0,001	p=0,001
Persona que alerta	Fam/Conviviente	10:09	(09:10;11:16)	03:56	(02:37;05:00)	p=0,736	p<0,001	p=0,012
	Med. A. Primaria	10:54	(10:12;11:40)	05:36	(11:40;06:30)	p=0,012	p=0,074	p<0,001
	Testigo	10:42	(10:19;11:05)	05:09	(04:17;05:42)	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	Otros	-	-	-	-	p=0,509	p=0,809	p=0,004
Día de la semana	Lunes	10:39	(09:58;11:21)	23:27	(22:37;17:36)	p=0,004	p=0,112	p<0,001
	Martes	10:28	(10:01;10:57)	04:35	(10:57;05:23)	p=0,004	p<0,001	p<0,001
	Miércoles	20:16	(18:35;23:52)	04:52	(03:37;05:51)	p=0,237	p<0,001	p=0,005
	Jueves	10:42	(10:03;11:23)	03:49	(11:23;05:38)	p=0,034	p<0,001	p<0,001
	Viernes	16:22	-	04:45	-	-	-	-
	Sábado	10:30	(09:54;11:07)	05:07	(11:07;05:58)	p=0,007	p=0,004	p<0,001
	Domingo	11:46	-	05:18	-	-	-	-
Supervivencia	RCE	10:40	(10:13;11:16)	05:00	(11:16;05:47)	p=0,004	p<0,001	p<0,001
	Exitus	10:33	(10:04;11:05)	04:40	(03:14;05:24)	p=0,006	p<0,001	p<0,001
Ritmo	DF	10:37	(10:04;11:13)	05:17	(11:13;06:22)	p=0,002	p<0,001	p<0,001
	No DF	10:38	(10:09;11:10)	04:36	(11:10;05:21)	p=0,012	p<0,001	p<0,001
Año	2006	10:13	(09:20;11:17)	04:34	(11:17;05:45)	p=0,009	p=0,023	p<0,001
	2007	10:41	(09:55;11:37)	04:41	(03:16;05:36)	p=0,177	p<0,001	p<0,001
	2008	10:52	(10:17;11:28)	00:10	(11:28;06:17)	p=0,006	p<0,001	p<0,001
Maniobras	SVB	10:52	(10:07;11:38)	00:54	(11:38;06:00)	p=0,064	p=0,003	p<0,001
	SVA	10:35	(10:07;11:06)	04:55	(03:59;05:34)	p=0,002	p<0,001	p<0,001

Tabla 19. Comparación de ritmos de aparición entre series distintas para subgrupo de etiología cardiaca. Test de Amplitud-acrofase

Variable	Serie 1	Serie 2	Comparativa
Sexo	Varón	Mujer	p=0,835
Grupos de edad	<50	50-75	p=0,194
	<50	>75	p=0,283
	50-75	>75	p=0,362
Entorno	Urbano	Rural	p=0,280
Lugar de PCR	Lugar Público	C. Sanitario	p= 0,533
	C. Sanitario	Hogar	p=0,035
	Lugar público	Hogar	p=0,011
Persona que alerta	Familiar/Conviviente	Med. A. Primaria	p=0.102
	Med. A. Primaria	Testigos	p=0,738
	Testigos	Familiar/Conviviente	p=0.011
	Otros	Familiar/Conviviente	p=0.024
	Med. A. Primaria	Otros	p=0,478
	Testigos	Otros	p=0,233
Día de la semana	Lunes	Martes	p=0.246
	Lunes	Miércoles	p=0.002
	Lunes	Jueves	p=0.488
	Lunes	Viernes	p=0.119
	Lunes	Sábado	p=0.725
	Lunes	Domingo	p=0.138
	Martes	Miércoles	p=0.024
	Martes	Jueves	p=0.973
	Martes	Viernes	p=0.081
	Martes	Sábado	p=0.975
	Martes	Domingo	p=0.233
	Miércoles	Jueves	p=0.018
	Miércoles	Viernes	p=0.025
	Miércoles	Sábado	p=0.047
	Miércoles	Domingo	p=0.083
	Jueves	Viernes	p=0.147
	Jueves	Sábado	p=0.913
	Jueves	Domingo	p=0.350
	Viernes	Domingo	-
	Viernes	Sábado	-
Sábado	Domingo	p=0.340	
Supervivencia	RCE	Exitus	p=0.995
Ritmo	DF	No DF	p=0.707
Maniobras	SVB	SVA	p=0,184

Tabla 20. Resultados de variabilidad circanual en subgrupo de etiología cardiológica

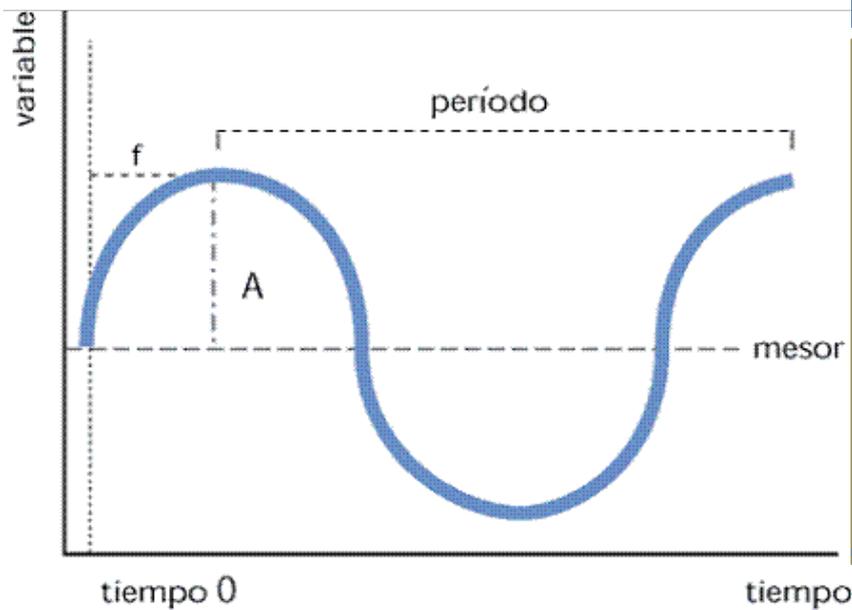
Variable		Acrofase		Batifase		Variabilidad temporal			
		Fecha	IC95%	Fecha	IC95%	T 3 m	T 6 m	T12 m	Ritmo
Global	Serie	27/11	(13/11;14/12)	11/04	(25/03;19/10)	p=0,22	p=0,65	p=0,06	0,15
Grupos de edad	<50	20/11	(01/02;03/12)	15/01	(03/01;01/02)	p=0,13	p=0,41	p=0,51	0,31
	50-75	06/12	(24/11;26/12)	16/04	(05/04;28/04)	p=0,10	p=0,22	p=0,51	0,2
	>75	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexo	Hombre	03/12	(22/11;16/12)	14/04	(02/04;27/04)	p=0,11	p=0,41	p=0,17	0,15
	Mujer	07/11	(15/10;03/06)	25/06	(03/06;05/10)	p=0,44	p=0,47	p=0,10	0,26
Entorno	Urbano	05/12	(22/11;08/07)	27/07	(08/07;08/10)	p=0,43	p=0,06	p<0,01	p<0,01
	Rural	29/08	(15/08;17/09)	12/04	(17/09;12/07)	p=0,34	p=0,35	p<0,01	p<0,01
Lugar de PCR	Lugar público	27/05	(15/05;11/06)	10/10	(28/09;23/10)	p=0,08	p=0,73	p=0,47	0,31
	At. Primaria	26/09	(08/09;09/10)	18/05	(02/05;07/06)	p=0,22	p=0,26	p=0,40	0,28
	Hogar	-	-	-	-	p=0,74	p=0,87	p=0,03	0,2
Persona que alerta	Conviviente	29/11	(14/11;28/06)	16/07	(28/06;15/10)	p=0,34	p=0,42	p=0,01	0,049
	M. Primaria	-	-	-	-	-	-	-	0,24
	Transeúnte	22/11	(23/04;14/12)	04/04	(14/12;23/04)	p=0,37	p=0,65	p=0,17	0,37
	Otros	15/01	(15/11;05/03)	22/04	(29/03;15/11)	p=0,87	p=0,02	p=0,35	0,11
Supervivencia	RCE	-	-	-	-	p=0,55	p=0,80	p=0,43	0,76
	Exitus	-	-	-	-	p=0,46	p=0,89	p=0,02	0,16
Ritmo	DF	-	-	-	-	p=0,78	p=0,84	p=0,56	0,91
	NO DF	-	-	-	-	-	-	-	0,23

Tabla que resume la aplicación del test de cosinor para analizar la presencia de ritmo anual mediante tres armónicos: 3, 6 y 12 meses (T3,T6,T12). La fecha de acrofase aproxima la fecha de mayor incidencia de PCEH y su intervalo de confianza. La columna ritmo indica el valor compuesto de los armónicos y la presencia o ausencia de ritmo (considerando ritmo: p<0,05).

## 9. FIGURAS.

### 9.1. Figuras de datos generales.

Figura 1. Curva de Coseno



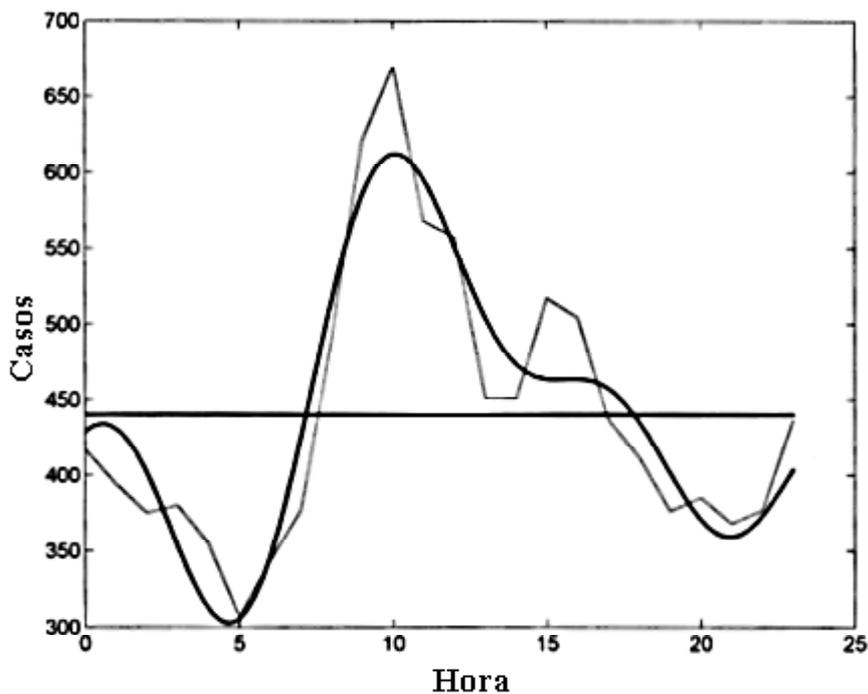
#### Curva de coseno

Ordenadas: Variable  
Abcisas: Tiempo

- f: Acrofase
- A: Amplitud
- Mesor: Valor medio entre los máximos y mínimos de la curva.
- Período: Tiempo necesario para completar el ciclo de un fenómeno rítmico.

Tomado de: <http://epidemiologiamolecular.com/01/06/2010/cronobiologia/>

Figura 2. Curva de coseno ajustada



#### Curva ajustada

Mediante el test de cosinor se construye la curva de coseno adaptada a partir de la frecuencia de casos observada. Mediante el análisis del coseno se adapta la curva a un ritmo por el método de regresión de los mínimos cuadrados y ajuste con armónicos relevantes. Ésta será normalizada posteriormente para su análisis.

Figura 3. Proceso de selección de casos de parada cardio-respiratoria

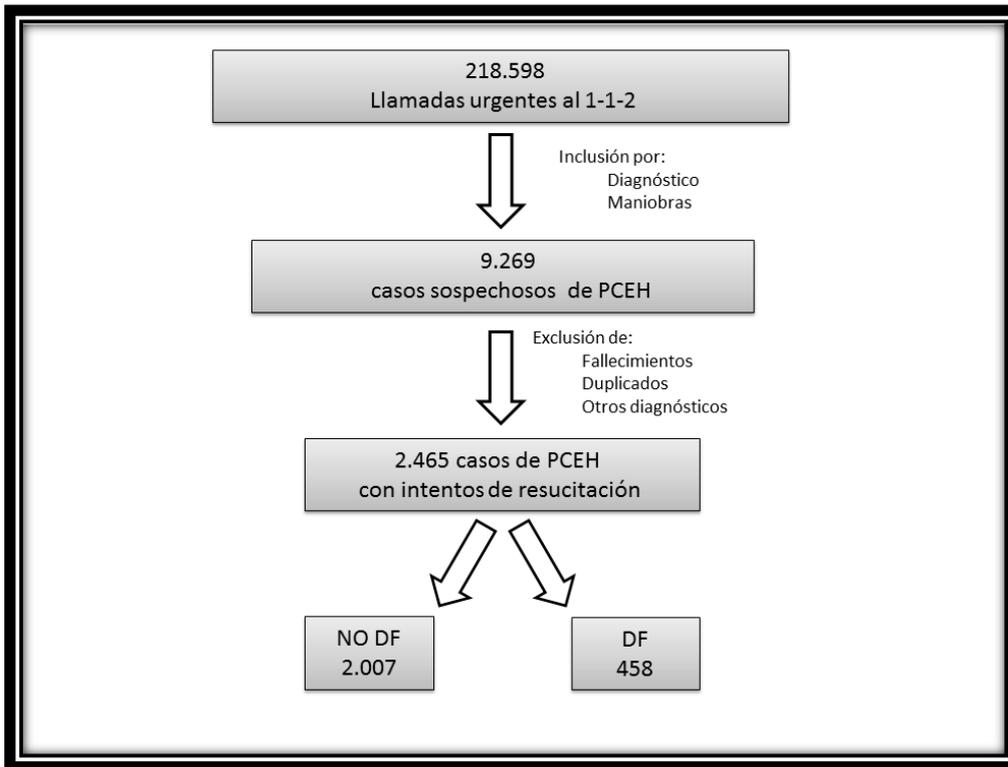


Figura 4. Frecuencia de parada cardio-respiratoria horaria

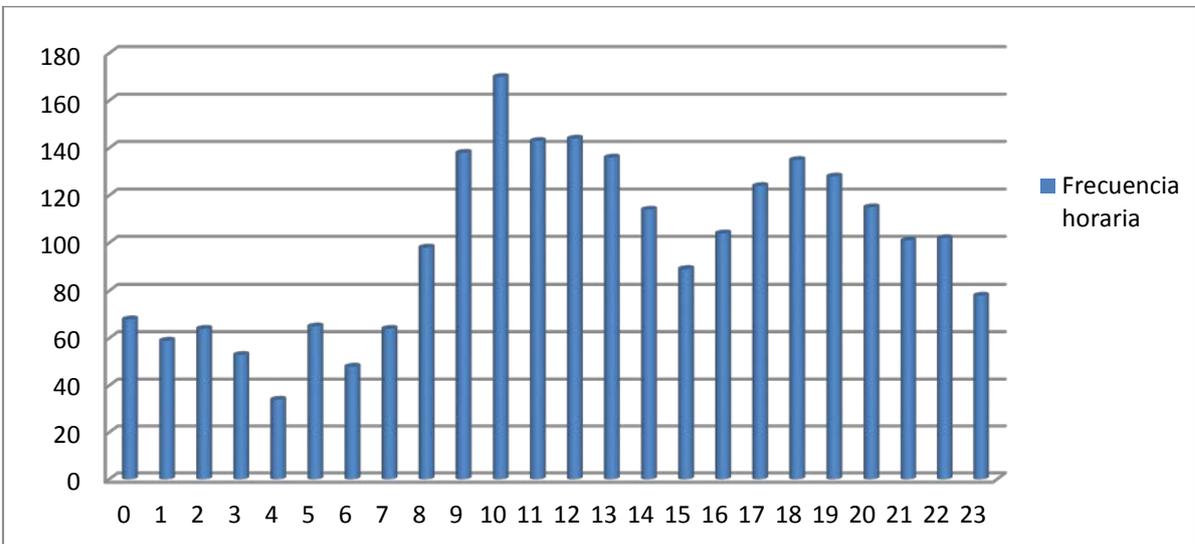


Figura 5. Porcentaje de supervivencia en cada hora y en tramos horarios

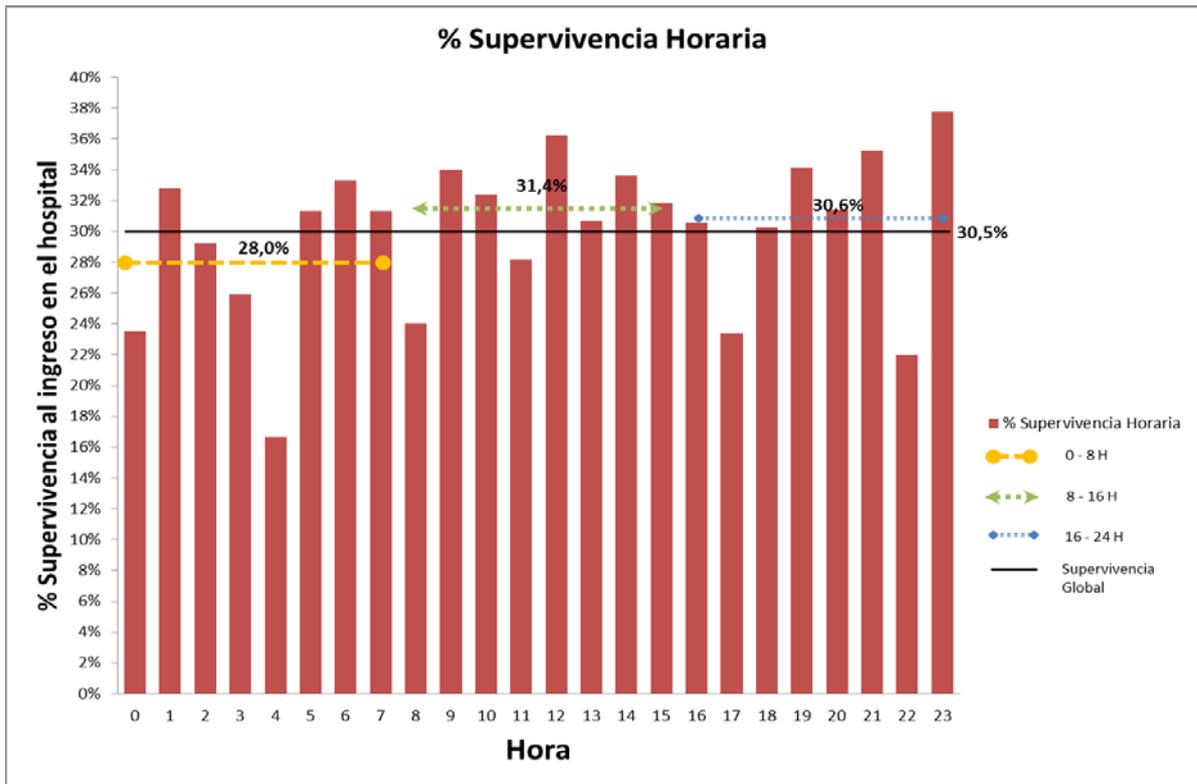


Figura 6. Frecuencia de casos según intervalo despacho-activación

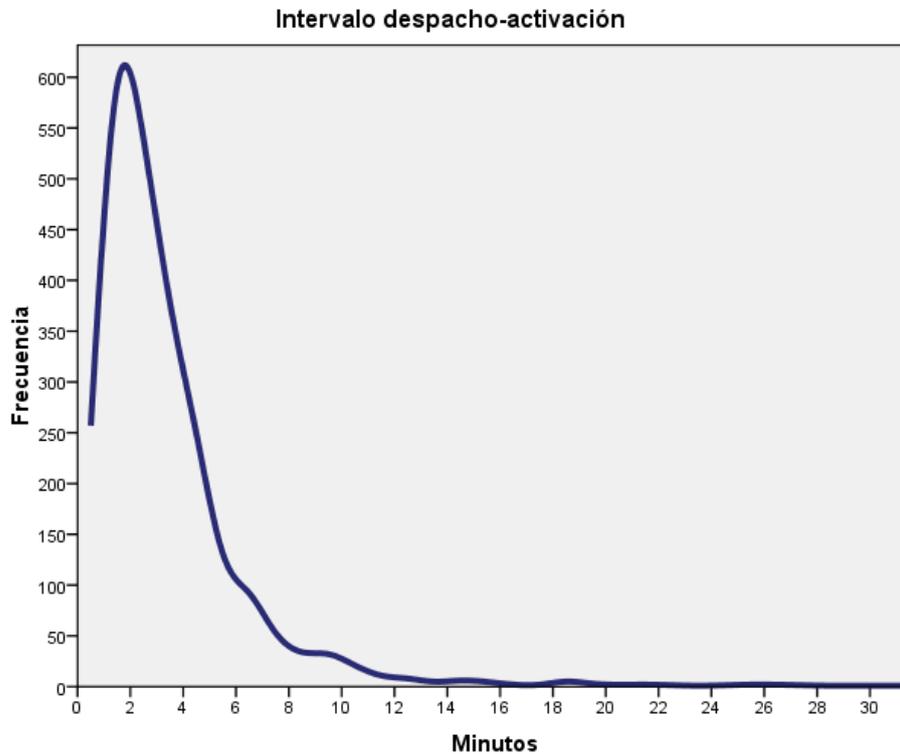


Figura 7. Supervivencia acumulada en función del intervalo despacho-activación

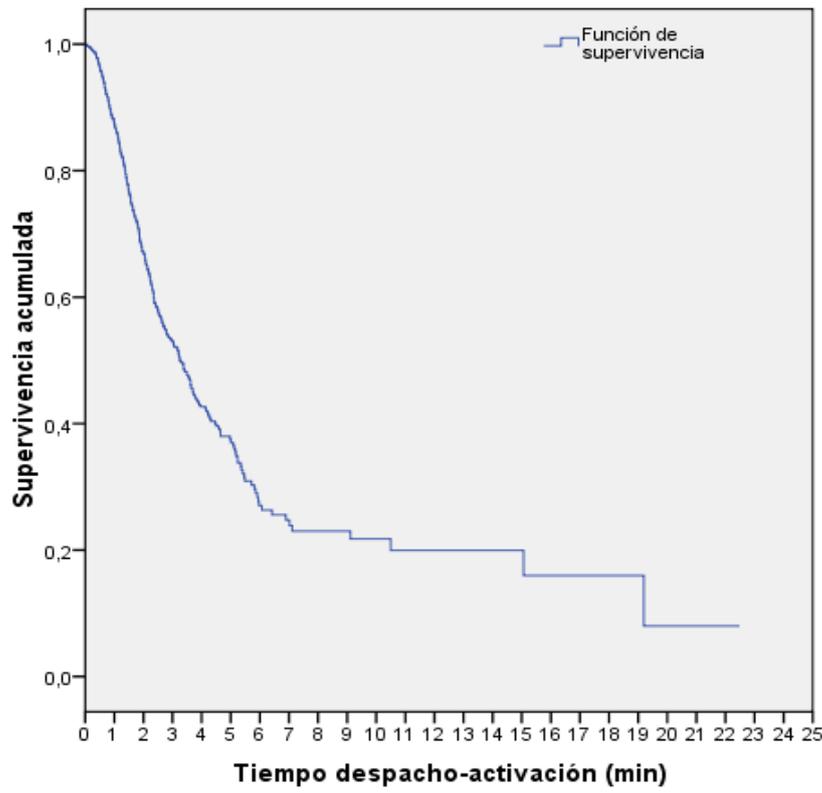


Figura 8. Frecuencia de casos según intervalo activación-asistencia

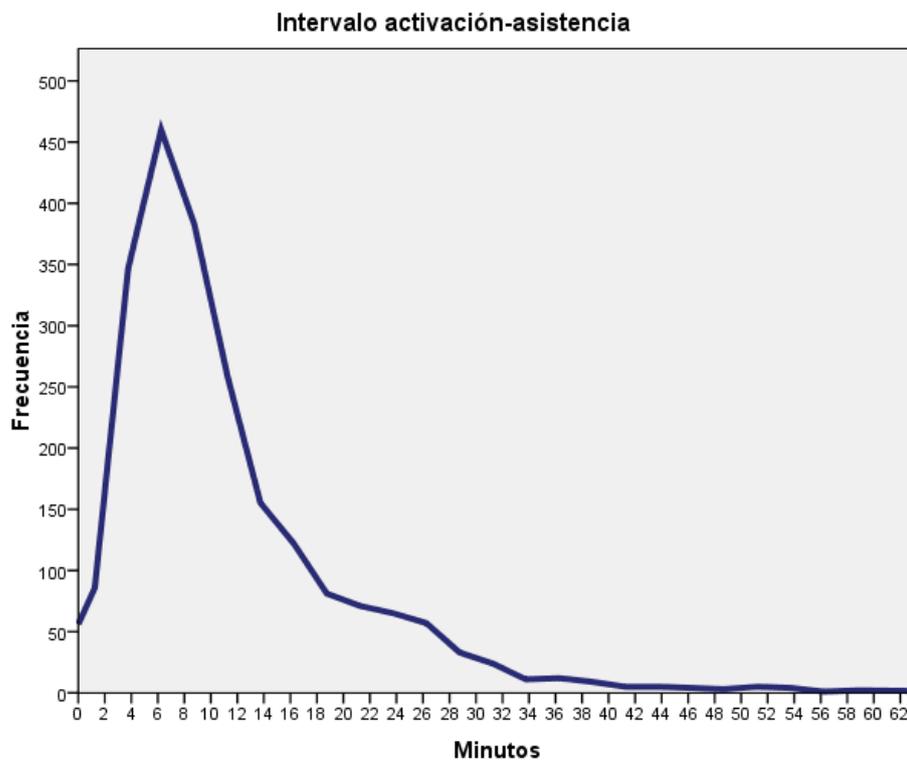


Figura 9. Supervivencia acumulada en función de intervalo de activación-asistencia

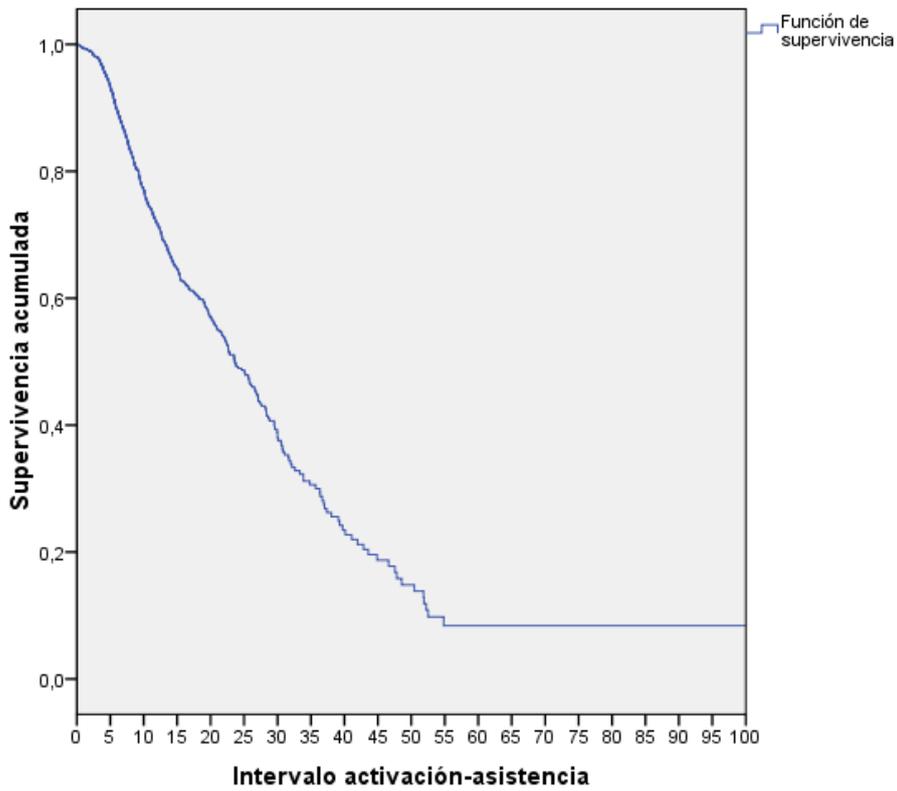


Figura 10. Variabilidad temporal de las paradas cardio-respiratorias en Castilla y León

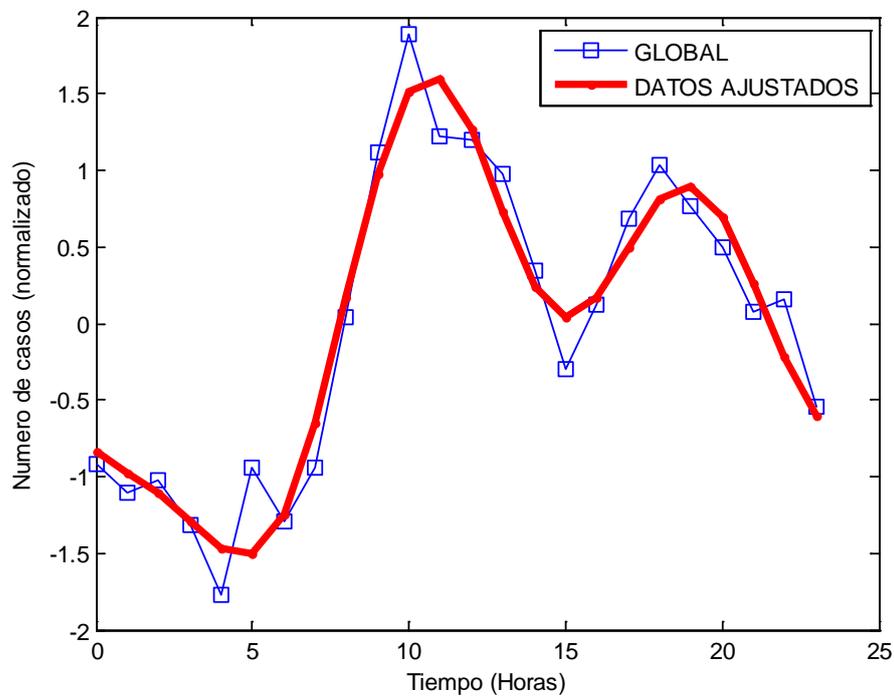


Figura 11. Comparativa de curvas por grupos de edad (<50 y 50-75 años)

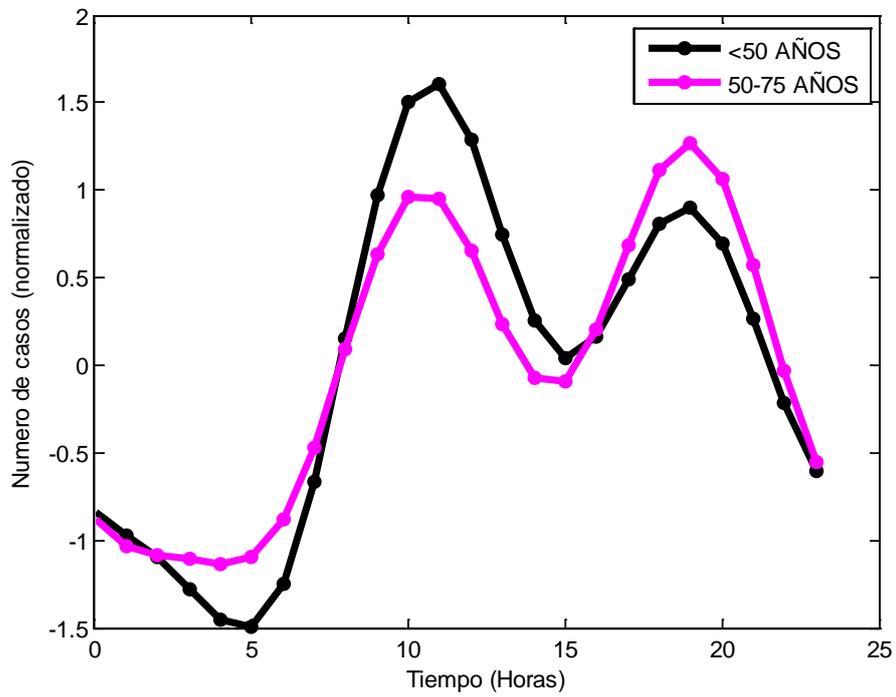


Figura 12. Comparativa de curvas por grupos de edad (<50 y >75 años)

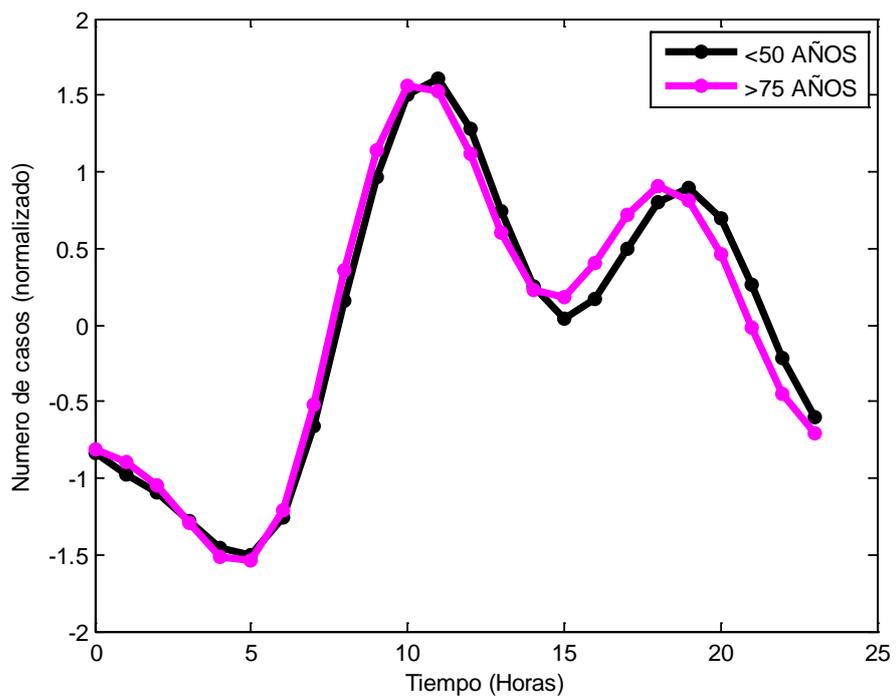


Figura 13. Comparativa de curvas por grupos de edad (50-75 y >75 años)

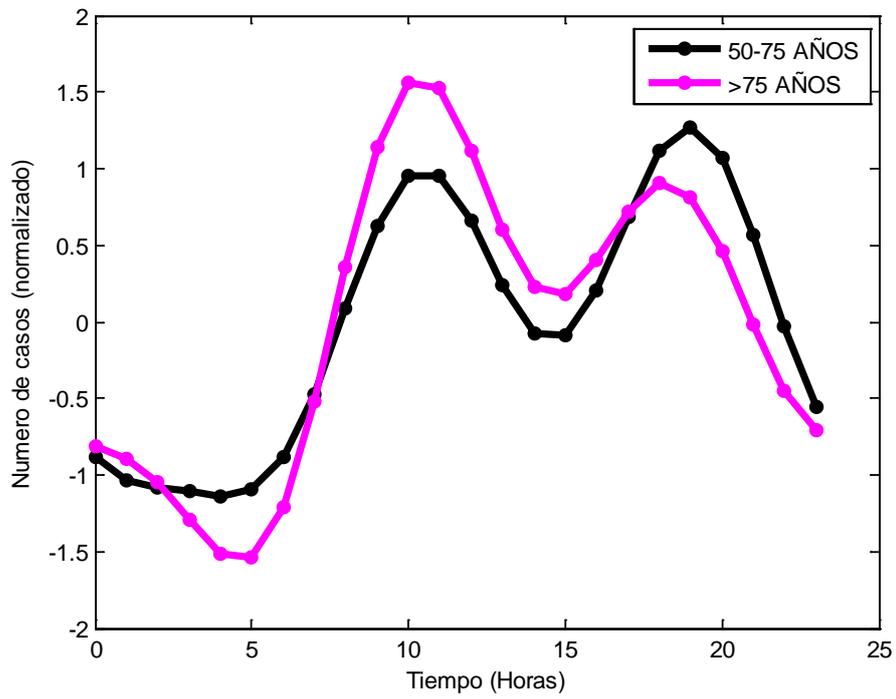


Figura 14. Comparativa de variabilidad temporal entre ritmos de parada cardio-respiratoria

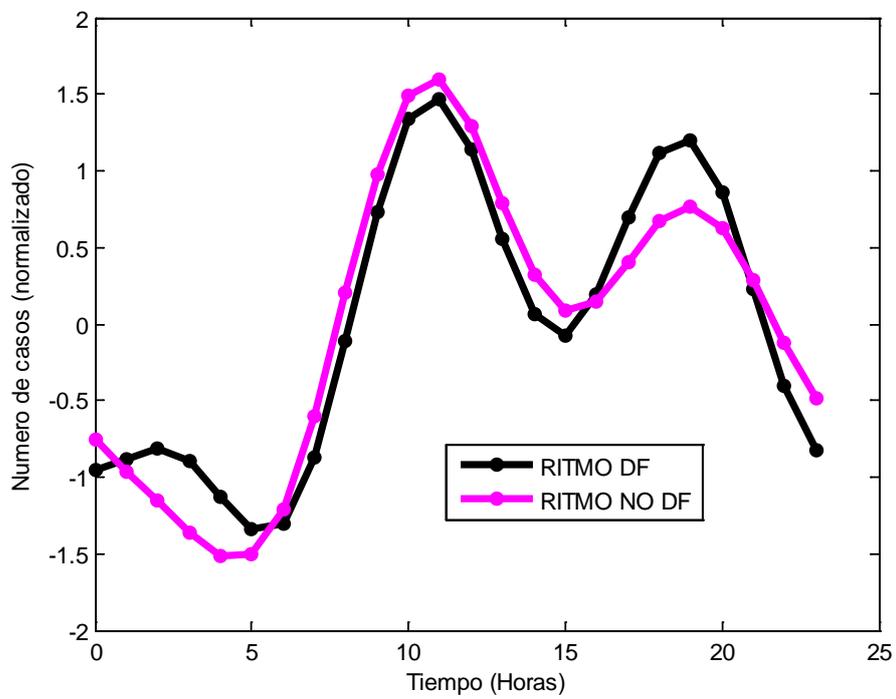


Figura 15. Comparación de ritmo circadiano según entorno.

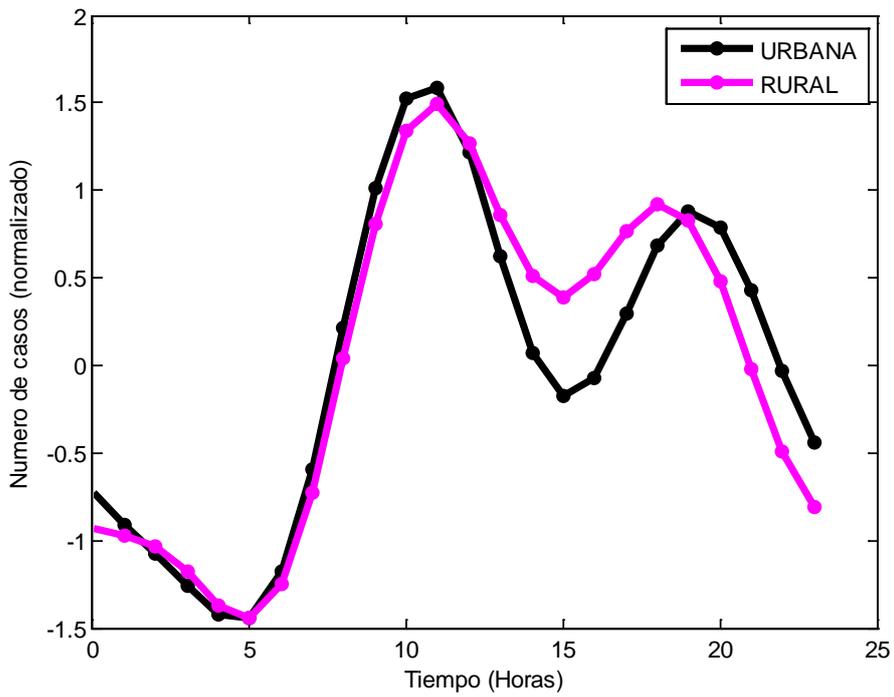


Figura 16. Comparativa de ritmo entre RCE y supervivencia al hospital y exitus

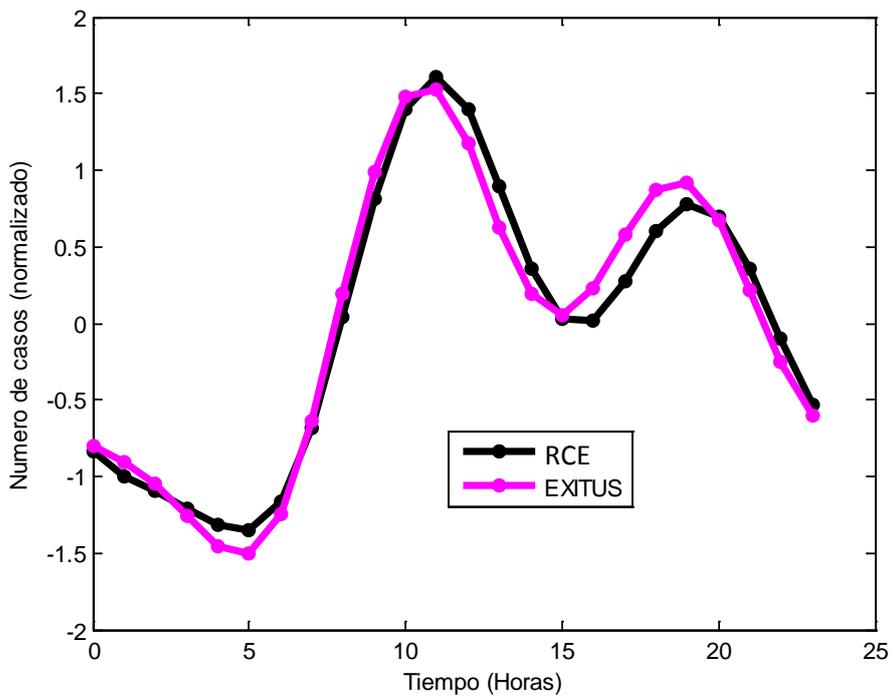


Figura 17. Comparación de ritmo según lugar de PCR. (Lugar público vs. centro de atención primaria)

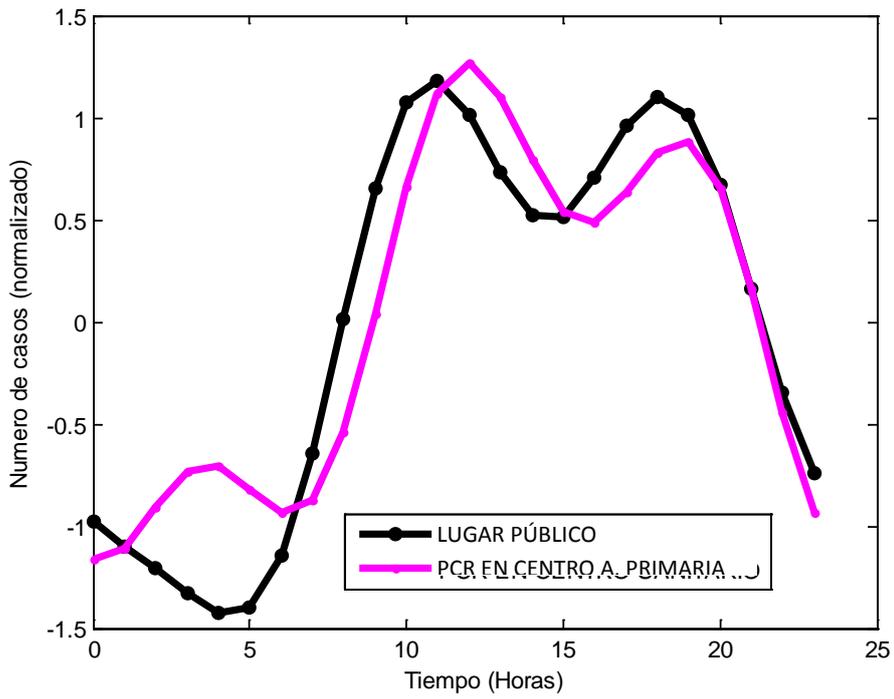


Figura 18. Comparación de ritmo según lugar de PCR. (Lugar público vs. Hogar)

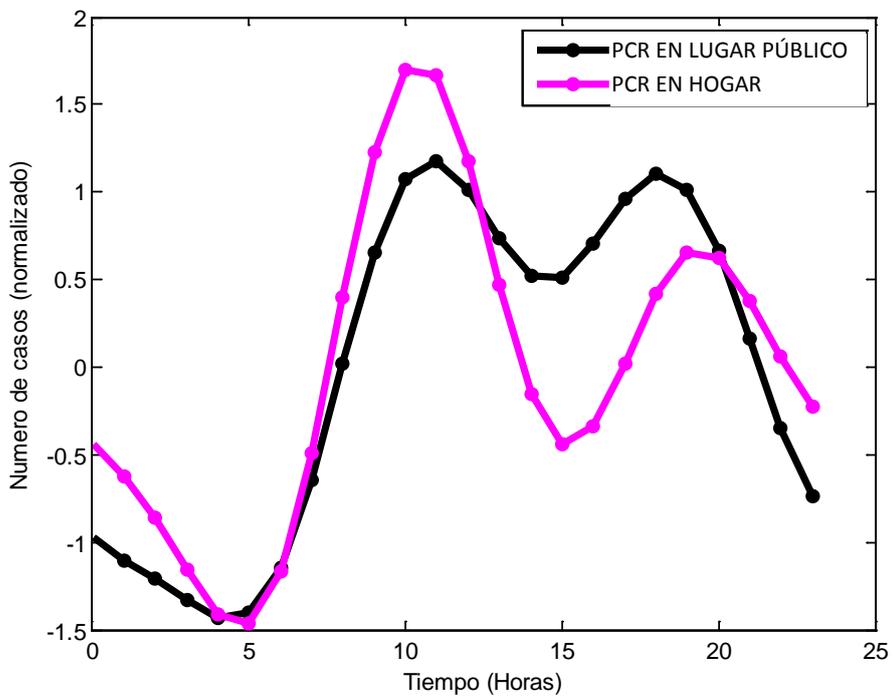


Figura 19. Comparación de ritmo según lugar de PCR. (Hogar vs. centro de atención primaria)

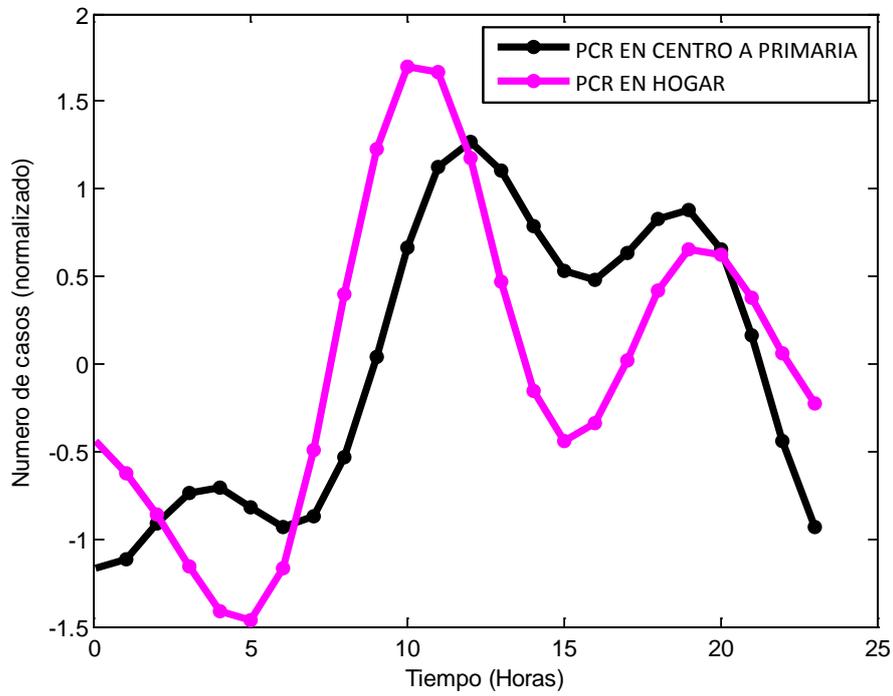


Figura 20. Comparativa de curvas según persona que alerta. (Familiar vs. Transeúnte)

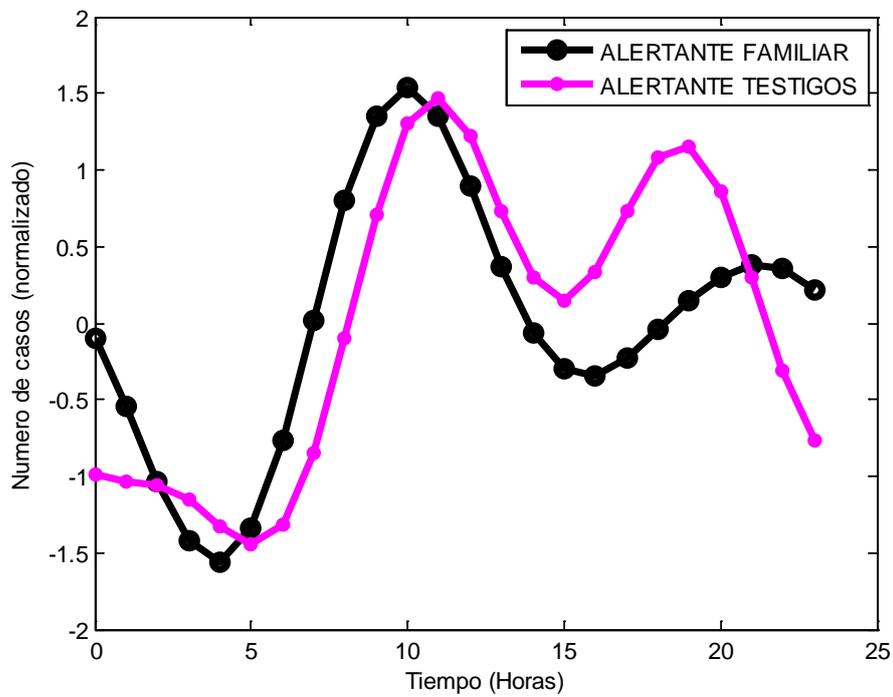


Figura 21. Variabilidad temporal de parada cardio-respiratoria de origen cardiaco

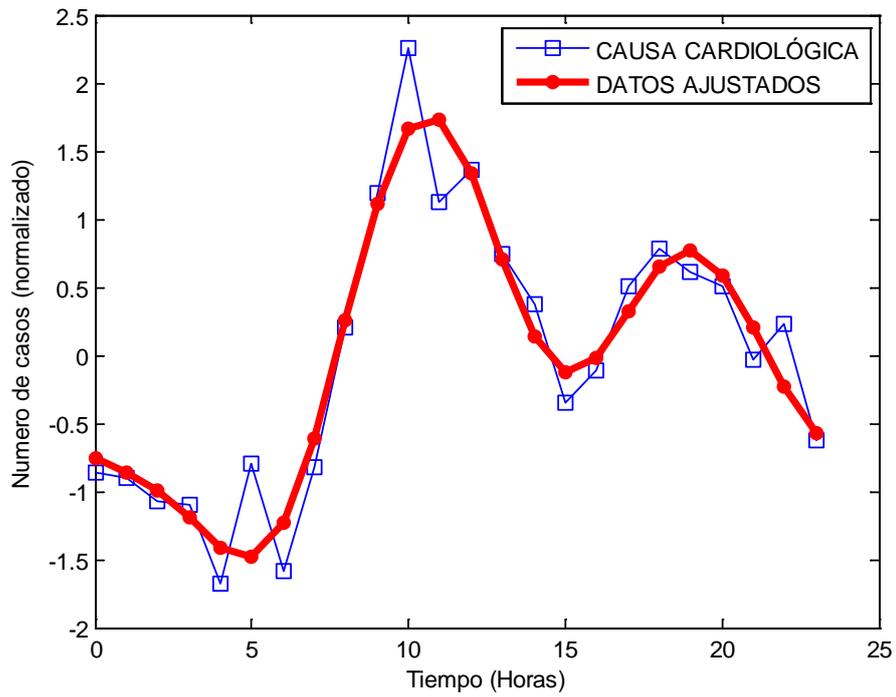


Figura 22. Variabilidad temporal de parada cardio-respiratoria de origen médico extracardiaco

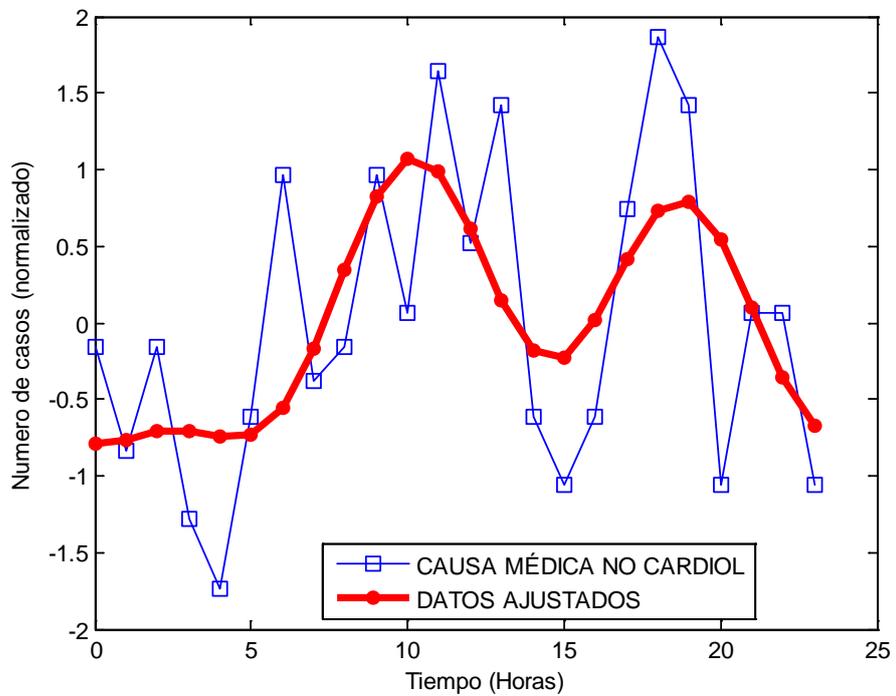


Figura 23. Variabilidad temporal de parada cardio-respiratoria de origen externo

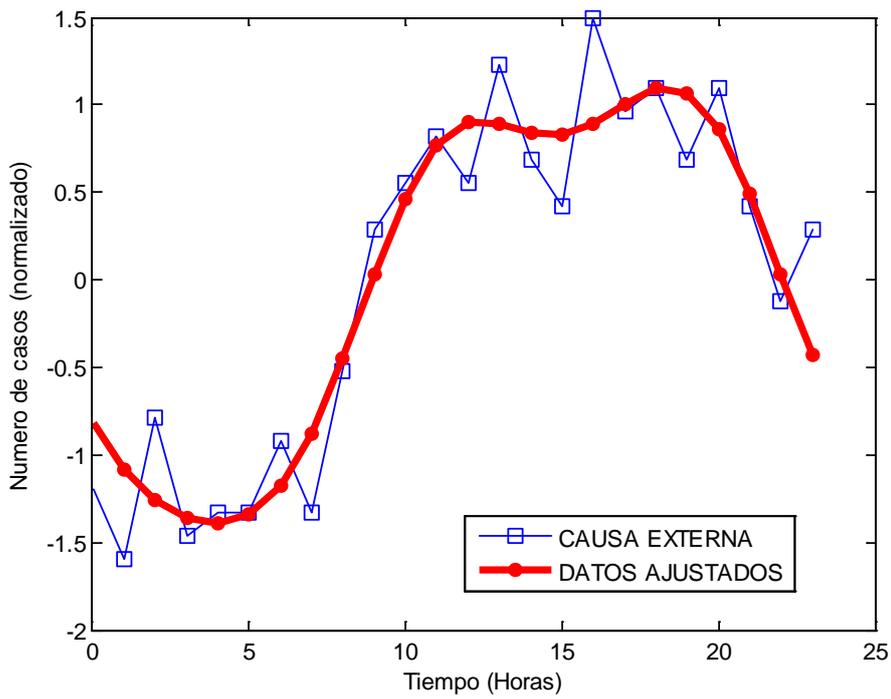


Figura 24. Comparativa de ritmo según etiología. (Cardiológica vs. Médica)

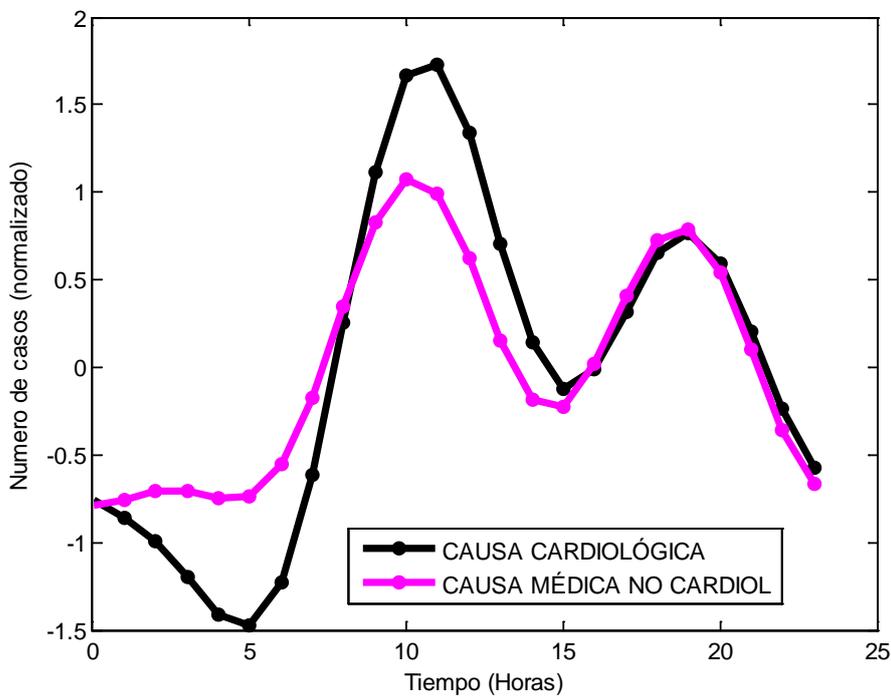


Figura 25. Comparativa de ritmo según etiología. (Cardiológica vs. Externa)

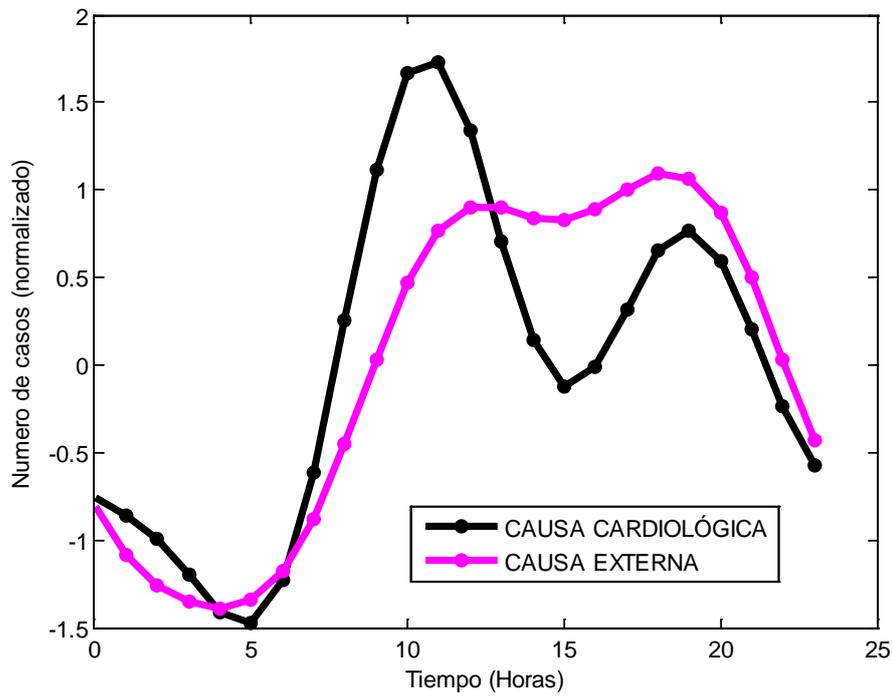


Figura 26. Comparativa de ritmo según etiología. (Externa vs. Médica)

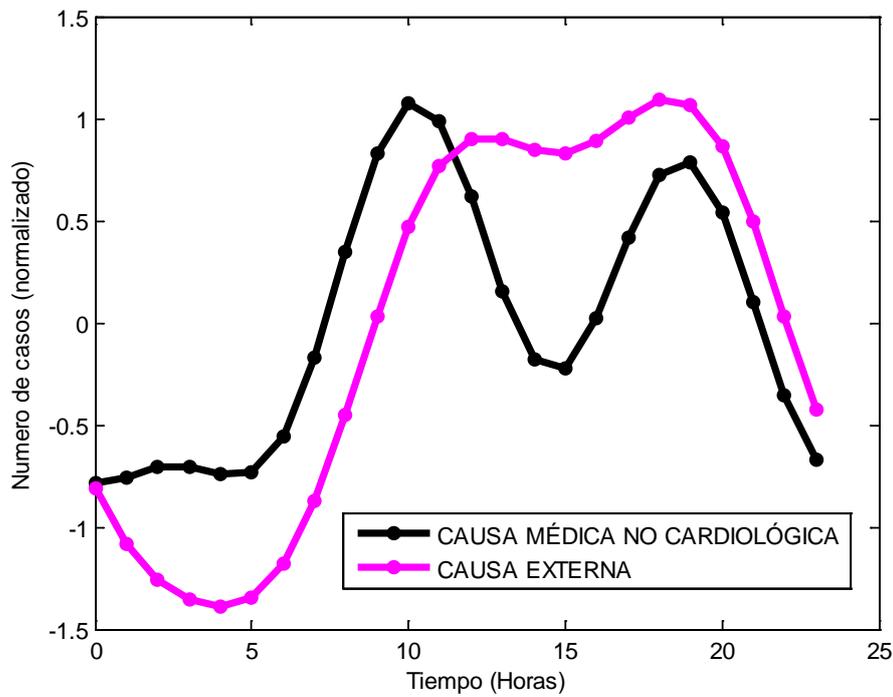


Figura 27. Frecuencia semanal de paradas cardio-respiratorias extrahospitalarias

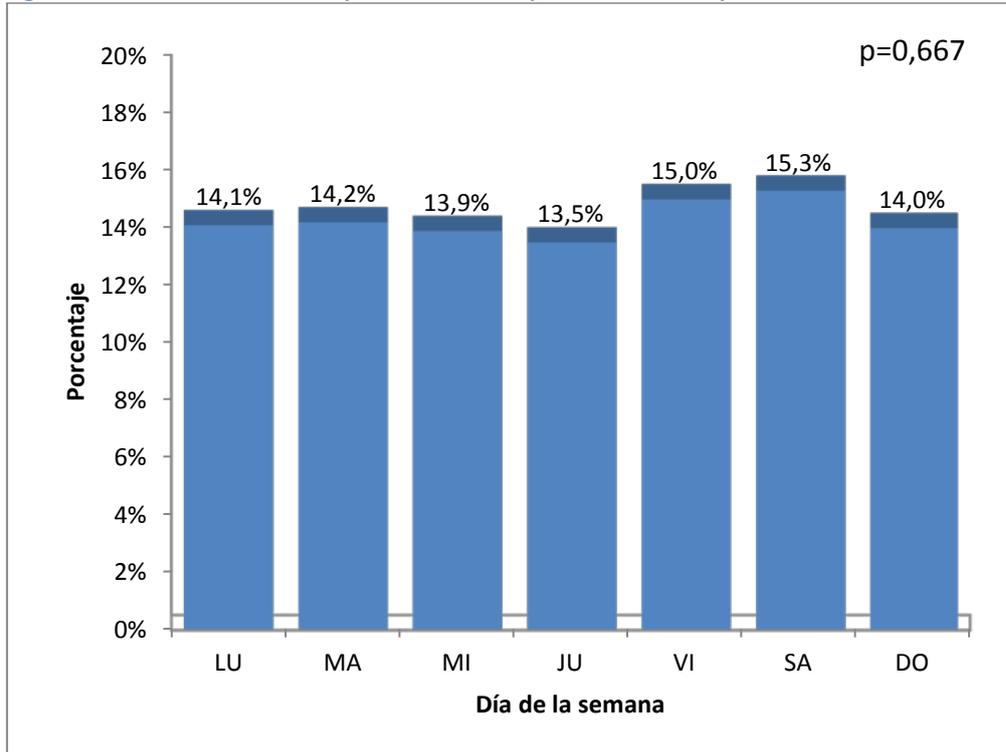


Figura 28. Variabilidad temporal según día de la semana. Lunes.

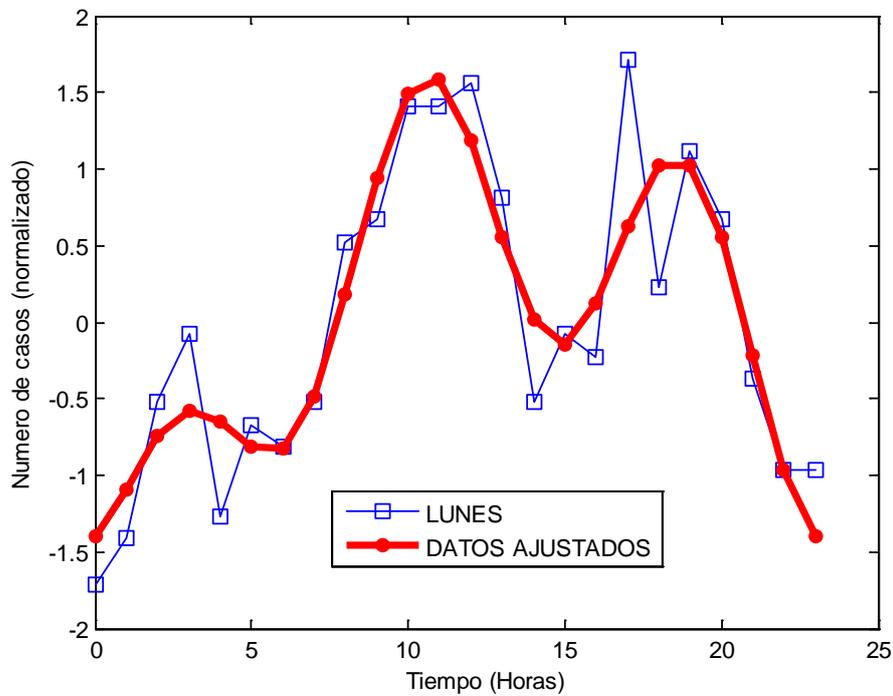


Figura 29. Variabilidad temporal según día de la semana. Martes

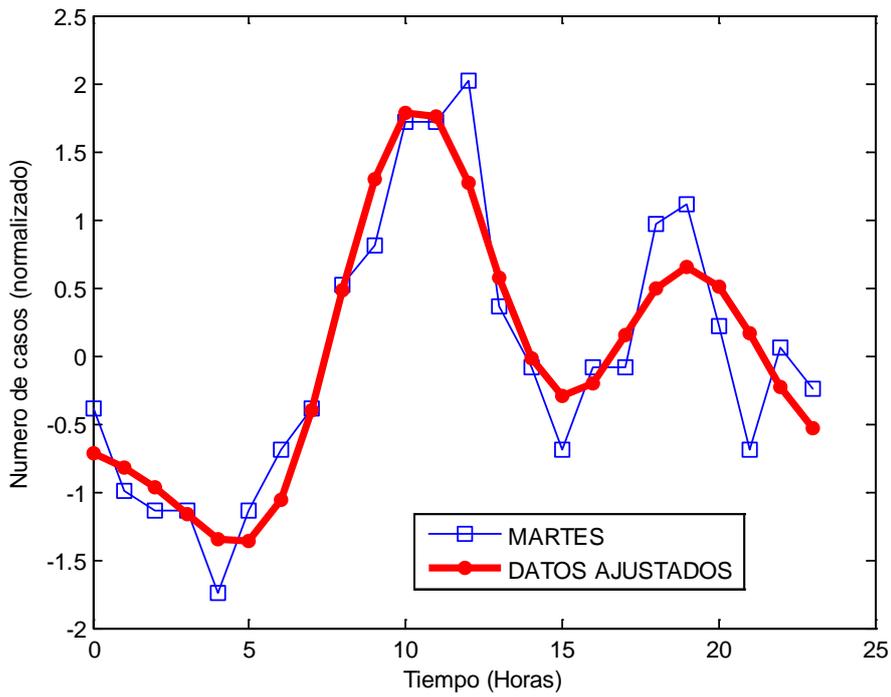


Figura 30. Variabilidad temporal según día de la semana. Miércoles.

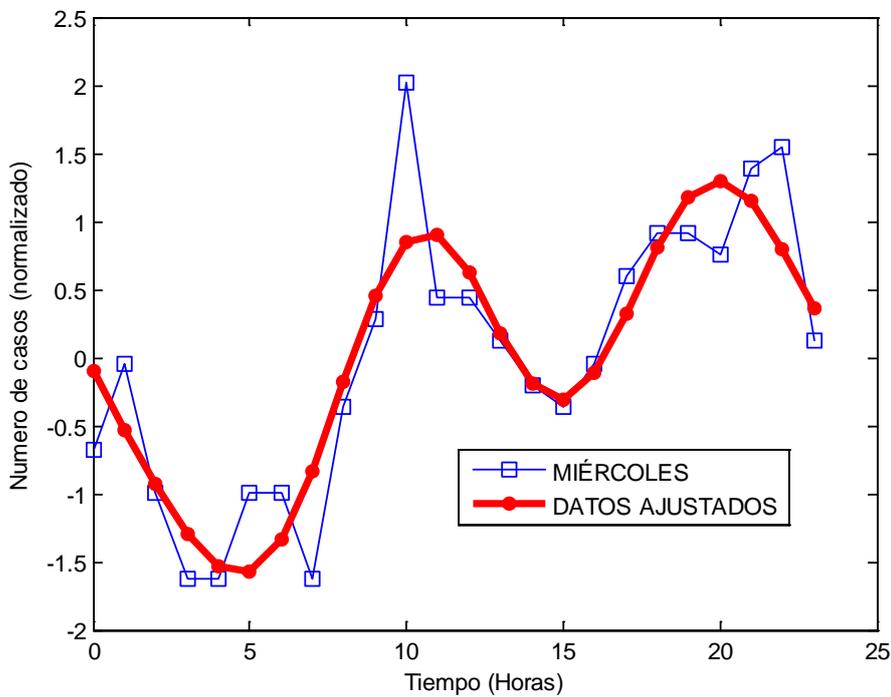


Figura 31. Variabilidad temporal según día de la semana. Jueves.

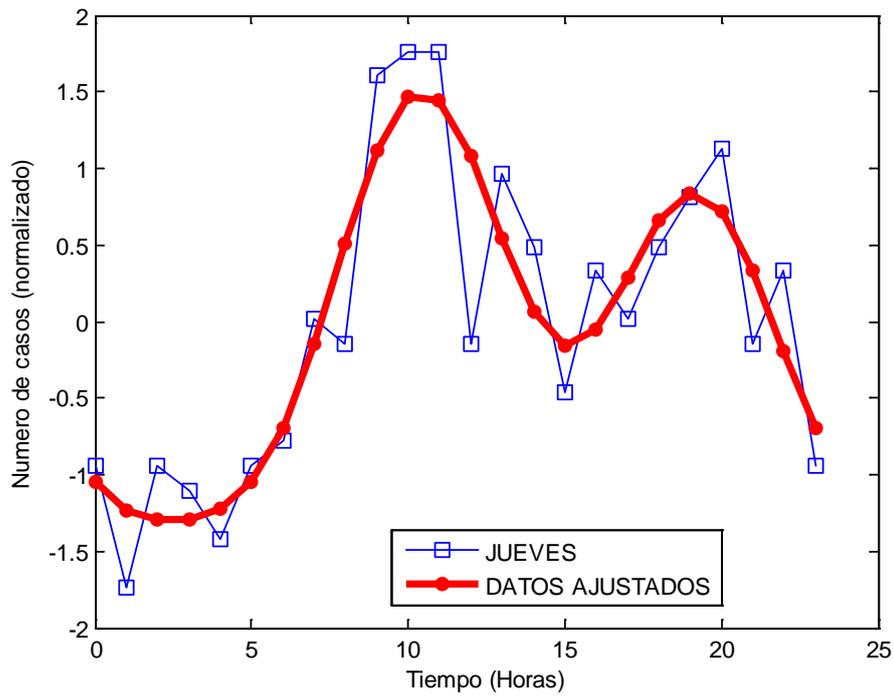


Figura 32. Variabilidad temporal según día de la semana. Viernes.

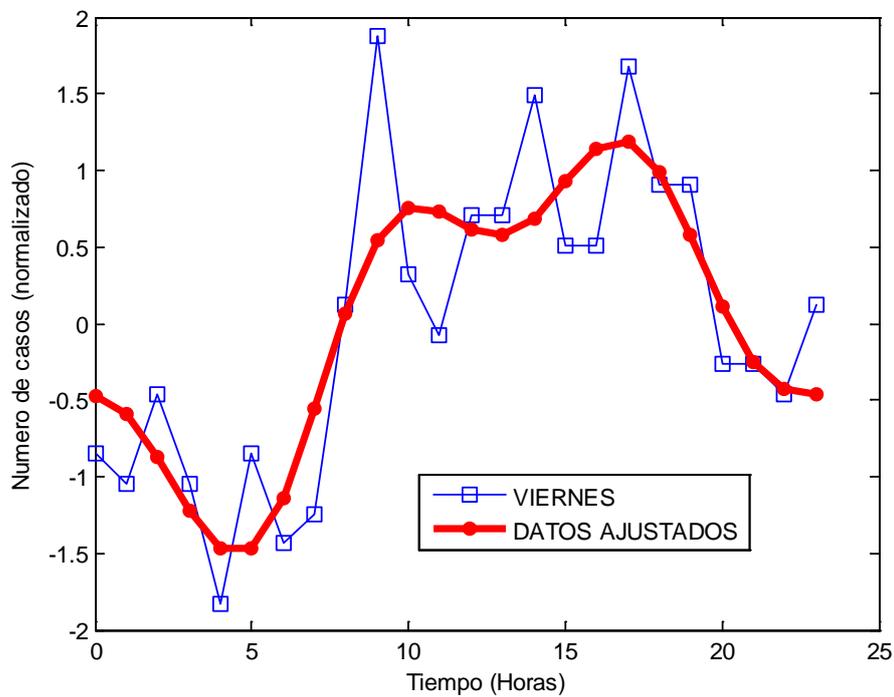


Figura 33. Variabilidad temporal según día de la semana. Sábado.

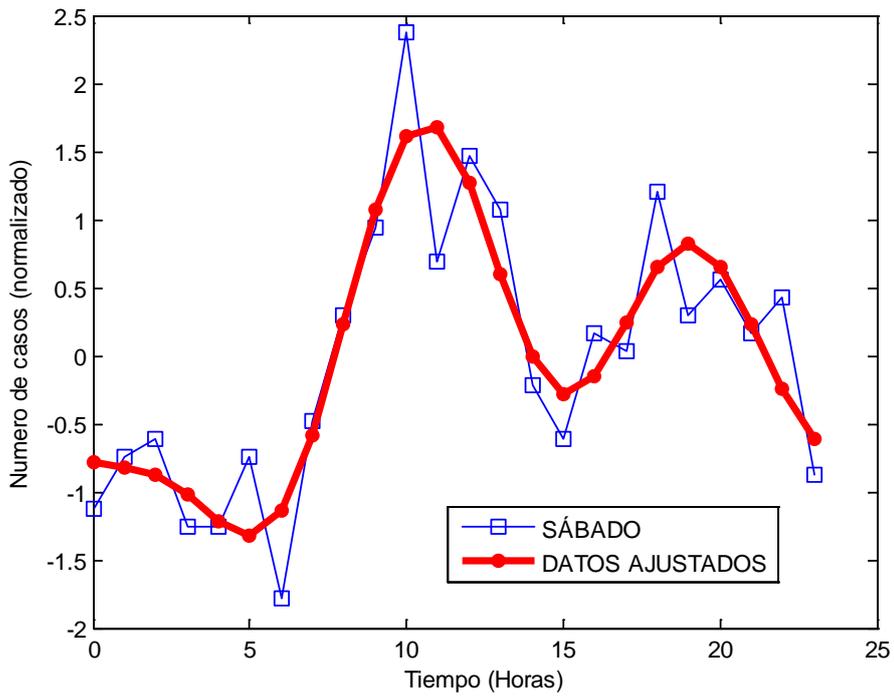


Figura 34. Variabilidad temporal según día de la semana. Domingo.

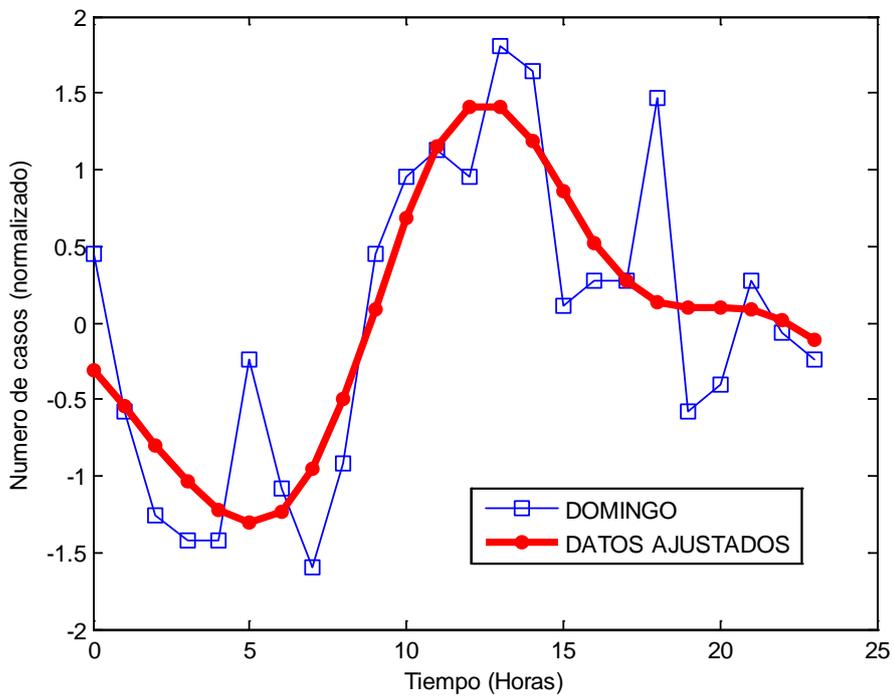


Figura 35. Comparativa de curvas temporales. (Lunes vs. Miércoles)

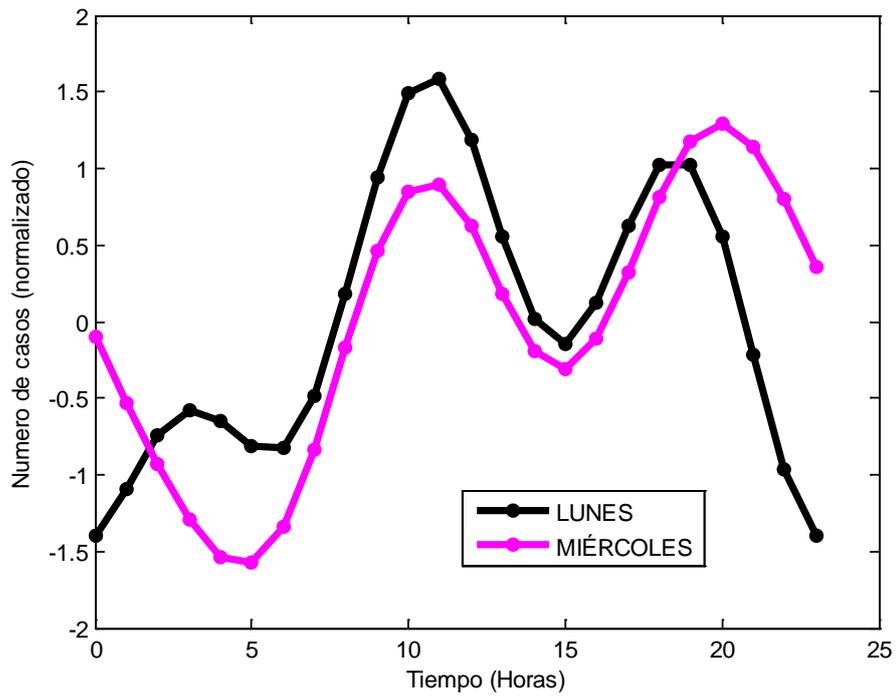


Figura 36. Comparativa de curvas temporales. (Lunes vs. Viernes)

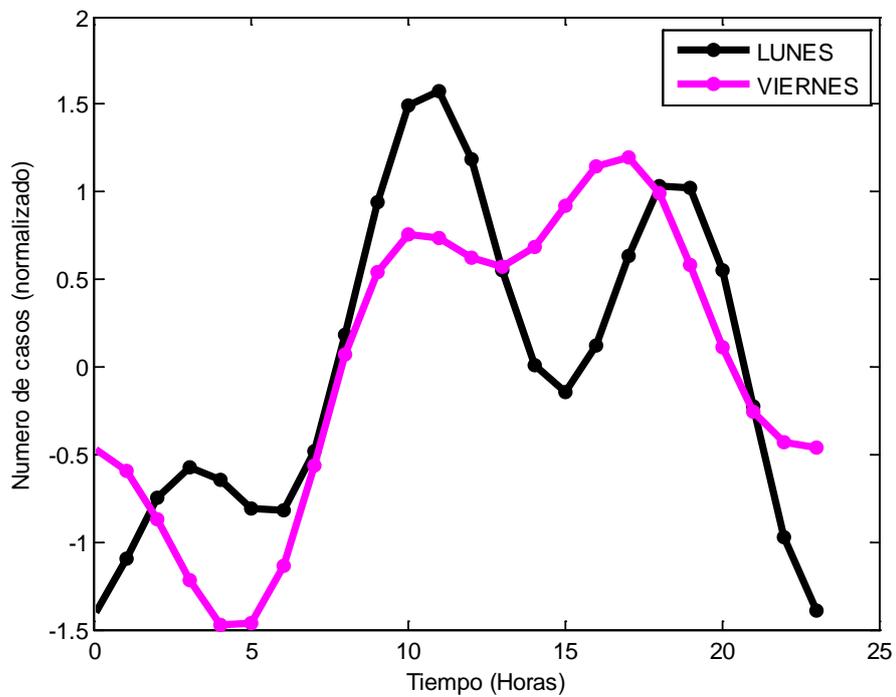


Figura 37. Comparativa de curvas temporales. (Lunes vs. Domingo)

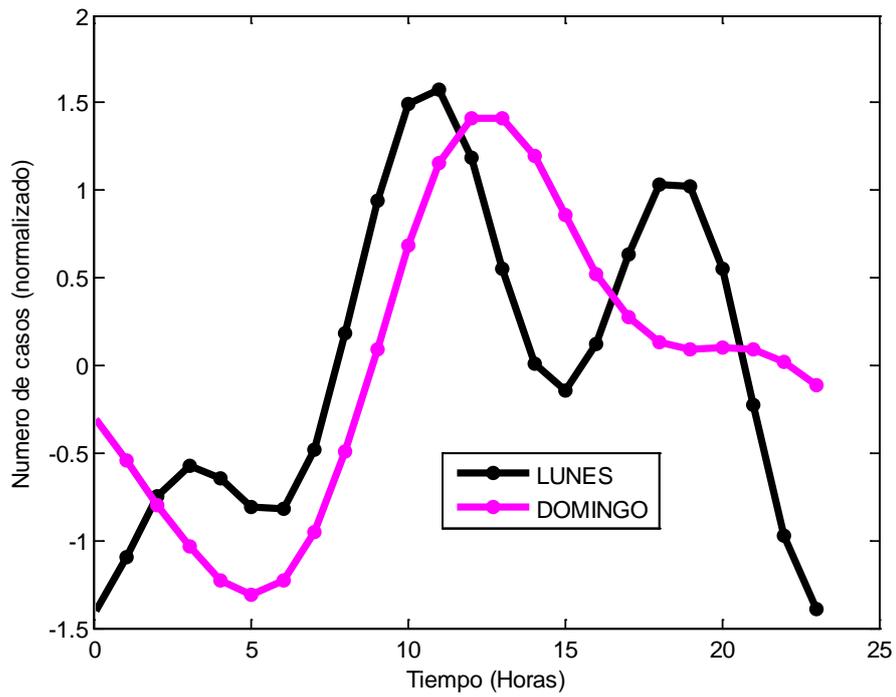


Figura 38. Comparativa de curvas temporales. (Martes vs. Miércoles)

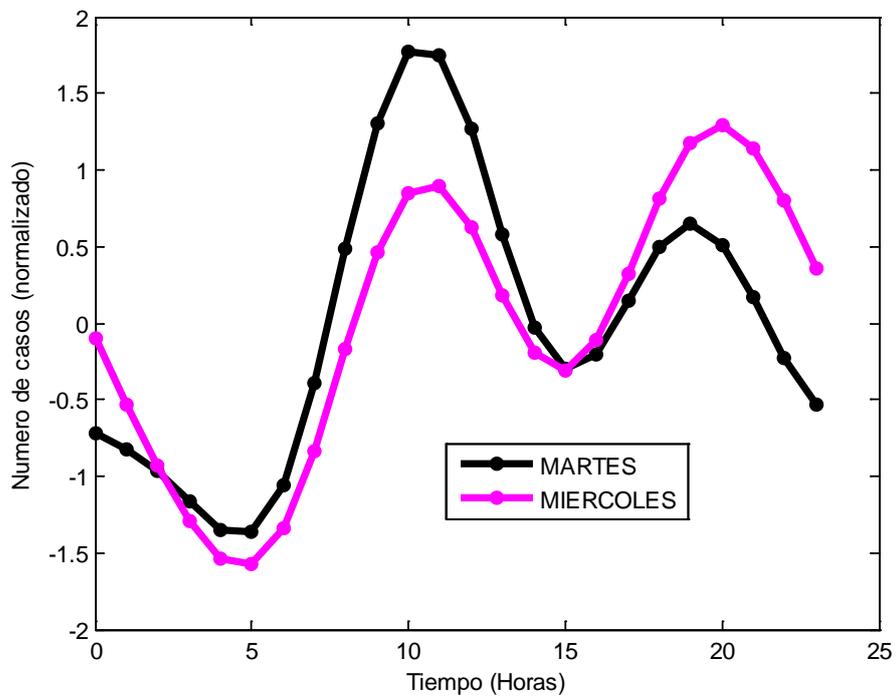


Figura 39. Comparativa de curvas temporales. (Martes vs. Viernes)

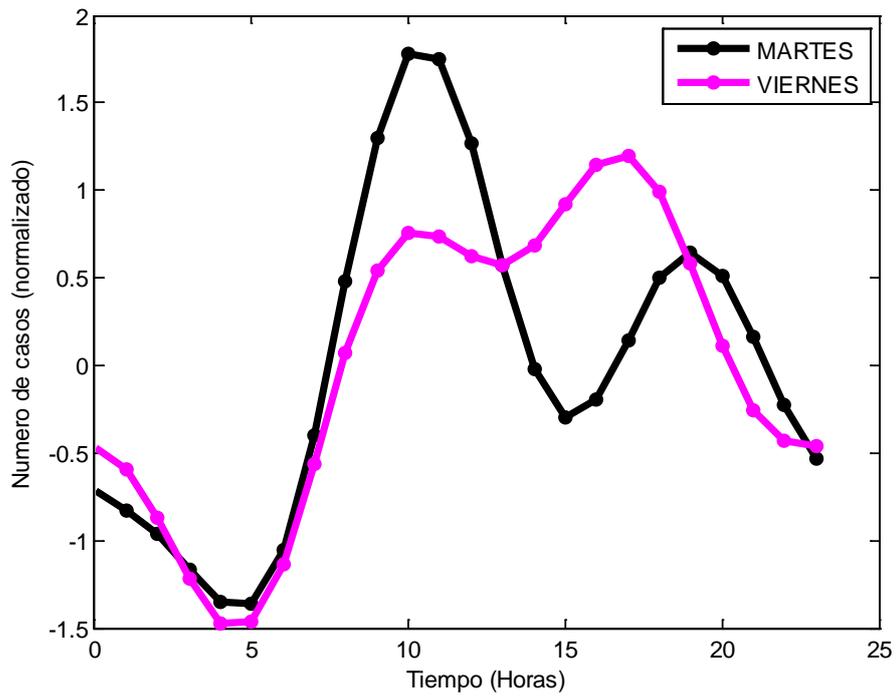


Figura 40. Comparativa de curvas temporales. (Miércoles vs. Viernes)

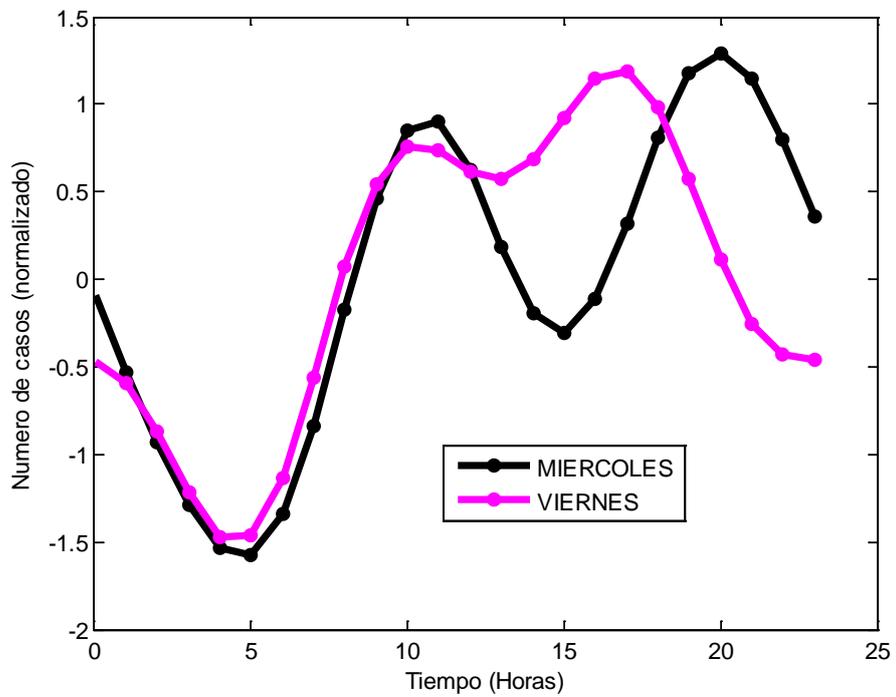


Figura 41. Comparativa de curvas temporales. (Miércoles vs. Domingo)

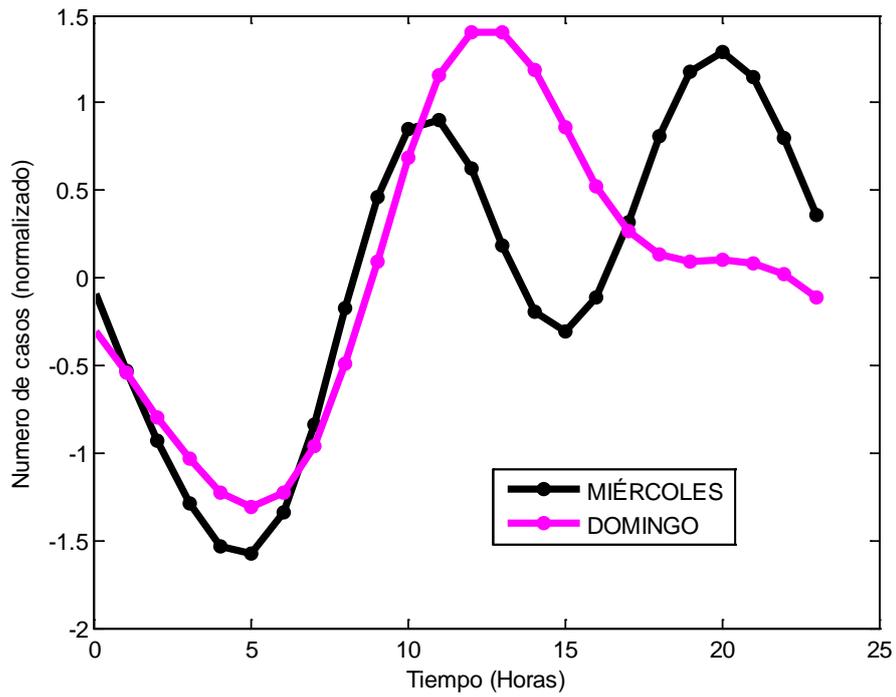


Figura 42. Análisis circaseptano

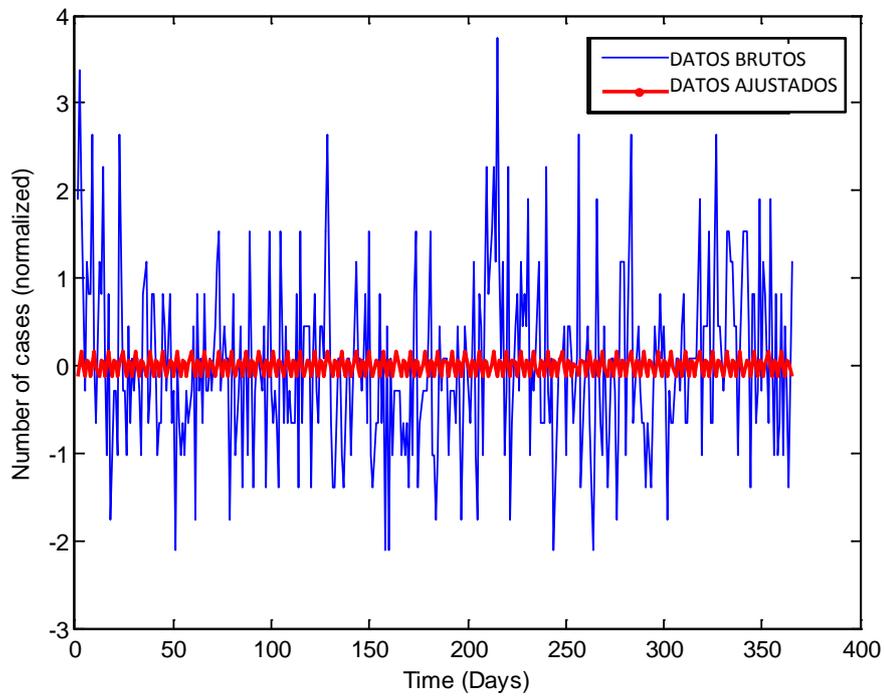


Figura 43. Análisis circaseptano según sexo. Varones.

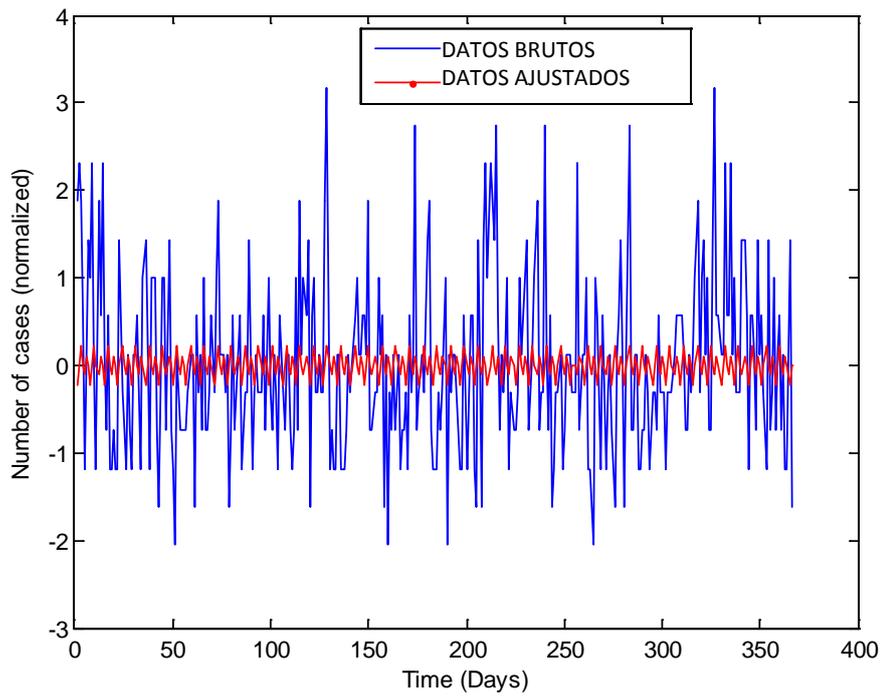


Figura 44. Análisis circaseptano según sexo. Mujeres.

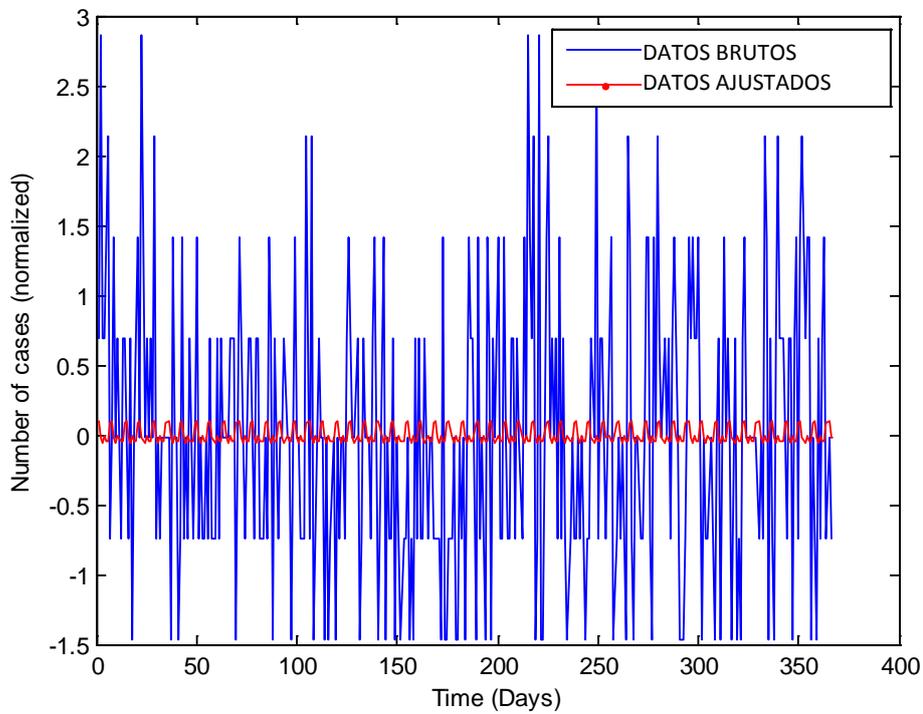


Figura 45. Análisis ritmométrico circanual de los datos globales.

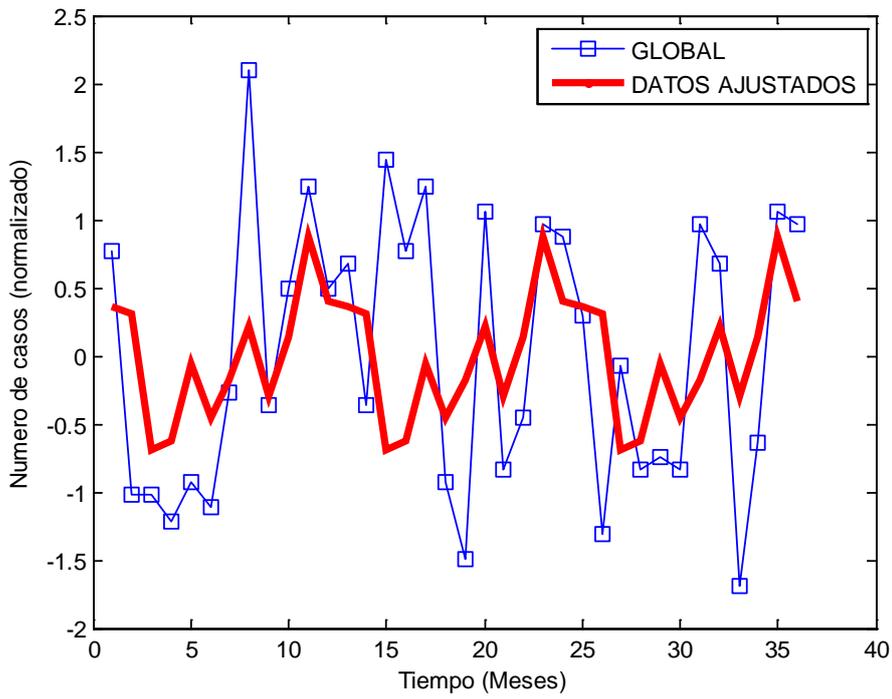


Figura 46. Comparación ritmo circanual según entorno

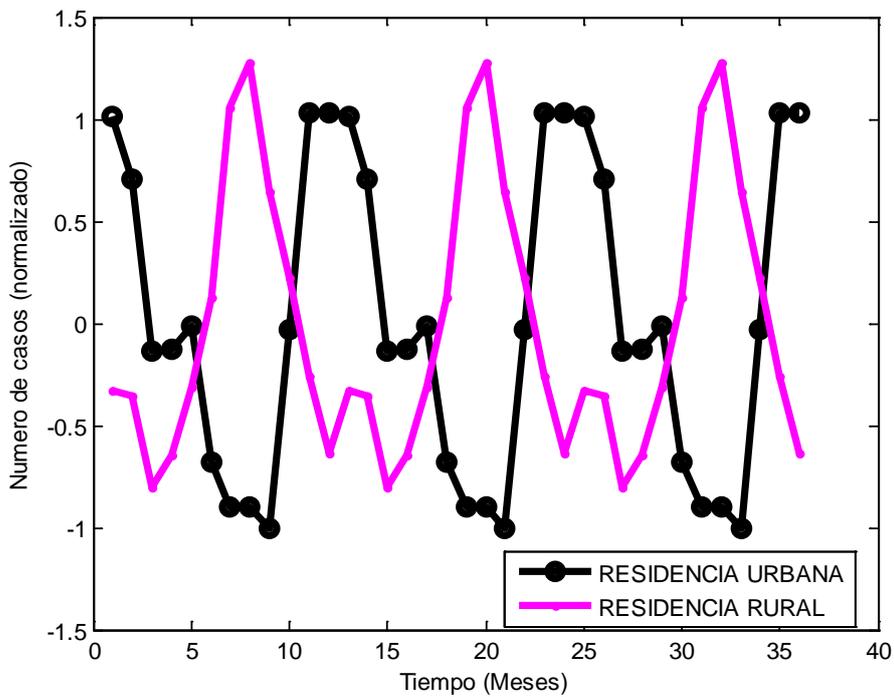
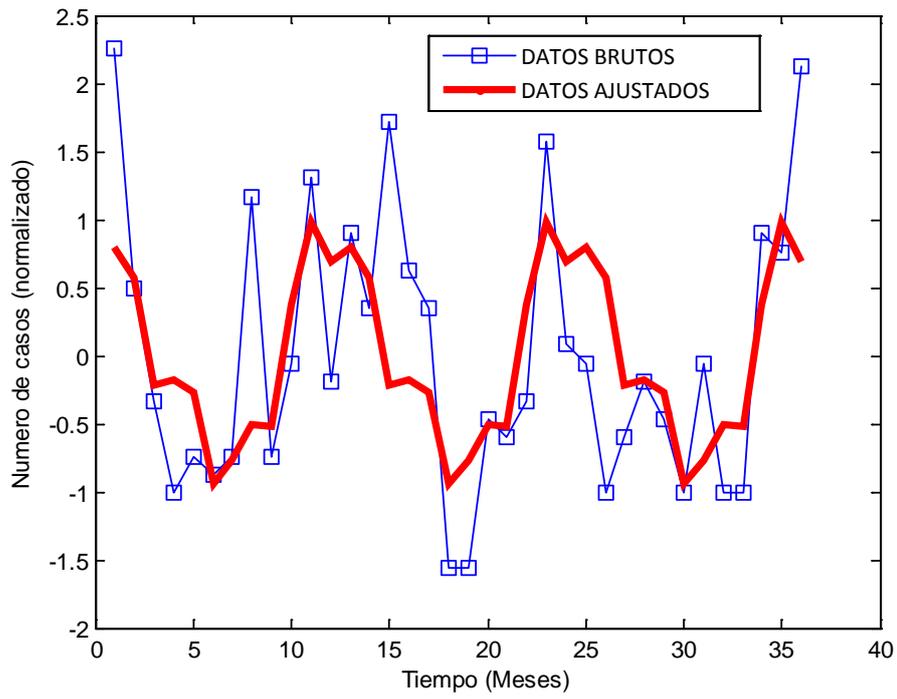


Figura 47. Ritmo circunual según persona que alerta: familiar/conviviente



## 9.2. Figuras de parada cardio-respiratoria. Grupo de cardiólogos.

Figura 48. Variabilidad temporal de paradas cardio-respiratorias de origen cardiológico

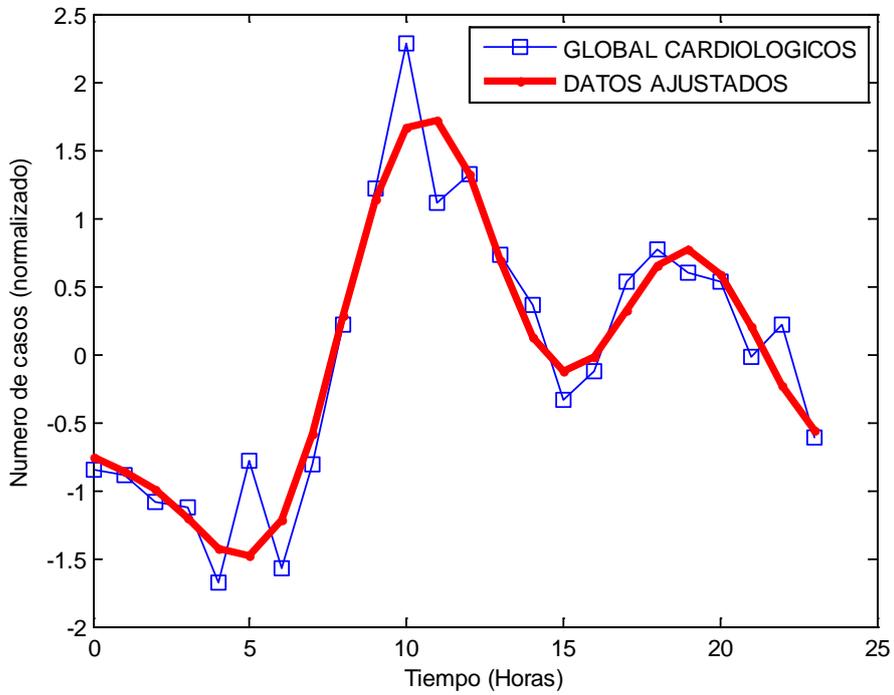


Figura 49. Comparativa de curvas por grupos de edad (<50 y 50-75 años) en víctimas de origen cardiológico

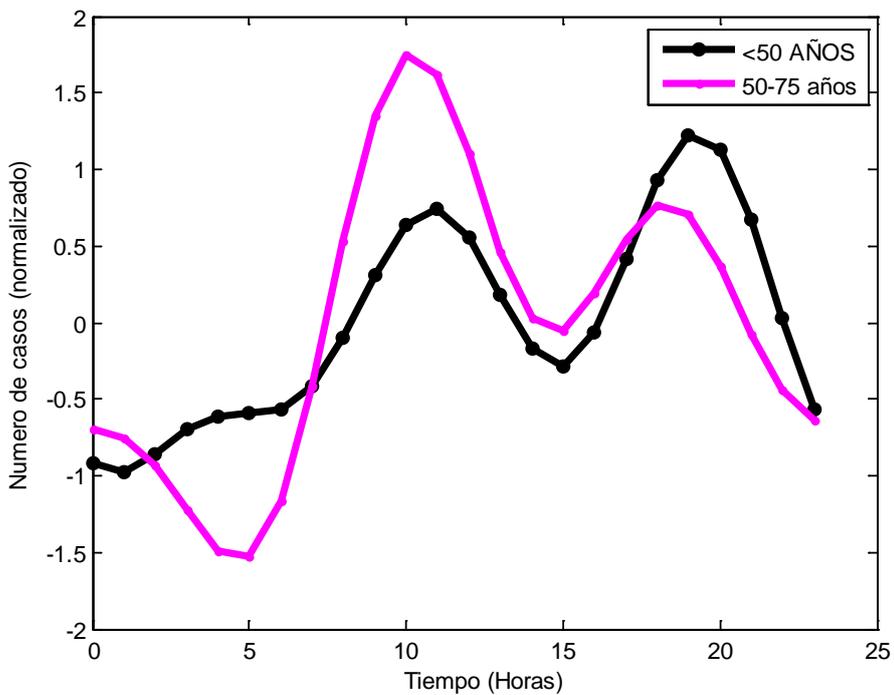


Figura 50. Comparativa de curvas por grupos de edad (<50 y >75 años) en víctimas de origen cardiológico

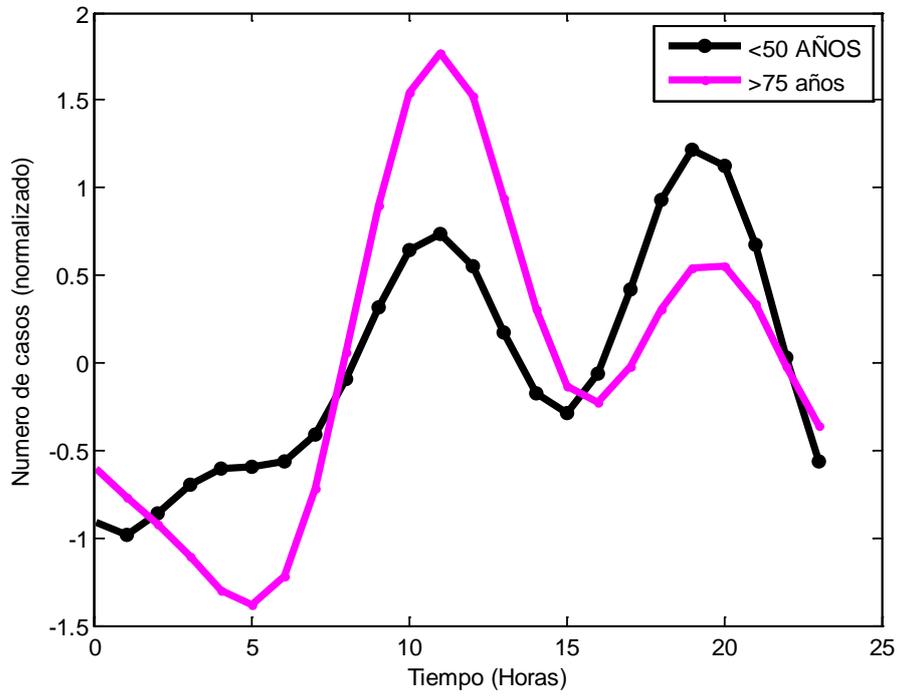


Figura 51. Comparativa de curvas por grupos de edad (50-75 y >75 años) en víctimas de origen cardiológico

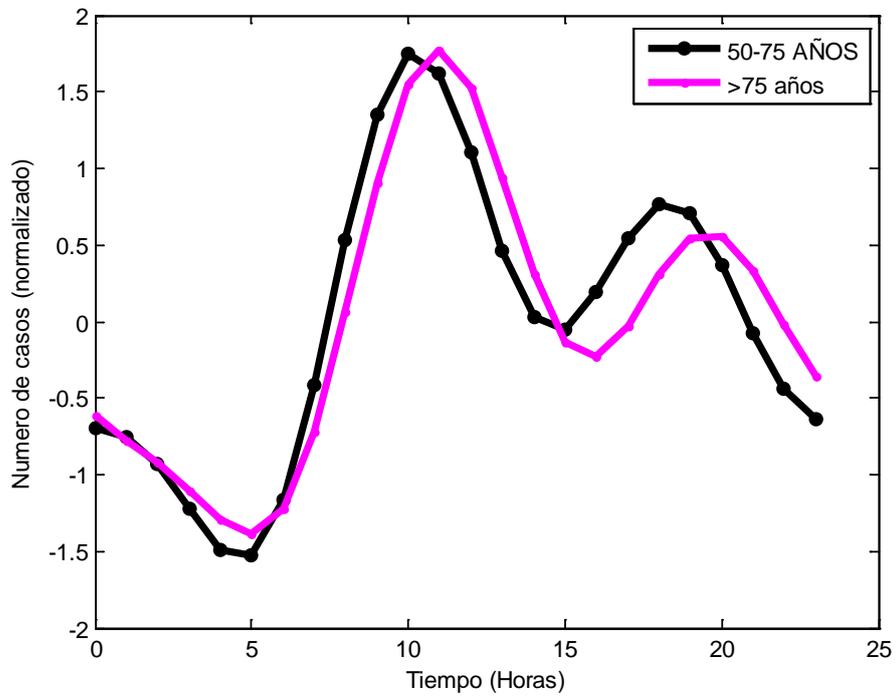


Figura 52. Comparativa de ritmos según entorno en víctimas de origen cardiológico

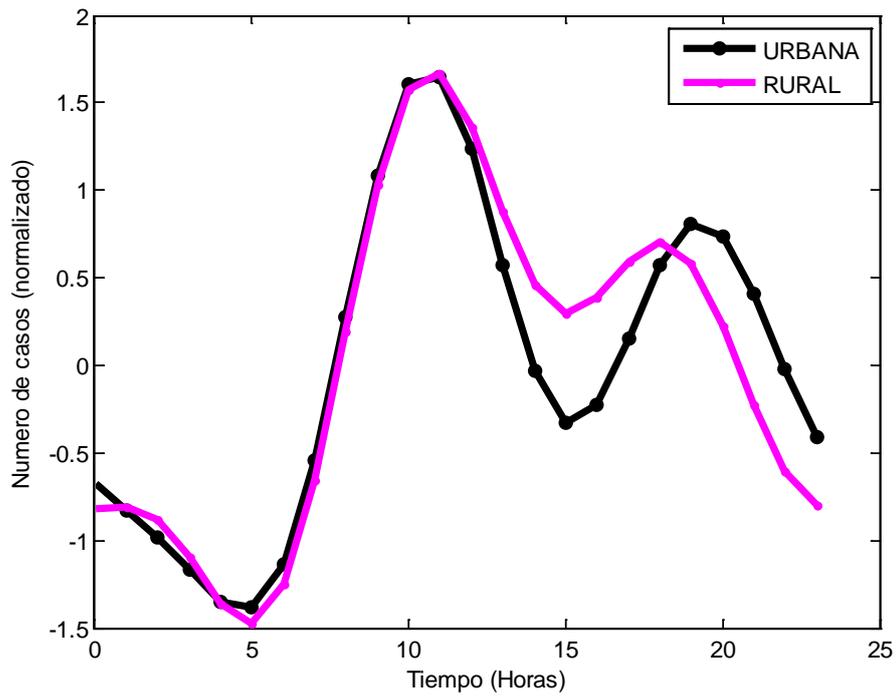


Figura 53. Comparativa de ritmos según ubicación

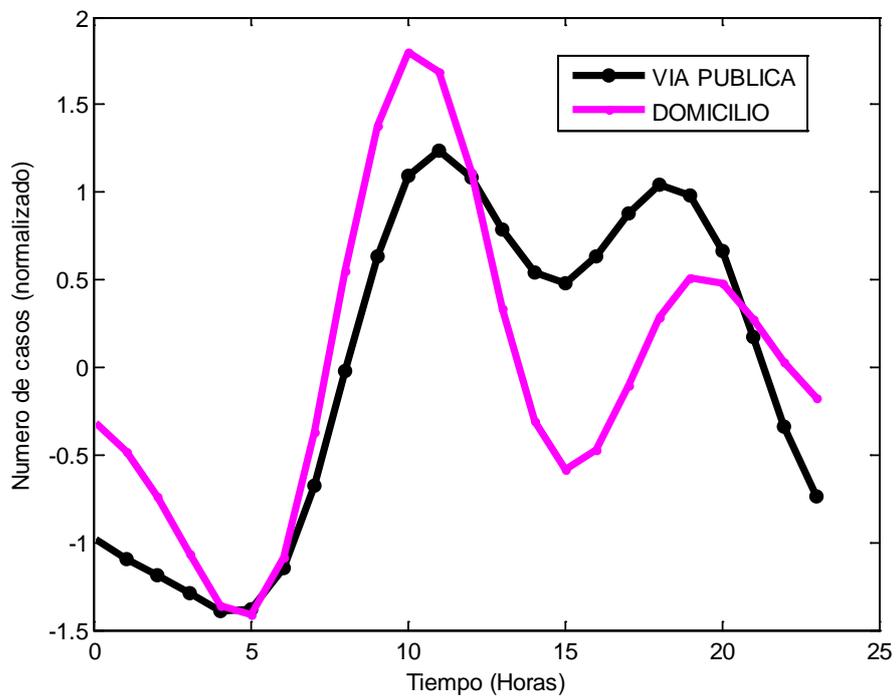


Figura 54. Comparativa de ritmos según ubicación

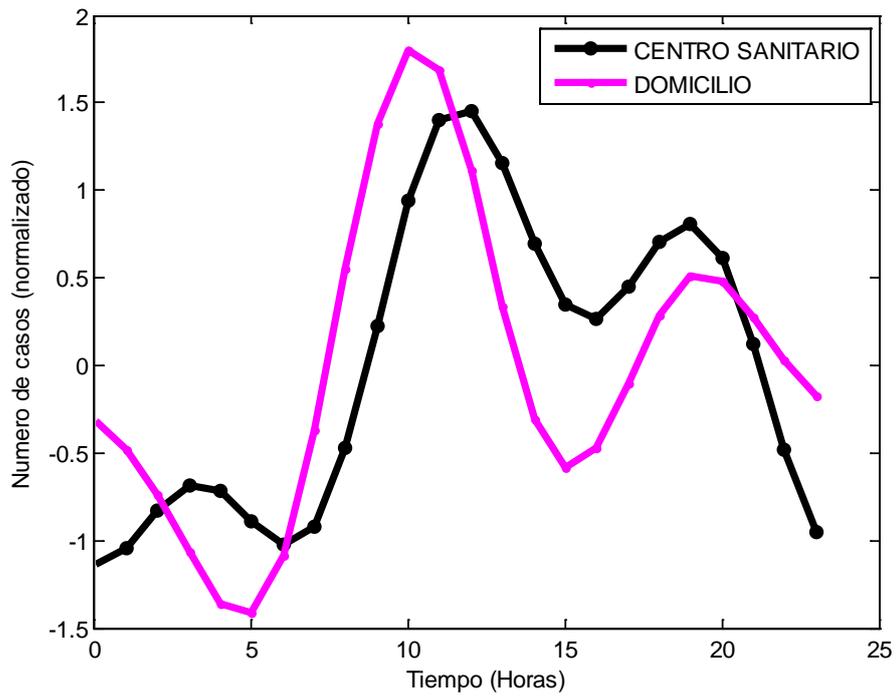


Figura 55. Comparación de ritmos según persona que alerta en víctimas de origen cardiológico

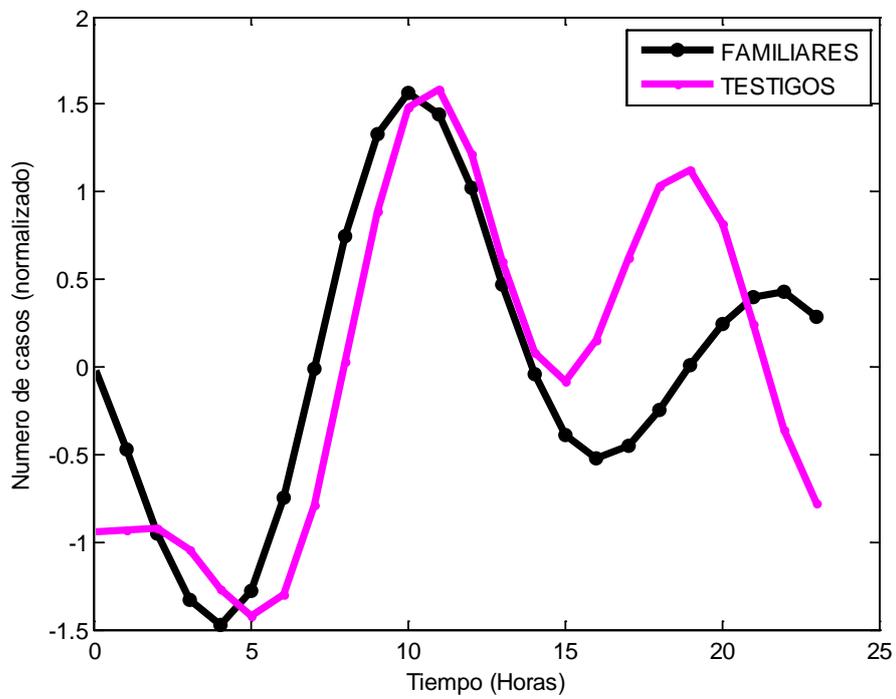


Figura 56. Comparación de ritmos según persona que alerta en víctimas de origen cardiológico

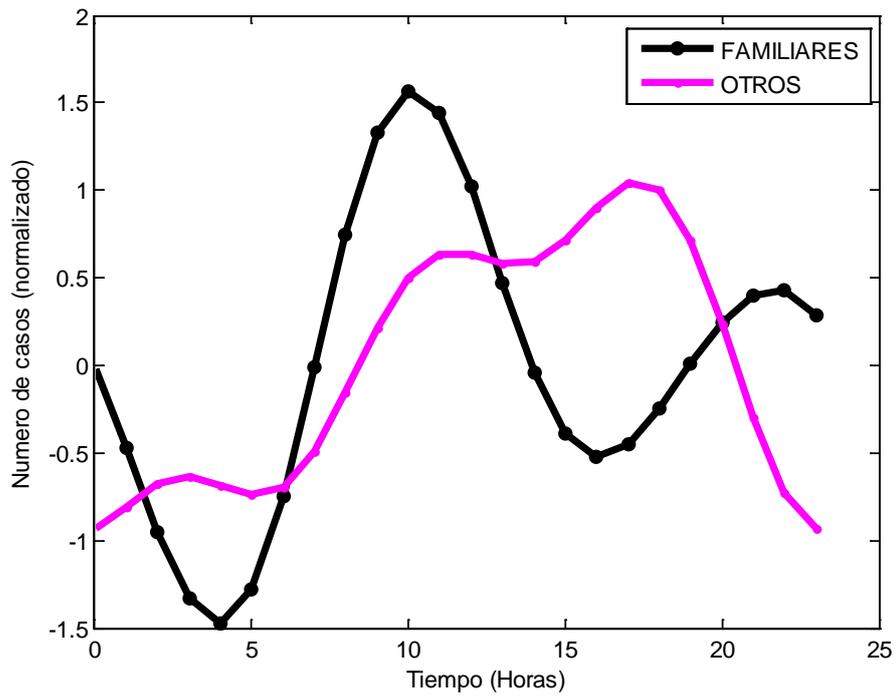


Figura 57. Comparación ritmos según día de la semana en víctimas de origen cardiológico (Lunes vs. Miércoles)

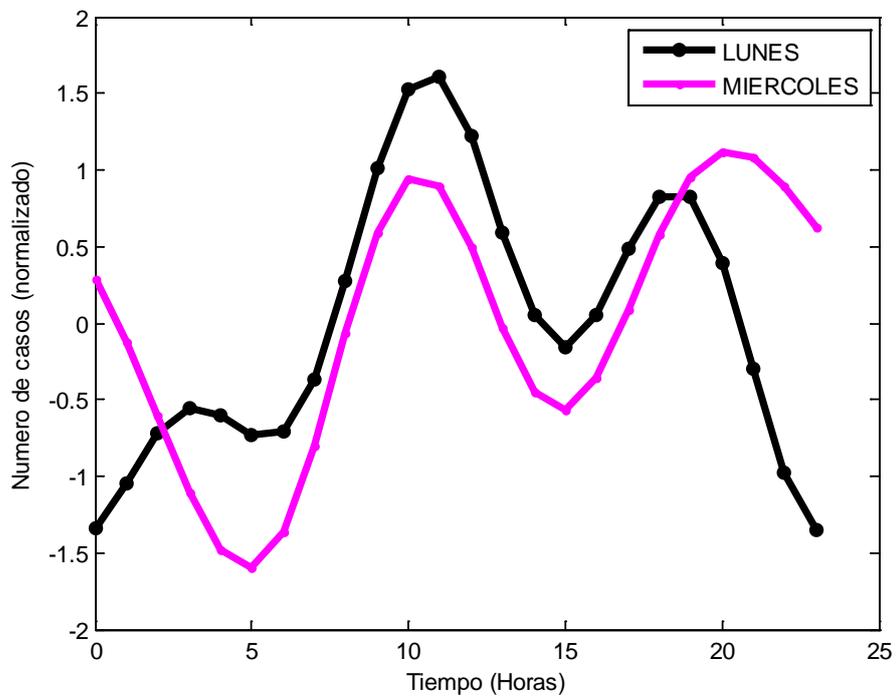


Figura 58. Comparación ritmos según día de la semana en víctimas de origen cardiológico (Martes vs. Miércoles)

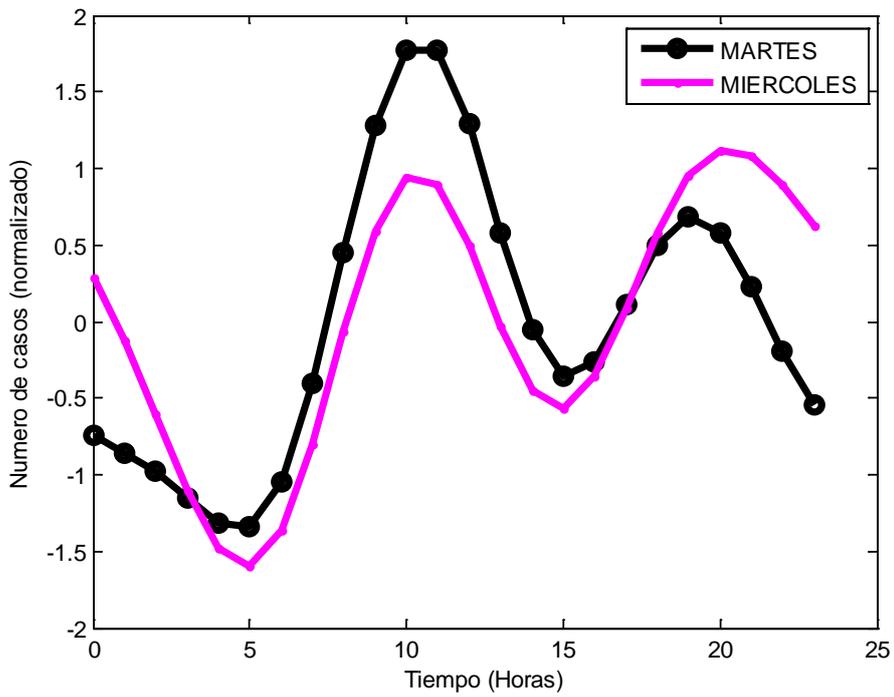


Figura 59. Comparación ritmos según día de la semana en víctimas de origen cardiológico (Jueves vs. Miércoles)

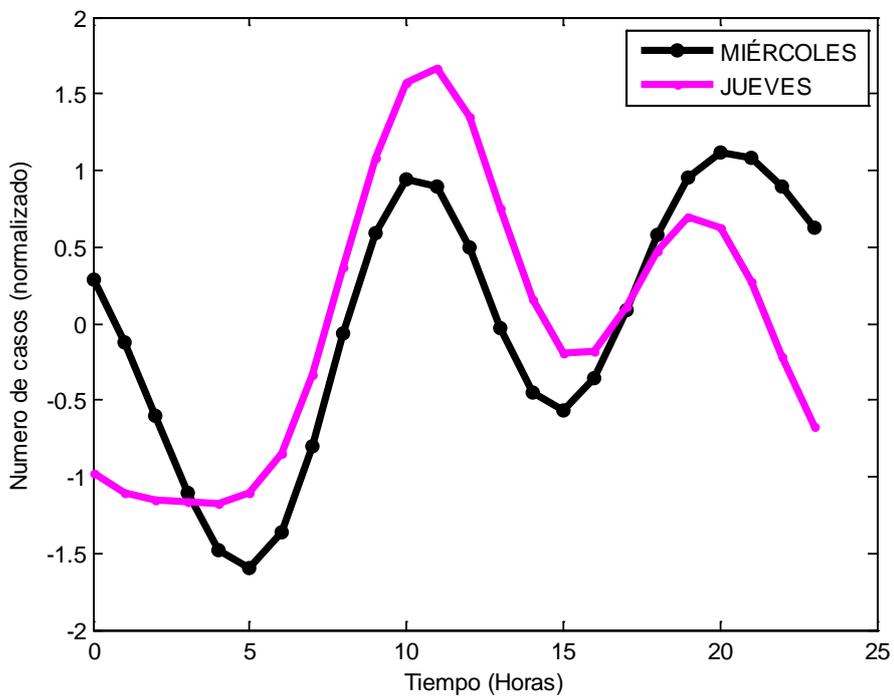


Figura 60. Comparación ritmos según día de la semana en víctimas de origen cardiológico (Viernes vs. Miércoles)

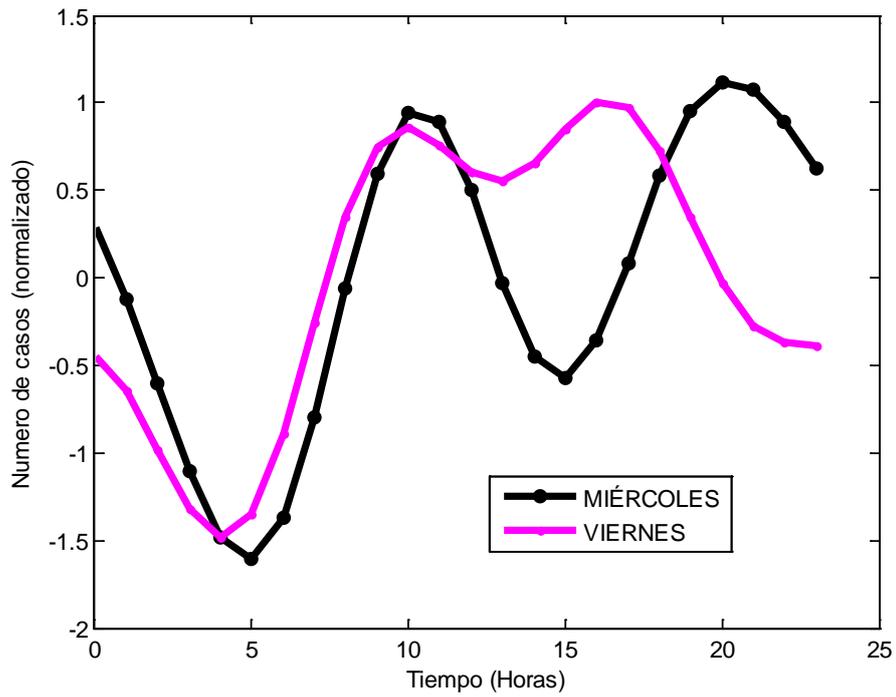


Figura 61. Comparación ritmos según día de la semana en víctimas de origen cardiológico (Sábado vs. Miércoles)

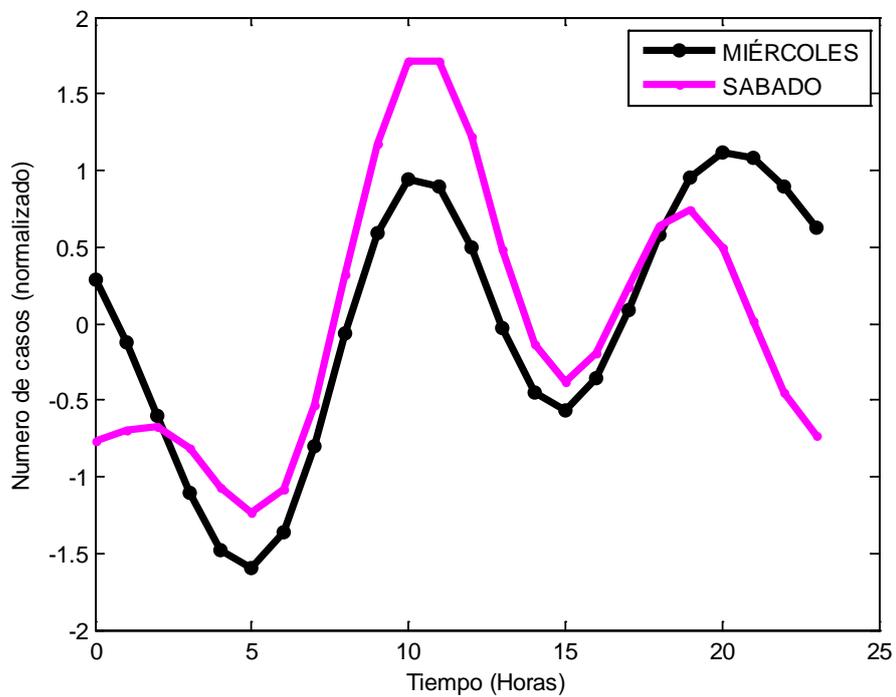


Figura 62. Comparación de ritmo según RCE y supervivencia al hospital en subgrupo de cardiológicos

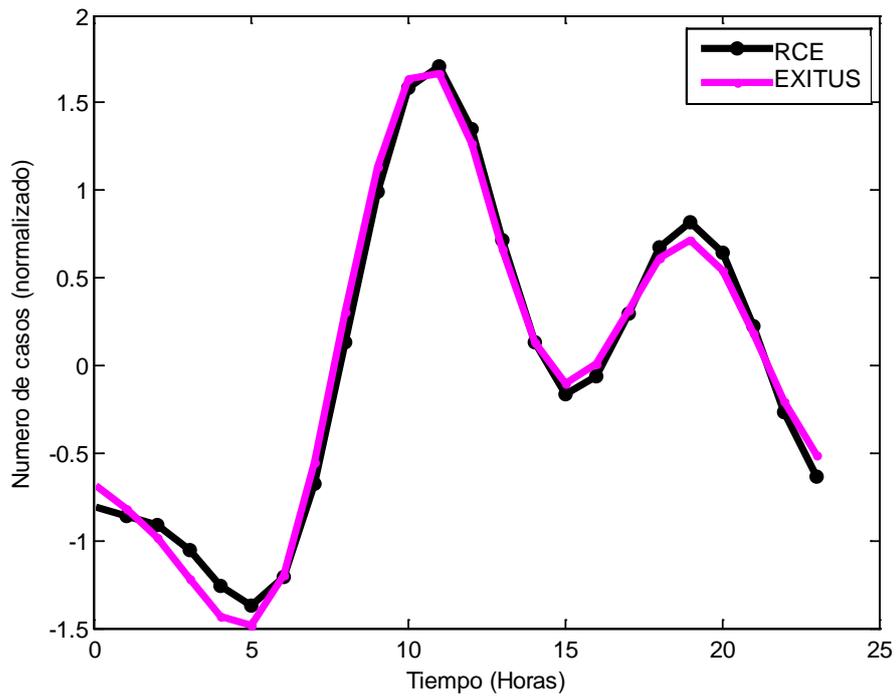


Figura 63. Comparación de variabilidad temporal según ritmo inicial en víctimas de origen cardiológico

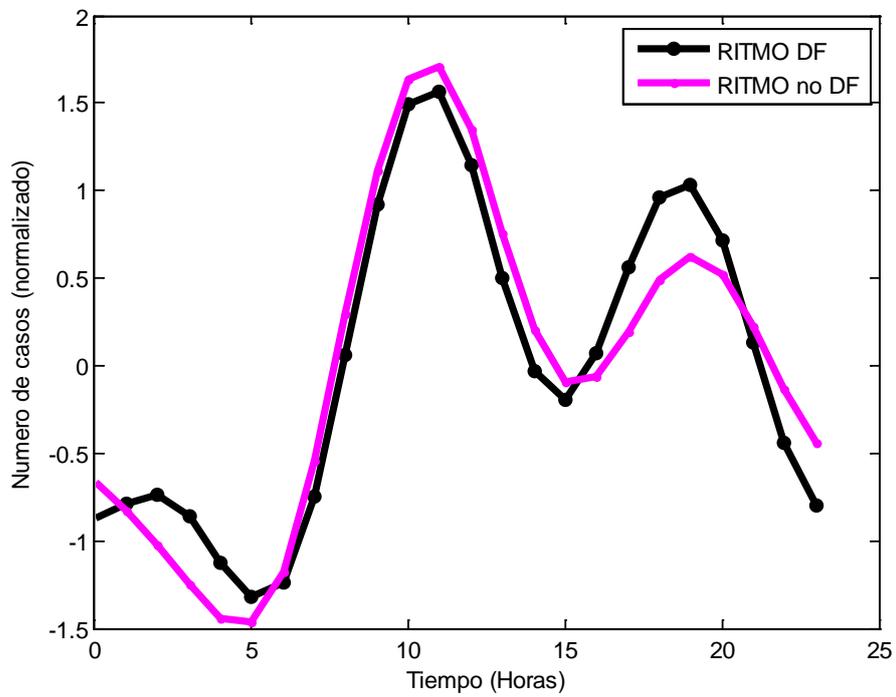
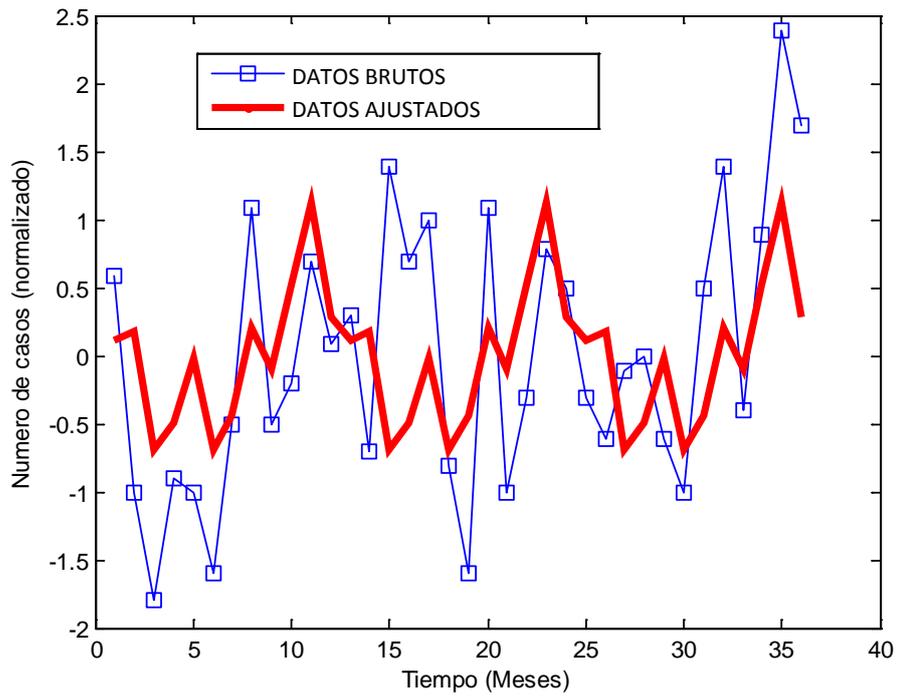
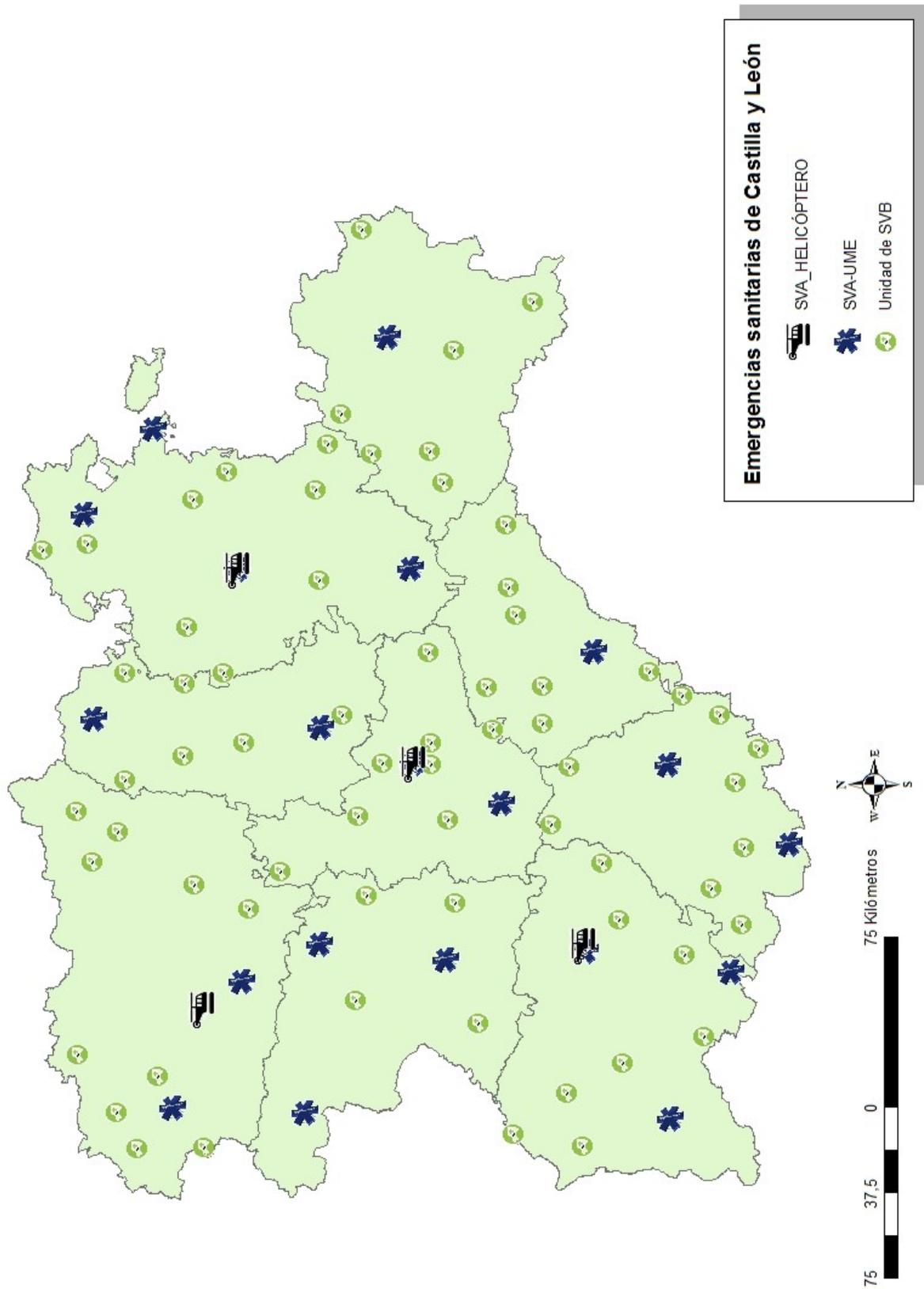


Figura 64. Análisis circanual en víctimas de parada cardio-respiratoria de origen cardiológico

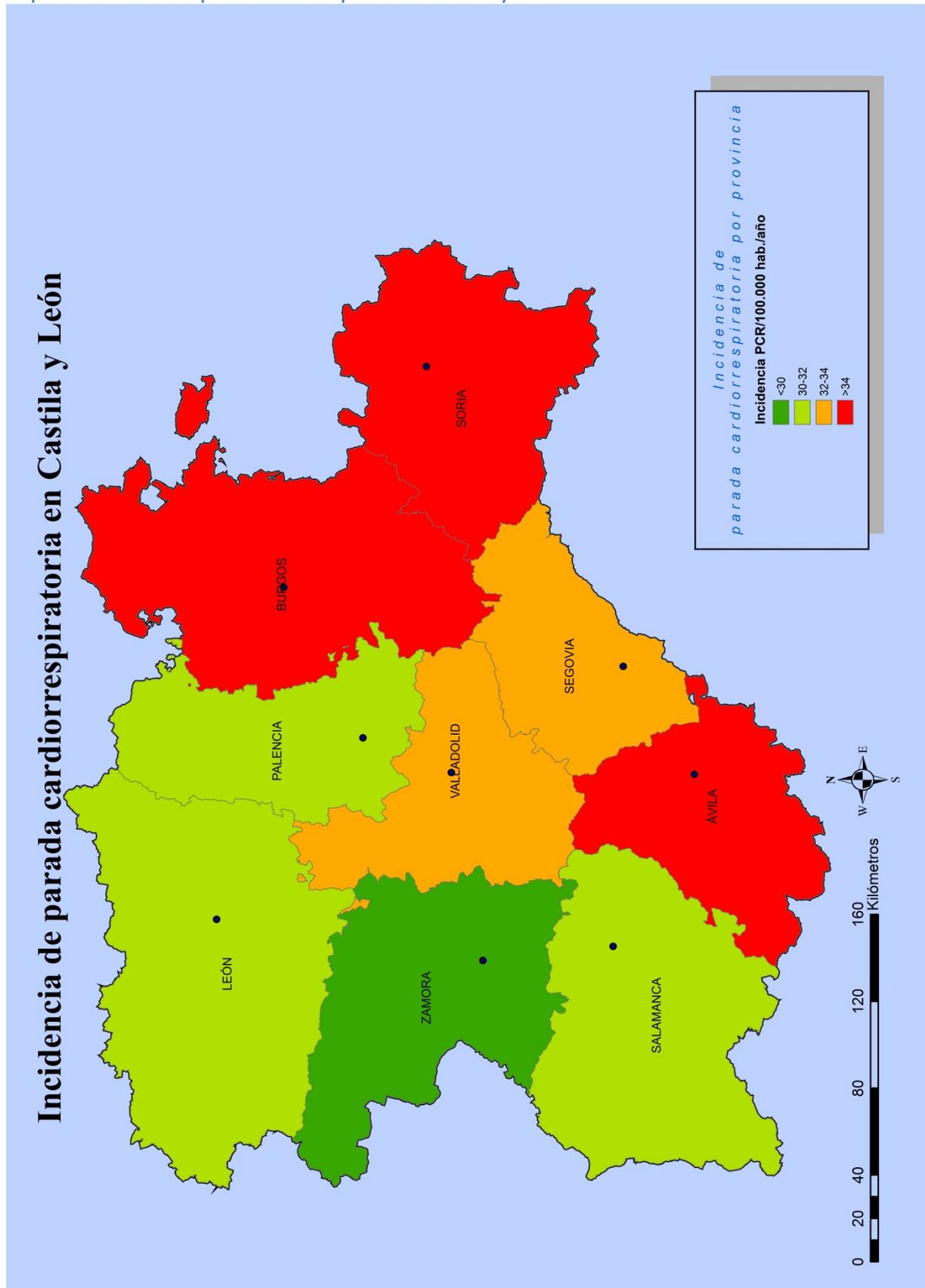


### 9.3. Mapas temáticos

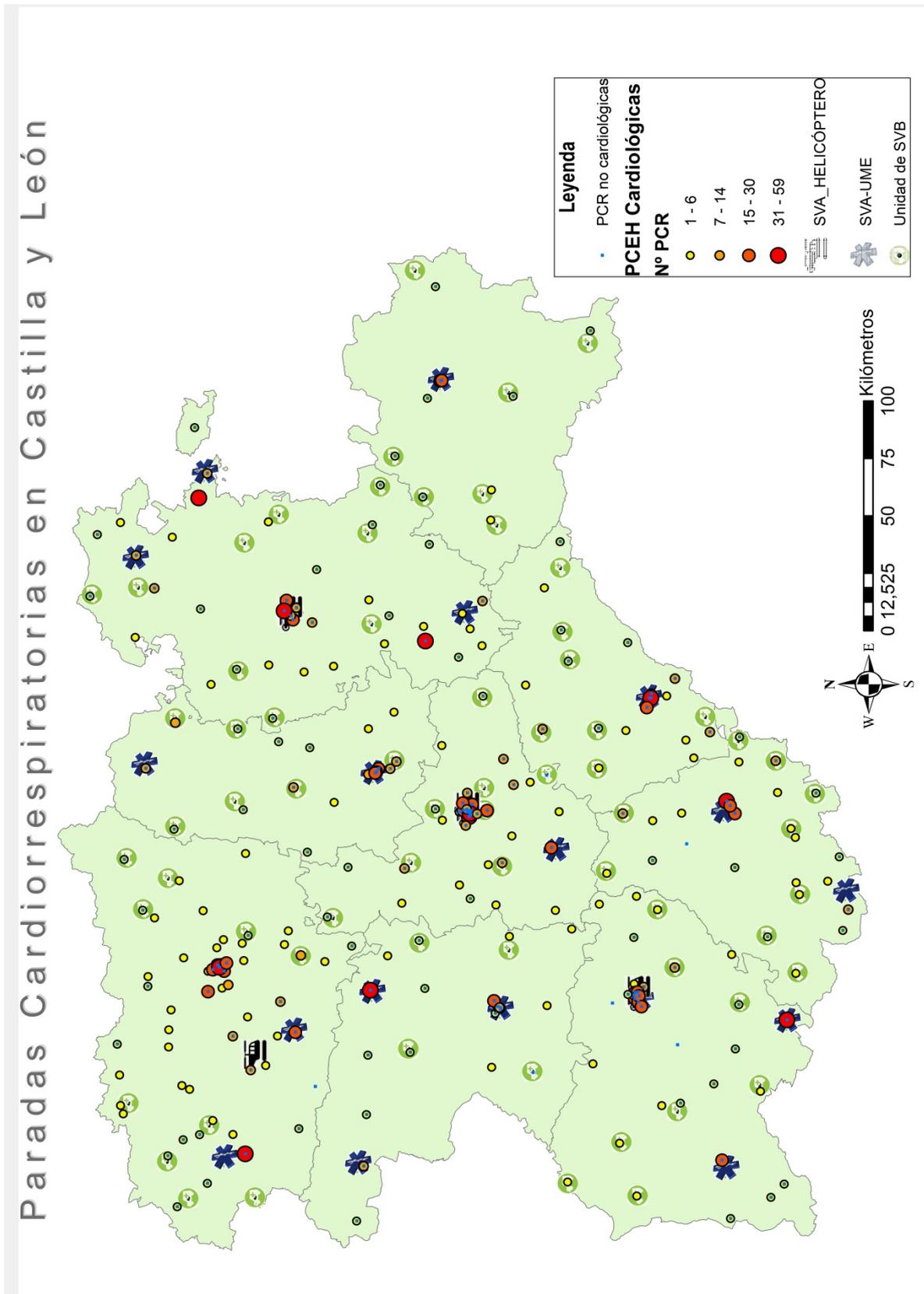
Mapa 1. Ubicación de Emergencias Sanitarias de Castilla y León



Mapa 2. Incidencia de las paradas cardio-respiratorias de Castilla y León



Mapa 3. Localización de las paradas cardio-respiratorias en Castilla y León



## 10. DISCUSIÓN.

### 10.1. Análisis epidemiológico.

#### 10.1.1. Incidencia.

La incidencia resultante en este estudio de PCEH ha sido de 32,37 por 100.000 habitantes y año lo que supone una cifra ligeramente inferior a la referida en otros estudios. Sin embargo, es mayor que la referida en la Comunidad Autónoma de Andalucía en el registro EuReCa.<sup>154</sup> Éste probablemente sea el registro de referencia por recoger datos de un entorno socio-económico semejante como es el de los países europeos. Es inferior al referido en los estudios<sup>310, 311</sup> del entorno norteamericano, donde los intentos de resucitación son más frecuentes. Esto es probablemente debido al diferente sistema de organización de los sistemas de emergencias que han de cubrir un gran territorio.<sup>265</sup> En el entorno norteamericano existe un sistema de atención urgente con personal técnico especializado, paramédicos, frente al sistema de organización europeo formado mayormente por personal sanitario (médicos y enfermeras) entrenado.

Esta incidencia presume unos 15.300 casos al año en España, sobre la premisa de una población de 47 millones de personas. Esta valoración sería inferior a las cifras estimadas con anterioridad, que se extrapolaban a partir de las cifras de incidencia de los registros americanos. Dado que no existen registros nacionales convendría conocer si la cifra real de PCEH en España se acerca a esta cifra o bien se declaran muchos menos casos de los que realmente suceden.

La incidencia de PCEH en la edad pediátrica está en el rango inferior (8,6 casos por 100.000 habitantes-pediátricos y año) respecto de otras series<sup>290, 312</sup> que reportan entre 6 a

19 casos por 100.000 habitantes y año, teniendo en cuenta, que la edad pediátrica a considerar en estos estudios es hasta los 21 años. Nuestra serie sería superior a la de un estudio español en la región de Galicia,<sup>171</sup> según la edad pediátrica considerada en ese estudio. Ya hemos comentado que existe una gran dificultad en definir la incidencia de PCEH en la edad pediátrica pues distintos trabajos han utilizado distintos puntos de corte para ésta. La población castellano-leonesa que ha experimentado un envejecimiento en el último decenio. Según la “Proyección de la Población de España a Corto Plazo 2011–2021” publicada por el INE, esta tendencia de decrecimiento poblacional y descenso de los nacimientos seguirá durante los próximos años, por lo que es esperable un descenso en las cifras absolutas de PCEH pediátrica.

El territorio de Castilla y León presenta escasas diferencias en cuanto a la incidencia de PCEH entre las distintas provincias.

También existe una distribución homogénea en la aparición del PCEH en los tres años de estudio, es decir, aproximadamente se produjo el mismo número de PCR cada año. Esto podría facilitar la organización de recursos pues es, en cierta manera, esperable que las cifras se mantengan si las características de la población permanecen invariables.

No obstante, es necesario seguir incidiendo en la necesidad de elaborar registros nacionales y regionales estandarizados, que sigan el estilo Utstein, capaces de reflejar la incidencia real del problema y cumplir con unos objetivos de calidad en la atención a este problema. Incluso la Asociación Americana del Corazón (AHA)<sup>175</sup> ha propuesto incluir la PCEH como enfermedad de declaración obligatoria en un intento de conocer la cifra exacta de casos.

### 10.1.2. Etiología de la parada cardio-respiratoria.

La causa cardiológica, en concordancia con todos los estudios, es la etiología más frecuente en nuestra serie. Se aproxima al 80%, porcentaje que es referido en muchos trabajos. Para llegar a este porcentaje se tuvieron en cuenta las recomendaciones para la recogida unificada de datos estilo Utstein, dando un origen cardiológico a aquellas PCEH en las que se haya excluido otra causa más plausible.

Entre las causas de PCR en la Comunidad Autónoma de Castilla y León destaca un alto porcentaje de casos debidos a enfermedad traumática, que supera incluso otras causas médicas no cardiológicas. En algunas series se ha estimado<sup>313</sup> un porcentaje de PCR de causa traumática del 3%. En nuestra serie supondría casi tres veces. Una comunicación de la Fundación BBVA<sup>314</sup> indica que Castilla y León es una de las regiones con más riesgo de pérdida de años potenciales de vida por accidente de tráfico. Esto supone un campo de actuación, pues probablemente mejorando la prevención y actuación precoz ante los accidentes de tráfico podrían reducir de manera importante este porcentaje.

Aunque con una distribución discretamente distinta al estudio de Pell *et al.*<sup>185</sup> la enfermedad pulmonar y la patología cerebrovascular componen el grueso de las causas médicas no cardiológicas. El porcentaje global de causas médicas es superior a dicho estudio en detrimento de las causas cardiológicas, pero el porcentaje puede haber variado ya que hay trabajos que apuntan hacia un 60% en la etiología cardiaca. También se describe un alto porcentaje de SMSL en nuestra Comunidad. Esto puede ser debido a la “definición práctica” empleada para contabilizar las paradas cardio-respiratorias en lactantes. Dado que no disponemos de datos suficientes sobre los antecedentes de estas víctimas ni de información derivada de análisis de autopsias, este campo podría verse incrementado.

La enfermedad cerebrovascular aguda representa en nuestro estudio un 2,5% de las PCEH. Este hecho contrasta con los resultados publicados por el grupo japonés de Inamasu *et al.*<sup>189</sup> que encontraban que, en un número importante de casos, especialmente mujeres jóvenes con cefalea previa al suceso, tras la estabilización inicial y realización de una tomografía computerizada (TC), se demostró un porcentaje elevado de casos de hemorragia subaracnoidea. Son necesarios más estudios que mediante pruebas de imagen o autopsia demuestren el verdadero impacto de la enfermedad cerebrovascular aguda en la PCEH en el entorno europeo.

En referencia a las causas externas ya se ha comentado el elevado porcentaje de traumatismos. Al igual que en el mencionado trabajo de Pell *et al.*<sup>185</sup> la asfixia, la sobredosis de fármacos y los intentos de suicidio constituyen un alto porcentaje de las causas externas.

### 10.1.3. Edad y sexo.

#### *Edad*

La edad media de nuestra serie se sitúa en 63 años, sin embargo dado que se incluyen todas las PCR ocurridas en el ámbito extrahospitalario este valor se ve influido por valores extremos como los que se dan en el SMSL. Así, es más descriptivo de la serie el valor de la mediana que, se sitúa en 69 años. Los mayores de 50 años suponen el 79% de los casos registrados. Se produce, por tanto, una distribución no uniforme de los casos. En los pacientes cardiológicos la mediana se sitúa en 71 años y el porcentaje de mayores de 50 años en 84,4%. La edad de los pacientes de ámbito rural, tanto en los datos globales como en el subgrupo de pacientes cardiológicos, es significativamente inferior, lo que puede interpretarse como que las PCEH ocurren en edades más tempranas que en las ciudades. Cabe preguntarse si existe algún factor de riesgo epidemiológico que explique esta diferencia. Una posible explicación deriva de que se asigna el término municipal en el que ocurren las PCR lo que implica que en el caso de accidentes de tráfico, que suelen ser víctimas más jóvenes, aparezcan como casos del entorno rural. Otra posibilidad es que en estas áreas haya menos intentos de resucitación y aviso a los sistemas de emergencias en las personas de mayor edad por la concepción y aceptación de la muerte que se da estas poblaciones. Desgraciadamente con los datos recogidos en la base de datos sólo se pueden formular hipótesis que han de ser estudiadas por otros registros.

En la diferenciación en tramos horarios también se encuentra que los pacientes que presentan eventos en el tramo nocturno entre las 0 y las 8 horas son de menor edad. Esto puede ser debido a la presencia de múltiples arritmias durante la fase REM del sueño, mecanismo que parece ser más intenso en personas de menor edad.<sup>315</sup>

### *Edad pediátrica*

En España, administrativamente, se considera 14 años como el límite de la edad pediátrica, por esta razón se ha tomado la edad adulta a partir de esta edad. Se han contabilizado 91 casos de menores de 14 años, lo que supone un 3,7% de todas las PCR. Este porcentaje aumenta ligeramente si se toma la edad de corte en 18 años. La incidencia resultante, como se ha comentado, en estos dos puntos de corte sugiere que el número de PCEH en la edad pediátrica se asemeja al de otras series internacionales<sup>288-290</sup>, aunque en el rango inferior. La incidencia decrece cuando se considera 18 años, esto sugiere que un porcentaje importante de casos sucede en los primeros años de vida, especialmente en el primer año.

La etiología de los pacientes de edad pediátrica presentan unas características similares a las publicadas en estudios de nuestro entorno.<sup>171</sup> La MSL sigue representando una causa significativa de PCEH pediátrica, aunque debe tenerse en cuenta que se trata de un diagnóstico según los criterios establecidos en el capítulo de material y métodos. Los traumatismos suponen la principal causa en las víctimas mayores de un año. En este caso las medidas preventivas en seguridad vial y otras encaminadas a evitar accidentes domésticos podrían disminuir de manera importante este grupo. Las causas cardiológicas componen otro grupo relevante. Aunque el número de cardiopatías congénitas esperables por la población es bajo, van cobrando importancia aquellas situaciones relacionadas con enfermedades cardiológicas no estructurales responsables de causas arrítmicas.<sup>285-287</sup> En nuestra serie, siguiendo la sugerencia de las guías de uniformidad Utstein, se considera cardiológica toda PCEH, en ausencia de otra causa evidente, por lo que esta causa podría estar sobrestimada en nuestro estudio. Destaca en este estudio la baja frecuencia de otras enfermedades médicas, posiblemente derivado de la falta de datos que sugieran dicha

etiología en los campos de observación de la base de datos, como causa de la PCEH en esta población.

En cuanto a la ubicación, un porcentaje importante sucedieron en lugares públicos (51.7%), resultado congruente con la elevada frecuencia de víctimas de causa traumática. El domicilio supone otro lugar relevante. Hasta un 15% fueron atendidos en centros de atención primaria, lo que sugiere que pudieron existir signos premonitorios u otras enfermedades médicas relacionadas con la PCEH.

La presencia de ritmo inicial DF es bajo en la población pediátrica, menor que en la población adulta. En nuestra serie se sitúa en el 5.5%, inferior a lo reseñado en otros estudios.<sup>173, 291</sup> Pero similar al dato de la Comunidad Autónoma de Madrid del citado estudio.<sup>183</sup>

Los intervalos de actuación del SEM no difieren de manera significativa con los intervalos de actuación en adultos.

La RCE y supervivencia al ingreso hospitalario para el subgrupo de pacientes pediátricos coincide con la reflejada en otras series.<sup>172-174</sup> Sin embargo, frente a lo reflejado por uno de estos estudios<sup>183</sup> en nuestro análisis no encontramos una mortalidad mayor en las víctimas de PCEH menores de un año.

### *Sexo*

La diferente aparición de la PCEH entre ambos sexos expresa, muy probablemente, la diferencia de riesgo de enfermedades cardiovasculares entre hombres y mujeres. Si la enfermedad coronaria es la responsable de la mayoría de las PCEH, entonces la distribución en cuanto al sexo irá paralela. Así ocurre, encontrando un predominio de eventos en los varones de casi 3 a 1. Esta relación se ve reducida en las edades más avanzadas. Existe casi una diferencia de década entre la media de edad de eventos en los hombres (61 años) frente a la edad media de las mujeres (68 años) que sufren una PCEH. Este dato viene a corroborar la idea de que la mujer tiene cierto grado de protección frente a la enfermedad cardiovascular durante la edad fértil. Protección que se trunca una vez pasada esta y en la que, al igual que en hombre, influyen el tabaquismo, la diabetes mellitus, la obesidad como los principales factores de riesgo modificables.<sup>316</sup>

Quizás estas diferencias expresan una base etiológica diferente que permitan intervenciones preventivas diferenciadas.

#### 10.1.4. Ubicación, entorno y testigos.

Numerosos estudios han publicado que la mayoría de las PCEH ocurren en el hogar de las víctimas. En nuestra cohorte las PCR en el hogar suponen el 65,9%, confirmando este hecho. Las implicaciones derivadas de que la PCEH suceda en un domicilio han sido reseñadas en varios estudios.<sup>247-249</sup> Éstos sugieren que las víctimas que sufren una PCR en su hogar de residencia presentan frecuentemente mayor edad, más co-morbilidades, menor porcentaje de ritmos DF y mayores intervalos de actuación de los equipos de emergencias sanitarias, hechos que condicionan una menor supervivencia.

Existe una variación importante en la proporción de casos según la ubicación de la PCR entre la cohorte general estudiada y el subgrupo de pacientes cardiológicos. Estos últimos presentan mayor porcentaje de sucesos en el hogar y menor en la vía pública. Se refuerza así la idea de la alta proporción de muerte súbita cardiaca en el ámbito residencial. La disminución porcentual observada en el subgrupo de cardiológicos, respecto de las PCR sufridas en la vía pública, puede explicarse por la importancia relativa de los accidentes de tráfico (PCEH de origen traumático) no integrada en este subgrupo.

En este punto hay que resaltar la alta proporción de casos sucedidos en el entorno de los consultorios de Atención Primaria que suponen un 8,3% en el grupo general y un 9% en el subgrupo de cardiológicos. Que un porcentaje elevado de pacientes presenten un episodio de PCR en un centro sanitario tiene importancia. De hecho, las recomendaciones de uniformidad de datos etilo Utstein recomiendan diferenciar las PCEH ocurridas en presencia de los equipo de emergencias. En primer lugar, esto sucede porque existe una amplia red de centros de Atención Primaria con capacidad de resolver numerosas urgencias (en Castilla y León conocidos como Puntos de Atención Continuada –PAC-). Todos estos

establecimientos disponen del material necesario para llevar a cabo, al menos, una RCP instrumentalizada, es decir, con un manejo básico de la vía aérea con balón auto-hinchable y mascarilla, monitorización y desfibrilación. Suponen pues un escalón de atención para aquellos pacientes que presentan síntomas que preceden a la PCR y que, por su disponibilidad y cercanía, son fácilmente accesibles para la población. Además está previsto que el médico de Atención Primaria acuda a llamadas de emergencia en domicilios o que forme parte de las ambulancias de SVB transformándolas en unidades de SVA. Una mayor supervivencia inicial y al alta hospitalaria, maniobras de SVB que incluyen ventilaciones y mayor frecuencia de ritmos DF han sido reportadas en casos atendidos de PCEH presenciadas y atendidas por personal sanitario.<sup>317, 318</sup> El hecho de que un porcentaje tan elevado se presente en el consultorio de Atención Primaria indica que existirían síntomas que preceden a la PCEH, dando la posibilidad de una intervención precoz. Así deberían realizarse campañas dirigidas a la población para que acudan precozmente a los centros sanitarios ante la presencia de síntomas iniciales.

En un análisis secundario de los datos se comprueba que en las PCR sucedidas en un centro de Atención Primaria el porcentaje de ritmos DF se eleva hasta un 31,7% en el grupo general y hasta un 37% en el grupo de cardiológicos. Este hecho se traduciría en una mayor posibilidad de DF precoz y una mayor supervivencia inicial.

Insistir en un plan de formación y reciclaje en soporte vital avanzado de los profesionales de Atención Primaria y mejorar la dotación de los centros podría traducirse también en un aumento de la supervivencia de la PCEH en Castilla y León.

Además de esta peculiaridad debida al lugar de la PCEH, también encontramos otra particularidad debido a la persona que pone en alerta a los servicios de emergencia. Así,

aunque en torno al 70% de las PCEH suceden en el hogar sólo un 40% de las personas que alertan al SEM son familiares o convivientes. Esto supone que, a menudo, otros testigos, un médico de Atención Primaria, las fuerzas de seguridad u otros son los que ponen en marcha el aviso a Emergencias Sanitarias. No disponemos del intervalo de tiempo que transcurre entre el suceso y la activación de los servicios de emergencia, pero este dato puede evidenciar un retraso importante en la actuación de los primeros intervinientes y una posible materia de mejora.

Como se ha señalado en el apartado de Demografía de Castilla y León, la Comunidad Autónoma cuenta con una población en el ámbito rural que supone el 56% del total, sin embargo, se producen más PCEH en el ámbito urbano (65,9%). El problema de la actuación del SEM en las PCEH que suceden en el entorno rural es la alta dispersión geográfica que presenta, tal y como se deduce de la representación gráfica del [Mapa 3](#). El desarrollo de la PCEH en áreas rurales ha sido estudiado previamente, y se registra una mayor mortalidad, aunque con mayor realización de maniobras de RCP por testigos y un tiempo mayor hasta la atención in situ de los SEM, por las mayores dificultades de acceso.<sup>253-255</sup> En nuestra muestra se confirman algunas de estas variables. Se trata de pacientes más jóvenes, el aviso se realiza fundamentalmente a través del médico de atención primaria, se dan en mayor número en lugares públicos o en el centro de Atención Primaria, se realiza RCP en un mayor porcentaje de RCP en los casos en que se documenta, presentan una proporción inusualmente alta de causas externas y los intervalos de despacho-activación y de activación-asistencia al lugar son más elevados. Para la interpretación correcta de la etiología en la definición del ámbito urbano ha de tenerse en cuenta que la asignación de entorno rural incluye aquellos sucedidos en las vías de comunicación interurbanas. Esto puede desviar el porcentaje de PCEH debidas a traumatismos u otras causas externas.

No se observa, sin embargo, una supervivencia significativamente inferior respecto a los casos en el entorno urbano.

El tiempo medio necesario para el acceso del SEM al lugar es de 17 minutos, lo que explica las dificultades para los equipos de emergencia en cubrir un territorio con una gran dispersión geográfica. Afortunadamente una gran red de centros de Atención Primaria y de unidades de SVB podría acercar la posibilidad de un DEA en un tiempo más corto.

### 10.1.5. Ritmo inicial, actuaciones del sistema de emergencias y acceso a la desfibrilación

El porcentaje de pacientes que presentan un ritmo DF es del 20%, que se eleva hasta el 30% en el subgrupo de pacientes cardiológicos. Es un porcentaje ciertamente bajo, pero que está en consonancia con numerosos trabajos que muestran, en la actualidad, un descenso en los ritmos DF en la PCEH.<sup>154, 155</sup> Esta baja proporción de ritmos DF iniciales ensombrece las posibilidades de supervivencia ya que es un factor claramente asociado a la misma.

Los tiempos de actuación medidos a partir de los datos de Emergencias Sanitarias arrojan una mediana de tiempo de gestión de la alerta o intervalo de despacho-activación de los sistemas de emergencias de 1,30 minutos y un intervalo de activación-asistencia en el lugar de la PCR de 10 minutos. Estos intervalos de tiempo, como se ha comentado, se acortan en el entorno urbano y son algo más largos en el rural. Estos intervalos estarían dentro de los estándares que han reflejado otros trabajos que dan un tiempo de despacho de unos dos minutos y un tiempo de llegada al lugar de 7 minutos. El mayor problema procede de que desconocemos el tiempo desde el colapso hasta la llamada al SEM. Teniendo en cuenta que, según muchos estudios, este intervalo de tiempo se data en cinco minutos, ocurriría un retraso importante desde el colapso hasta la asistencia, especialmente si no hay una intervención por parte de testigos. Esto plantea que hay que seguir trabajando en reducir los tiempos de actuación e implementar estrategias para que los testigos inicien maniobras de SVB.

El análisis diferenciado en tres tramos horarios de 8 horas, que corresponden a mañana, tarde y noche, pone de manifiesto no sólo que se producen menos casos de PCEH

durante el horario nocturno, asunto que se analiza de forma pormenorizada en el apartado de análisis ritmométrico, sino también que existen características diferenciales de la asistencia en los distintos tramos. Así, los pacientes que presentan un evento nocturno son significativamente más jóvenes, aunque en el análisis por intervalos de edad no sea tan manifiesto. Uno de los puntos más relevantes es que en el tramo nocturno, en más de la mitad de los casos, la persona que pone en alerta al sistema de emergencias sanitarias son los familiares o convivientes y la PCEH sucede fundamentalmente en el ámbito del hogar. Esto se traduce en una tendencia no significativa a una menor obtención de RCE que durante el día, como puede observarse de manera gráfica en la [Figura 5](#). En cuanto al origen de la PCR, parece lógico que se produzcan menos agresiones externas en ese tramo nocturno pues se entiende que sucede en horas de menor actividad productiva.

Durante la noche, el intervalo de despacho-activación no experimenta un cambio sustancial pero sí se alarga el tiempo hasta la atención a la víctima, asunto que puede estar en relación al mayor porcentaje de PCEH en el ámbito del hogar lo que dificultaría el acceso a los servicios de emergencias.

El conocimiento de estas peculiaridades pueden ayudar a diseñar nuevos procedimientos de atención a la PCEH que las tengan en cuenta, haciendo hincapié en la realización de maniobras por los primeros intervinientes y en la modificación de la estrategia de acceso a la desfibrilación.

### 10.1.6. Supervivencia al ingreso hospitalario.

Conocer la supervivencia de la PCEH es uno de los principales objetivos de muchos de los estudios. La mayoría de ellos se centran en la mortalidad global al final del proceso cuando son dados de alta hospitalaria. Son pocos los que toman como punto de partida la supervivencia al ingreso hospitalario, pero es un punto intermedio necesario para conocer las posibilidades de supervivencia al alta hospitalaria y el papel que juegan los cuidados postresucitación actuales.

La supervivencia al alta hospitalaria oscila enormemente según las series y regiones desde un 2,1 a un 33%,<sup>148, 166, 150</sup> situándose en una reciente revisión sistemática en un 7%. Esta diferencia es debida, como se explicó en el capítulo de actualización del tema, no sólo a la capacidad de resucitación de los diferentes sistemas de emergencias médicas, la fiabilidad de los sistemas de registro, el tipo de hospital donde son atendidos los pacientes o los cuidados post-resucitación aplicados, sino al denominador considerado: todas las PCR reportadas, todas las PCEH susceptibles de intervención, todas las PCEH atendidas o todas las PCEH con ritmo DF. Estas diferencias complican enormemente la posibilidad de dar una cifra sin estar sujeta a gran número de matizaciones.

Nuestro estudio, sin embargo, se centra en la supervivencia inicial, al ingreso con circulación espontánea en el hospital, de aquellas PCEH atendidas por Emergencias Sanitarias de Castilla y León.

Varios registros y estudios incluyen esta supervivencia inicial. El registro CARES<sup>151</sup> describe una supervivencia al ingreso hospitalario del 26%. El registro EuReCa revela una incidencia de pacientes con RCE al ingreso hospitalario de entre 4,7 y 17 por 100.000 habitantes y año, correspondiendo el valor más bajo al más cercano a nuestro entorno,

Andalucía. Otros estudios,<sup>167, 319</sup> uno español y otro nórdico, ofrecen cifras equiparables a estos registros.

Nuestro estudio revela unos resultados ligeramente mejores a estos, con una supervivencia al ingreso hospitalario del 30%, tanto en el grupo general como en el subgrupo de cardiológicos. Este dato pondría de manifiesto que el Sistema de Emergencias Sanitarias de Castilla y León estaría dentro de los estándares de supervivencia en la atención a la PCEH.

En las [Tabla 8](#) y [Tabla 13](#) están recogidos los análisis bivariantes en relación a la supervivencia, que vamos a discutir de forma pormenorizada.

En referencia a la edad, se encuentra una diferencia significativa entre la media de edad de los supervivientes y de los *exitus* tanto en el grupo global como en el de cardiológicos.

El sexo y el entorno rural o urbano de la PCEH no demuestran influencia en la supervivencia ni en la población global ni el subgrupo de cardiológicos, pese a lo comentado en apartados anteriores respecto del entorno. Es posible que el retraso en la llegada de los equipos del SEM sea compensado por un mayor porcentaje de intervención por testigos en maniobras de RCP, dato que, en último término, desconocemos con exactitud.

Ya se ha comentado en este apartado de discusión, que la localización de la PCEH y la persona que alerta están relacionadas con una mayor supervivencia. La intervención de personal sanitario en el proceso y la posibilidad de una aplicación inmediata del tratamiento necesario se traducen en una mayor supervivencia inicial. De la misma manera, cuando la PCEH sucede en un lugar público, ésta se asocia a una mayor supervivencia, hecho que

podría deberse a que la PCEH fuese presenciada en más ocasiones y se facilitara tanto la realización de RCP por testigos como una precoz alerta e intervención del SEM.

La etiología agrupada en tres categorías (cardiológicos, otras causas médicas y causas externas) no encuentra en este tipo de análisis una diferencia significativa aunque sí una tendencia a mayor RCE en el subgrupo de enfermedades médicas no cardiológicas.

La realización de maniobras de RCP por testigos es un factor muy importante que está asociado con la supervivencia. Desgraciadamente, dado que la base de datos no estaba diseñada para recoger todas las variables necesarias para conocer la situación de la PCEH en Castilla y León, el dato ofrecido del porcentaje de maniobras de RCP ha de ser considerado con cautela. Durante el proceso de lectura de la base de datos sólo se computa la realización de maniobras si existen campos de observaciones donde se anote la realización o la negativa por parte de la persona que alerta. En la mayor parte de los casos no ha podido obtenerse este dato. No obstante, a pesar de los casos sin codificación, se muestra que cuando existen datos éstos están claramente relacionados con una mayor supervivencia.

La presencia de ritmo DF es otro de los factores asociados a una mayor probabilidad de RCE. En nuestro estudio esto se ve reflejado en que, en el subgrupo de pacientes de etiología cardiológica, la presencia de ritmo inicial desfibrilable tienen una proporción de RCE y supervivencia al ingreso del 50%.

La utilización de DEA, es un factor que también depende de la inclusión de casillas de observación en la base de datos. Esto supone que son aquellos casos en los que se ha hecho constar su utilización. En la dotación prevista por la Sanidad de Castilla y León se incluye un DEA en todas las unidades de SVB, por tanto, la cifra reflejada de utilización puede que se aleje de manera importante de la real. No obstante es otro factor que parece relacionado

con la supervivencia. El hecho de que se haga constar significa en que probablemente se ha utilizado en los primeros momentos de la PCEH lo que hace sospechar una mejor respuesta en términos de RCE.

Otros factores sujetos a matices son los referidos a fibrinólisis y portadores de DAI. La reseña de fibrinólisis expresa la utilización de este grupo farmacológico en el proceso de atención por los servicios de emergencias, no sólo su utilización durante la PCR. El que su uso favorezca la supervivencia al ingreso hospitalario puede estar matizada por este hecho. Es sabido que desde la publicación de los resultados del estudio TROICA,<sup>320</sup> el papel de la fibrinólisis se ha reducido, en buena medida, a la sospecha de TEP masivo como causa de la PCR. En cuanto a los DAI, sólo apuntar que únicamente protegen frente a la muerte súbita de causa arrítmica y lógicamente han de aumentar la supervivencia por esta causa, habiéndose reseñado cómo pacientes portadores de DAI fallecen en un porcentaje destacable por arritmias no desfibrilables.<sup>321, 322</sup>

La realización en exclusiva de maniobras de SVB rara vez consigue revertir una situación de PCR. Esto es lógico pues en buena medida la realización exclusiva de SVB puede deberse a la evidencia de tratarse de una situación no viable tras la evaluación inicial.

La división en tramos horarios, pese a las peculiaridades ya comentadas con anterioridad tampoco participa en una mayor RCE.

Tampoco se ha encontrado diferencia entre los intervalos de despacho-activación e intervalo activación-asistencia entre las víctimas que recuperan circulación espontánea al ingreso hospitalario. Resulta difícil encontrar una diferencia significativa pues las diferencias en este intervalo de tiempo entre ambos grupos no distan ni siquiera un minuto. Ante esta escasa diferencia son otros los factores implicados en una mayor supervivencia.

Tras el análisis bivalente se elaboró un modelo de regresión logística tomando las variables consideradas de interés y excluyendo variables como fibrinólisis, utilización de DEA o portador de DAI, que por los valores extremos podían alterar el modelo. Este proceso se repitió para el subgrupo de pacientes cardiológicos. Los valores resultantes han sido expresados en las [Tabla 9](#) y [Tabla 14](#).

Del modelo de regresión logística de la población general podemos extraer varias conclusiones. En primer lugar, la edad no supone un factor independiente asociado a RCE y supervivencia al ingreso. Algunos trabajos apuntan al papel limitado de la edad *per se* como indicador de supervivencia. Se sugiere que en realidad sea un indicador de co-morbilidad y sea éste el que realmente influya en la supervivencia.

En el modelo la etiología médica no cardíaca se presenta con una supervivencia 1,8 veces superior a la cardiológica. La explicación posible podría ser que, entre las causas que conforman esta categoría se encuentran las enfermedades pulmonares, situaciones que pueden mejorar con prontitud si se inician medidas que mejoren la hipoxia como desencadenante de la PCR. Además, dado que en general, en estos casos, la PCR es consecuencia de un trastorno no cardíaco, si se consigue revertir o paliar la causa desencadenante existirán más posibilidades de éxito.

La presencia de ritmo DF inicial otorga, según este modelo, una probabilidad de RCE y supervivencia 7 veces superior que si el ritmo inicial es no DF.

La ubicación de la PCR no influiría en la RCE y supervivencia al ingreso, sin embargo, si la persona que alerta es un médico de atención primaria el modelo le otorga una probabilidad dos veces superior de RCE al ingreso hospitalario. Esto puede ser debido a que si la persona que alerta tiene conocimientos sanitarios las posibilidades de que se inicien

maniobras de SVB serán mayores, independientemente de la ubicación. Que el grupo etiquetado como “otros” alertantes también se presente como un factor independiente asociado a mayor RCE y supervivencia al ingreso podría ser debido al escaso número de casos.

En el modelo realizado para el subgrupo de pacientes cardiológicos encontramos resultados parejos a los descritos para la población general. En este caso el modelo permitió la inclusión de la variable adaptada de maniobras de RCP por testigo. Este factor incrementaría las probabilidades de supervivencia 3,2 veces.

En resumen, consideramos que los hallazgos del estudio ofrecen información de la incidencia y mortalidad de la PCEH, los lugares de presentación, los circuitos de activación del SEM y las variaciones temporales en su aparición, que pueden ser de utilidad para el análisis y la proyección de nuevas actuaciones, relativas a la planificación de la atención a esta patología.

## 10.2. Análisis cronobiológico.

### 10.2.1. Análisis circadiano.

#### *Generalidades*

Con el propósito de verificar la presencia de ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas del infarto agudo de miocardio o PCEH, se ha utilizado una modificación del test de cosinor polisinusoidal con 3 armónicos, de 24, 12 y 8 horas. También se ha aplicado este método pero con armónicos de 3 y  $\frac{1}{2}$  y 7 días para el análisis circaseptano y de 3, 6 y 12 meses para el circannual. La aplicación de esta metodología supone una novedad frente a otros trabajos que han realizado una aproximación al análisis cronobiológico de la parada cardio-respiratoria. La aplicación de este análisis matemático aporta la ventaja no sólo de disponer de un método fiable para comprobar la existencia de ritmo, sino que permite obtener un intervalo de confianza en torno a los valores de acrofase y batifase que nos dan una idea de la precisión de este método.

Pocos trabajos han utilizado esta metodología para buscar la presencia de una periodicidad en la parada cardio-respiratoria extrahospitalaria.<sup>323-325</sup> Estos trabajos se han centrado en aspectos limitados o parciales de la PCR, aunque la utilización de esta metodología en trabajos relacionados con el síndrome coronario agudo ha sido mayor.<sup>68, 74,</sup>

326

El resultado de nuestro estudio está en concordancia con lo publicado hasta el momento con la originalidad de la metodología empleada y el análisis ritmométrico en subgrupos, no considerados para el análisis hasta este momento.

### *Ritmos circadianos*

La manera en que el tiempo influye en el desarrollo de las enfermedades es un campo de investigación reciente. En 1987 se comunicó<sup>88</sup> la presencia de una variabilidad temporal circadiana en la aparición de los casos de PCEH. Dos años antes se había referido igualmente en el infarto agudo de miocardio. Desde entonces han sido pocos los trabajos que han estudiado esta variabilidad temporal.<sup>24, 88-97</sup> En nuestro medio han sido escasos<sup>167</sup> y ninguno con una metodología propia de esta ciencia con un análisis estadístico específico.

La base de la hipótesis de variabilidad temporal es la relación existente entre una base fisiopatológica predisponente más intensa en determinadas horas del día, aunque ajustada con ciertos desencadenantes externos.

En primer lugar, en el análisis de variabilidad temporal circadiana nuestro trabajo confirma la existencia de un ritmo de 24 horas reconocible, con una acrofase o pico a las 10:41 horas y una batifase a las 4:40 horas. Aunque este método describe un pico de incidencia matinal, la figura resultante de la adaptación de frecuencia horaria de los casos ([Figura 10](#)) muestra un segundo pico de incidencia en torno a las 18 horas, de menor intensidad. Este segundo pico ha sido motivo de controversia pues no es un hallazgo constante en todos los estudios cronobiológicos de la PCEH. Nos remitimos a la revisión realizada en la sección de actualización del tema para ahondar a este respecto.

El resultado de la aplicación de esta metodología en los subgrupos considerados arroja que todos ellos, a excepción de la etiología médica no cardiológica presentan un ritmo circadiano.

El patrón circadiano entre hombres y mujeres es idéntico, luego podría establecerse la hipótesis de que los mecanismos que intervienen en el ritmo circadiano son independientes del sexo.

En los diferentes grupos de edad encontramos que todos presentan un ritmo circadiano pero que resulta diferente en el grueso de pacientes entre 50 y 75 años. Esto podría explicar por qué algunos trabajos han encontrado un pico de incidencia vespertino que superaba al matinal en edades avanzadas, mayores de 65 años. En nuestro estudio ese comportamiento ocurre en el rango de edad descrita, pero en edades más avanzadas nuevamente predomina el pico matinal. Sería necesaria una investigación más exhaustiva para dilucidar si otras variables aparte de la edad influyen en este comportamiento.

El entorno donde se presenta la PCEH, a tenor de los resultados presentados, no influye en el ritmo circadiano.

El lugar de PCEH tiene un patrón de incidencia que difiere en las diferentes ubicaciones. En todas las localizaciones consideradas (hogar, lugar público y centro de atención primaria) existe un ritmo circadiano con acrofase matinal. El segundo pico vespertino es casi equivalente en intensidad para el lugar público y el centro de atención primaria. Esto conlleva que el análisis considere que estas dos curvas difieren del ritmo observado en el grupo hogar. Además se observa cierto retraso en la acrofase de la curva de centro de atención primaria frente a la de hogar. Esto podría deberse al intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el contacto con el centro sanitario.

En referencia a la persona que alerta, únicamente señalar que el ritmo del familiar o conviviente, presenta un único pico matinal sin pico vespertino, frente al testigo alertador, que presenta otro pico en horario nocturno. En este caso podría interpretarse que en las

horas nocturnas el conviviente buscará a otra persona del entorno que avise a los servicios de emergencias.

La etiología agrupada se expresa de manera diversa. El subgrupo de pacientes cardiológicos sigue un patrón idéntico al del conjunto global, el subgrupo de causas médicas carece de ritmo circadiano definido y el grupo de causas externas presenta un patrón de incidencia diurno casi en exclusiva. Las comparaciones con el grupo de causas médicas no cardiológicas refleja la diferencia entre existencia-ausencia de ritmo.

En el análisis del ritmo por días de la semana podría definirse un patrón general que comprendería: lunes, martes, jueves y sábado con un comportamiento que sigue el patrón del grupo global. Miércoles, viernes y domingo se comportarían como días atípicos. Comenzando por el domingo, presentaría un patrón con pico matinal pero con retraso en la acrofase y con práctica ausencia de pico vespertino sin que pueda inferirse otra causa que tratarse de un día con menor actividad laboral. En la [Tabla 15](#) el domingo no encuentra un intervalo de confianza en la acrofase, esto es debido al gran número de casos que requiere este método para establecer unos intervalos de confianza fiables; cuando el sistema presenta dificultades para aproximar la curva ajustada, el test es incapaz de dar un valor ajustado.

Los viernes destacarían por presentar un pico vespertino más acusado. Podría explicarse para buena parte de la población, del último día laborable de la semana y la actividad física de este día podría comportarse como desencadenante de este pico vespertino. Más complicado es explicar el comportamiento de los miércoles, que también presentan una acumulación vespertina de casos sin que exista a priori una explicación plausible.

En referencia a la RCE y supervivencia al ingreso hospitalario, nuestro estudio no encuentra diferencias en la aparición diaria de casos respecto a los exitus. Este resultado difiere del expresado por Pleskot *et al.*<sup>104</sup> que sí encontraban variación.

El patrón circadiano encontrado ha permanecido constante durante los tres años de estudio: 2006, 2007 y 2008.

Este proceso se repitió en particular para el subgrupo de víctimas de presumible origen cardiológico. El resultado de este análisis arroja unos resultados superponibles a los expuestos para la población general.

Se constata por tanto, la presencia de un pico matinal de mayor incidencia y otro vespertino menos marcado, que confirma la necesidad de la utilización de medidas preventivas y terapéuticas («cronoterapia»), fundamentalmente en pacientes de riesgo, apropiadas para ajustarse en el tiempo a una atenuación de los fenómenos desencadenantes.

### 10.2.2. Análisis circaseptano.

El análisis de variabilidad temporal de la PCEH a lo largo de los días de la semana representa un problema no resuelto, ya que los estudios resultan contradictorios a la hora de establecer el día de la semana que presenta una mayor incidencia de casos. Además falta por demostrar que exista un patrón semanal reproducible. Brooks *et al.*<sup>90</sup> han referido el sábado como el día de la semana con mayor incidencia de PCEH. Nakanishi *et al.*<sup>94</sup> por su parte, han reportado el lunes como el día de mayor probabilidad de PCEH.

En nuestra muestra el día más frecuente fue el sábado con escasas diferencias respecto del resto de días de la semana.

Nuestro estudio no encuentra diferencias significativas ni en el análisis comparativo de los casos mediante tablas de contingencia ni mediante el test de cosinor de componentes múltiples con armónicos de 3 y  $\frac{1}{2}$  y de 7 días.

Serán necesarios nuevos estudios para confirmar la existencia o ausencia de un patrón semanal de aparición de la PCEH.

### 10.2.3. Análisis circanual.

La búsqueda de un patrón estacional de la PCR también la han intentado establecer algunos trabajos. Pero si bien, algunos apuntan a una mayor incidencia de PCEH durante los meses de invierno, otro trabajo desarrollado en el hemisferio norte refleja mayor incidencia pero en los meses de verano.

En nuestra serie diciembre, enero y febrero son meses de alta incidencia de casos, pero también agosto.

Se intentó buscar la presencia de un patrón circanual mediante la aplicación del test de cosinor de componentes múltiples con ajuste por tres armónicos de 3, 6 y 12 meses. El resultado que arroja es la ausencia de un patrón circanual para los datos globales ([Figura 46](#)).

Sin embargo, sí encuentra ritmo para los subgrupos del entorno urbano y del entorno rural. En concreto, en el entorno urbano presenta un predominio de casos en los meses de invierno, con acrofase en diciembre. Por el contrario, en el entorno rural el predominio es en los meses de verano ([Figura 46](#)). Esto podría explicarse en parte por el desplazamiento poblacional que se produce en la Comunidad Autónoma durante los meses vacacionales hacia el entorno rural. También podría deberse a un mayor número de PCEH por agentes externos en una época de mayor exposición, aunque este fenómeno se repite para el subgrupo de pacientes cardiológicos. Por otro lado, que exista un ritmo circanual en las PCEH cuyo alertante sea un familiar o conviviente durante los meses de invierno puede reflejar una mayor probabilidad de sufrir una PCR en el hogar en esos meses.

## 11. LIMITACIONES

Hay que señalar las limitaciones propias de un estudio retrospectivo observacional, que conlleva dificultades en la obtención de los datos y las pérdidas consiguientes.

En nuestro caso partimos de los datos de una base de datos general de la asistencia emergente en Castilla y León. Para filtrar los datos necesarios para el estudio se ha realizado un trabajo exhaustivo identificando todos los casos susceptibles de tratarse de una PCR, pero pueden haberse producido pérdidas en este proceso. En este mismo proceso, algunas variables no son recogidas de forma automática, sino interpretadas a través de varios campos.

No existe confirmación por autopsia de la categoría “etiología de la PCR”, por lo que la asignación de casos ha sido siguiendo unos criterios definidos, aunque pueden no corresponderse totalmente con la realidad.

No disponemos de datos referentes a factores de riesgo o antecedentes relevantes de los casos de PCEH.

No se dispone de datos respecto del tiempo transcurrido entre el evento y el aviso a los Servicios de Emergencias Sanitarias.

No disponemos de suficiente información acerca de la presencia y realización de maniobras de resucitación por testigos.

No se disponen de datos de resultados al alta hospitalaria en términos de supervivencia y grado funcional.

## 12. CONCLUSIONES

1. La parada cardio-respiratoria en Castilla y León presenta unas características en términos de incidencia, porcentaje debido a causa presumiblemente cardiológica, ritmo inicial desfibrilable, RCE y supervivencia al ingreso hospitalario, comparable a las referidas en el entorno europeo.
2. El Sistema de Emergencias Sanitarias de Castilla y León dispone de la capacidad suficiente para llevar a cabo la atención de la parada cardio-respiratoria extrahospitalaria según estándares referidos en la literatura.
3. Convivientes, familiares y otros testigos de la parada cardio-respiratoria son las personas que alertan principalmente al Sistema de Emergencias Sanitarias. La intervención de los médicos de atención primaria como persona que alerta tiene relevancia en la supervivencia.
4. El hogar de la víctima es el lugar donde más frecuentemente se produce la parada cardio-respiratoria, seguido de los lugares públicos. Existe un predominio de casos en el entorno urbano aunque un porcentaje importante suceden en el ámbito rural, con gran dispersión geográfica. La localización y el entorno de la parada cardio-respiratoria no influyen de manera definitiva en la supervivencia al ingreso hospitalario.
5. Existe variabilidad temporal circadiana en la aparición de casos de parada cardio-respiratoria extra-hospitalaria, así como en todos los subgrupos considerados, excepto en las paradas cardio-respiratorias consecuencia de causas médicas no cardiológicas. No se demuestra variabilidad temporal semanal ni variabilidad temporal circanual en la serie estudiada.
6. No se demuestra un patrón de variabilidad circadiana que difiera entre casos con RCE y supervivencia al ingreso hospitalario y fallecidos.
7. El conocimiento de las características epidemiológicas permite establecer puntos fuertes y posibilidades de mejora del Sistema de Emergencias Sanitarias de Castilla y León. La presencia de ritmo circadiano permite anticipar medidas orientadas a organizar la atención a la parada cardio-respiratoria y los cuidados post-resucitación.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Cardinali DP. Introducción a la cronobiología. Servicio de Publicaciones, Universidad de Cantabria; 1994.
2. Yanovsky MJ, Kay SA. Living by the calendar: how plants know when to flower. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4:265-75.
3. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011; 469:498-503.
4. Madrid JA, Rol de Lama A. Cronobiología básica y clínica. Editec@red; Madrid 2006.
5. Refinetti R. Circadian physiology. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2006.
6. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011; 57:249-56.
7. Quintero JE, Kuhlman SJ, McMahon DG. The biological clock nucleus: a multiphasic oscillator network regulated by light. *J Neurosci* 2003; 23:8070-6.
8. Aton SJ, Herzog ED. Come together, right...now: synchronization of rhythms in a mammalian circadian clock. *Neuron* 2005; 48:531-4.
9. Marcheva B, Ramsey KM, Affinati A, Bass J. Clock genes and metabolic disease. *J Appl Physiol* 2009; 107:1638-46.
10. Bray MS, Shaw CA, Moore MW, Garcia RA, Zanutta MM, Durgan DJ, *et al.* Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H1036-47.
11. Balsalobre A. Clock genes in mammalian peripheral tissues. *Cell Tissue Res* 2002; 309:193-9.
12. Reilly DF, Westgate EJ, FitzGerald GA. Peripheral circadian clocks in the vasculature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1694-705.
13. Zvonic S, Ptitsyn AA, Conrad SA, Scott LK, Floyd ZE, Kilroy G, *et al.* Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. *Diabetes* 2006; 55:962-70.
14. Anea CB, Zhang M, Stepp DW, Simkins GB, Reed G, Fulton DJ, *et al.* Vascular disease in mice with a dysfunctional circadian clock. *Circulation* 2009; 119:1510-7.
15. Kung TA, Egbejimi O, Cui J, Ha NP, Durgan DJ, Essop MF, *et al.* Rapid attenuation of circadian clock gene oscillations in the rat heart following ischemia-reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43:744-53.
16. Martino TA, Tata N, Belsham DD, Chalmers J, Straume M, Lee P, *et al.* Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization. *Hypertension* 2007; 49:1104-13.
17. Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature* 2002; 417:329-35.
18. Fantidis P, Perez De Prada T, Fernandez-Ortiz A, Carcia-Touchard A, Alfonso F, Sabate M, *et al.* Morning cortisol production in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:304-8.
19. von Kanel R, Mausbach BT, Kudielka BM, Orth-Gomer K. Relation of morning serum cortisol to prothrombotic activity in women with stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25:165-72.

20. Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Ebensperger R, Mendez N, Campino C, Richter HG, *et al.* Circadian cortisol secretion and circadian adrenal responses to ACTH are maintained in dexamethasone suppressed capuchin monkeys (*Cebus apella*). *Am J Primatol* 2008; 70:93-100.
21. Cagampang FR, Okamura H, Inouye S. Circadian rhythms of norepinephrine in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 1994; 173:185-8.
22. Rehman JU, Brismar K, Holmback U, Akerstedt T, Axelsson J. Sleeping during the day: effects on the 24-h patterns of IGF-binding protein 1, insulin, glucose, cortisol, and growth hormone. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:383-90.
23. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, *et al.* Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:20541-6.
24. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70:65-8.
25. Hermida RC. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2007; 24:749-75.
26. Nakahashi TK, Kambayashi J, Nakamura T, Le SN, Yoshitake M, Tandon NN, *et al.* Platelets in nonresponders to epinephrine stimulation showed reduced response to ADP. *Thromb Res* 2001; 104:127-35.
27. Nilsson UK, Svensson SP, Grenegard M. Synergistic activation of human platelets by lysophosphatidic acid and adrenaline. *Haematologica* 2002; 87:730-9.
28. Singh RB, Cornelissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, *et al.* Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* 2003; 87:9-28.
29. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzeminska-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002; 83:133-42.
30. Muller JE. Circadian variation and triggering of acute coronary events. *Am Heart J* 1999; 137:S1-S8.
31. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.* Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
32. Giles T. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2005; 23:S35-9.
33. Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30:625-62.
34. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:3450-5.
35. Rudic RD. Time is of the essence: vascular implications of the circadian clock. *Circulation* 2009; 120:1714-21.
36. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85:958-65.
37. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938-49.

38. Willich SN, Tofler GH, Brezinski DA, Schafer AI, Muller JE, Michel T, *et al.* Platelet alpha 2 adrenoceptor characteristics during the morning increase in platelet aggregability. *Eur Heart J* 1992; 13:550-5.
39. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, Sukiennik A, Grabczewska Z, Swiatkiewicz I, *et al.* Increased morning ADP-dependent platelet aggregation persists despite dual antiplatelet therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: Preliminary report. *Cardiol J* 2008; 15:530-6.
40. May JA, Fox S, Glenn J, Craxford S, Heptinstall S. Platelet function reduces significantly during the morning. *Platelets* 2008; 19:556-8.
41. Dalby MC, Davidson SJ, Burman JF, Davies SW. Diurnal variation in platelet aggregation iwth the PFA-100 platelet function analyser. *Platelets* 2000; 11:320-4.
42. Scheer FA, Michelson AD, Frelinger AL, 3rd, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M, *et al.* The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PLoS One* 2011; 6:e24549.
43. Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, la Cecilia O, Maria Malagoni A, *et al.* Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int* 2005; 22:417-53.
44. Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F, Colognesi I, Frigato E, Foa A, *et al.* Daily and circadian rhythms of tissue factor pathway inhibitor and factor VII activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:646-9.
45. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation* 1997; 96:19-21.
46. Kurnik PB. Circadian variation in the efficacy of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 1995; 91:1341-6.
47. Reisin LH, Pancheva N, Berman M, Khalameizer V, Jafary J, Yosefy C, *et al.* Circadian variation of the efficacy of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction-isn't the time ripe for cardiovascular chronotherapy? *Angiology* 2004; 55:257-63.
48. Andreotti F, Kluft C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int* 1991; 8:336-51.
49. Westgate EJ, Cheng Y, Reilly DF, Price TS, Walisser JA, Bradfield CA, *et al.* Genetic components of the circadian clock regulate thrombogenesis in vivo. *Circulation* 2008; 117:2087-95.
50. Quyyumi AA, Panza JA, Diodati JG, Lakatos E, Epstein SE. Circadian variation in ischemic threshold. A mechanism underlying the circadian variation in ischemic events. *Circulation* 1992; 86:22-8.
51. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:369-80.
52. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE, *et al.* Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007; 115:2188-95.
53. Wang CY, Wen MS, Wang HW, Hsieh IC, Li Y, Liu PY, *et al.* Increased vascular senescence and impaired endothelial progenitor cell function mediated by mutation of circadian gene *Per2*. *Circulation* 2008; 118:2166-73.
54. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993; 87:1442-50.

55. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 281:921-6.
56. Whang W, Manson JE, Hu FB, Chae CU, Rexrode KM, Willett WC, *et al.* Physical exertion, exercise, and sudden cardiac death in women. *JAMA* 2006; 295:1399-403.
57. Reddy PR, Reinier K, Singh T, Mariani R, Gunson K, Jui J, *et al.* Physical activity as a trigger of sudden cardiac arrest: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Int J Cardiol* 2009; 131:345-9.
58. Culic V, Eterovic D, Miric D. Meta-analysis of possible external triggers of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 99:1-8.
59. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, *et al.* Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 2012; 366:130-40.
60. Stuckler D, Meissner CM, King LP. Can a bank crisis break your heart? *Global Health* 2008; 4:1.
61. Nishiyama C, Iwami T, Nichol G, Kitamura T, Hiraide A, Nishiuchi T, *et al.* Association of out-of-hospital cardiac arrest with prior activity and ambient temperature. *Resuscitation* 2011; 82:1008-12.
62. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Muller JE, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* 1990; 82:897-902.
63. Zhou RH, Xi B, Gao HQ, Liu XQ, Li YS, Cao KJ, *et al.* Circadian and septadian variation in the occurrence of acute myocardial infarction in a Chinese population. *Jpn Circ J* 1998; 62:190-2.
64. Rana JS, Mukamal KJ, Morgan JP, Muller JE, Mittleman MA. Circadian variation in the onset of myocardial infarction: effect of duration of diabetes. *Diabetes* 2003; 52:1464-8.
65. D'Negri CE, Nicola-Siri L, Vigo DE, Girotti LA, Cardinali DP. Circadian analysis of myocardial infarction incidence in an Argentine and Uruguayan population. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6:1.
66. Garmendia Leiza JR. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. Análisis de subgrupos. [Tesis Doctoral]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2003.
67. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, *et al.* Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1315-22.
68. Garmendia-Leiza J, Lopez-Messa JB, Andres-de-Llano JM, Alberola-Lopez C, Ardura-Fernandez J. Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio segun su extension electrocardiografica. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:641-6.
69. Holmes DR, Jr., Aguirre FV, Aplin R, Lennon RJ, Nestler DM, Bell MR, *et al.* Circadian rhythms in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:382-9.
70. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Malagoni AM, Manfredini F. Circadian rhythms and reperfusion in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294:2846-7.
71. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, *et al.* Circadian variation in myocardial perfusion and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J* 2005; 150:1185-9.
72. Kleiman NS, Schechtman KB, Young PM, Goodman DA, Boden WE, Pratt CM, *et al.* Lack of diurnal variation in the onset of non-Q wave infarction. *Circulation* 1990; 81:548-55.

73. Culic V, Miric D, Eterovic D. Different circumstances, timing, and symptom presentation at onset of Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:456-60.
74. Leiza JR, de Llano JM, Messa JB, Lopez CA, Fernandez JA. New insights into the circadian rhythm of acute myocardial infarction in subgroups. *Chronobiol Int* 2007; 24:129-41.
75. Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Eur Heart J* 1992; 13:594-8.
76. Lopez Messa JB, Garmendia Leiza JR, Aguilar Garcia MD, Andres de Llano JM, Alberola Lopez C, Ardura Fernandez J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:850-8.
77. Kinjo K, Sato H, Shiotani I, Kurotobi T, Ohnishi Y, Hishida E, *et al.* Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998-1999: characterization of morning and nighttime peaks. *Jpn Circ J* 2001; 65:617-20.
78. Garmendia-Leiza JR, Andres-de-Llano JM, Ardura-Fernandez J, Lopez-Messa J, Aguilar-Garcia D, Alberola-Lopez C. Acute myocardial infarction circadian rhythm in a geriatric population in Castilla y Leon. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1312-3.
79. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez-Gil I, Franco E, *et al.* Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart* 2011; 97:970-6.
80. Moruzzi P, Marenzi G, Callegari S, Contini M. Circadian distribution of acute myocardial infarction by anatomic location and coronary artery involvement. *Am J Med* 2004; 116:24-7.
81. Woods KL, Fletcher S, Jagger C. Modification of the circadian rhythm of onset of acute myocardial infarction by long-term antianginal treatment. *Br Heart J* 1992; 68:458-61.
82. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 77:325-9.
83. Furukawa Y, Shimizu H, Hiromoto K, Kanemori T, Masuyama T, Ohyanagi M. Circadian variation of beat-to-beat QT interval variability in patients with prior myocardial infarction and the effect of beta-blocker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29:479-86.
84. Rocco MB. Timing and triggers of transient myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990; 66:18G-21G.
85. Dagenais GR, Pogue J, Teo KK, Lonn EM, Yusuf S. Impact of ramipril on the circadian periodicity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98:758-60.
86. Myerburg RJ, Castellanos A. Capítulo 267. Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte súbita. In: Companies TM-H, editor. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17ª ed.
87. Morentin B, Audicana C. Population-based study of out-of-hospital sudden cardiovascular death: incidence and causes of death in middle-aged adults. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:28-34.
88. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, *et al.* Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75:131-8.
89. Arntz HR, Willich SN, Oeff M, Bruggemann T, Stern R, Heinzmann A, *et al.* Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. *Circulation* 1993; 88:2284-9.

90. Brooks SC, Schmicker RH, Rea TD, Aufderheide TP, Davis DP, Morrison LJ, *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest frequency and survival: evidence for temporal variability. *Resuscitation* 2010; 81:175-81.
91. Tsukada T, Ikeda T, Ishiguro H, Abe A, Miyakoshi M, Miwa Y, *et al.* Circadian variation in out-of-hospital cardiac arrests due to cardiac cause in a Japanese patient population. *Circ J* 2010; 74:1880-7.
92. Maron BJ, Semsarian C, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Estes NA, 3rd, *et al.* Circadian patterns in the occurrence of malignant ventricular tachyarrhythmias triggering defibrillator interventions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2009; 6:599-602.
93. Bossaert L. Circadian, circaseptan and circannual periodicity of cardiac arrest. *Eur Heart J* 2000; 21:259-61.
94. Nakanishi N, Nishizawa S, Kitamura Y, Nakamura T, Matsumuro A, Sawada T, *et al.* Circadian, weekly, and seasonal mortality variations in out-of-hospital cardiac arrest in Japan: analysis from AMI-Kyoto Multicenter Risk Study database. *Am J Emerg Med* 2011; 29:1037-43.
95. Soo LH, Gray D, Young T, Hampton JR. Circadian variation in witnessed out of hospital cardiac arrest. *Heart* 2000; 84:370-6.
96. Thakur RK, Hoffmann RG, Olson DW, Joshi R, Tresch DD, Aufderheide TP, *et al.* Circadian variation in sudden cardiac death: effects of age, sex, and initial cardiac rhythm. *Ann Emerg Med* 1996; 27:29-34.
97. Lateef F, Ong ME, Alfred T, Leong BS, Ong VY, Tiah L, *et al.* Circadian rhythm in cardiac arrest: the Singapore experience. *Singapore Med J* 2008; 49:719-23.
98. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; 79:1512-6.
99. Savopoulos C, Ziakas A, Hatzitolios A, Delivoria C, Kounanis A, Mylonas S, *et al.* Circadian rhythm in sudden cardiac death: a retrospective study of 2,665 cases. *Angiology* 2006; 57:197-204.
100. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, Bruggemann T, Stern R, Schultheiss HP. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21:315-20.
101. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-14.
102. Herlitz J, Eek M, Holmberg M, Holmberg S. Diurnal, weekly and seasonal rhythm of out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2002; 54:133-8.
103. Phillips DP, Jarvinen JR, Abramson IS, Phillips RR. Cardiac mortality is higher around Christmas and New Year's than at any other time: the holidays as a risk factor for death. *Circulation* 2004; 110:3781-8.
104. Pleskot M, Hazukova R, Stritecka IH, Cermakova E. The highest incidence of out-of-hospital cardiac arrest during a circadian period in survivors. *Int Heart J* 2008; 49:183-92.
105. Ince B. Circadian variation in stroke. *Arch Neurol* 1992; 49:900.
106. Sloan MA, Price TR, Foulkes MA, Marler JR, Mohr JP, Hier DB, *et al.* Circadian rhythmicity of stroke onset. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23:1420-6.
107. Lago A, Geffner D, Tembl J, Landete L, Valero C, Baquero M. Circadian variation in acute ischemic stroke: a hospital-based study. *Stroke* 1998; 29:1873-5.

108. Chaturvedi S, Adams HP, Jr., Woolson RF. Circadian variation in ischemic stroke subtypes. *Stroke* 1999; 30:1792-5.
109. Casetta I, Granieri E, Fallica E, la Cecilia O, Paolino E, Manfredini R. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002; 59:48-53.
110. Casetta I, Granieri E, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian variability in hemorrhagic stroke. *JAMA* 2002; 287:1266-7.
111. Mitchell AR, Spurrell PA, Sulke N. Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2003; 146:902-7.
112. Yamamoto K, Ikeda U, Fukazawa H, Shimada K. Circadian variation in incidence of cardioembolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:1312-4.
113. Turin TC, Kita Y, Rumana N, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, *et al.* Morning surge in circadian periodicity of ischaemic stroke is independent of conventional risk factor status: findings from the Takashima Stroke Registry 1990-2003. *Eur J Neurol* 2009; 16:843-51.
114. Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1345-9.
115. Nyquist PA, Brown RD, Jr., Wiebers DO, Crowson CS, O'Fallon WM. Circadian and seasonal occurrence of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 56:190-3.
116. Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of death from congestive heart failure after prior myocardial infarction in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 92:1354-5.
117. Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, Anderson S, Belkin R, Neuberg GW, *et al.* Circadian rhythm and sudden death in heart failure: results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:541-6.
118. Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Maraldi C, la Cecilia O, Rafael Ferreira AB, *et al.* Morning preference in onset of symptomatic third-degree atrioventricular heart block. *Chronobiol Int* 2002; 19:785-91.
119. Dilaveris PE, Farbom P, Batchvarov V, Ghuran A, Malik M. Circadian behavior of P-wave duration, P-wave area, and PR interval in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6:92-7.
120. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:76-83.
121. Anand K, Aryana A, Cloutier D, Hee T, Esterbrooks D, Mooss AN, *et al.* Circadian, daily, and seasonal distributions of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2007; 100:1134-8.
122. Kozak M, Krivan L, Semrad B. Circadian variations in the occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:731-5.
123. Grimm W, Walter M, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. Circadian variation and onset mechanisms of ventricular tachyarrhythmias in patients with coronary disease versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1939-43.
124. Sumiyoshi M, Kojima S, Arima M, Suwa S, Nakazato Y, Sakurai H, *et al.* Circadian, weekly, and seasonal variation at the onset of acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2002; 89:619-23.

- 125.Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, *et al.* Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation* 2002; 105:200-6.
- 126.Manfredini R, Portaluppi F, Zamboni P, Salmi R, Gallerani M. Circadian variation in spontaneous rupture of abdominal aorta. *Lancet* 1999; 353:643-4.
- 127.Sharma GV, Frisbie JH, Tow DE, Yalla SV, Khuri SF. Circadian and circannual rhythm of nonfatal pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2001; 87:922-4.
- 128.Colantonio D, Casale R, Abruzzo BP, Lorenzetti G, Pasqualetti P. Circadian distribution in fatal pulmonary thromboembolism. *Am J Cardiol* 1989; 64:403-4.
- 129.Yang B, Cao KJ, Shan QJ, Xia Y, Tu J, Chen ML, *et al.* Time distribution of ventricular arrhythmias in patients with Brugada syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34:429-32.
- 130.Takigawa M, Noda T, Shimizu W, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, *et al.* Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5:1523-7.
- 131.Kim SH, Nam GB, Baek S, Oh Choi H, Hun Kim K, Choi KJ, *et al.* Circadian and Seasonal Variations of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Early Repolarization Syndrome and Brugada Syndrome: Analysis of Patients with Implantable Cardioverter Defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012.
- 132.Kelmanson IA. Circadian variation of the frequency of sudden infant death syndrome and of sudden death from life-threatening conditions in infants. *Chronobiologia* 1991; 18:181-6.
- 133.Daltveit AK, Irgens LM, Oyen N, Skjaerven R, Markestad T, Wennergren G. Circadian variations in sudden infant death syndrome: associations with maternal smoking, sleeping position and infections. The Nordic Epidemiological SIDS Study. *Acta Paediatr* 2003; 92:1007-13.
- 134.Perales Rodríguez-de-Viguri N, López Messa J, Ruano Marco M. Manual de Soporte Vital Avanzado. Cuarta Edición ed.: Elsevier-Masson; 2007.
- 135.Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991; 83:1832-47.
- 136.Perez-Vela JL, Lopez-Messa JB, Martin-Hernandez H, Herrero-Ansola P. Novedades en soporte vital avanzado. *Med Intensiva* 2011; 35:373-87.
- 137.Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, *et al.* European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81:1219-76.
- 138.Waalewijn RA, Tijssen JG, Koster RW. Bystander initiated actions in out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: results from the Amsterdam Resuscitation Study (ARRESUST). *Resuscitation* 2001; 50:273-9.
- 139.Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L, *et al.* Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation* 1991; 84:960-75.

140. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, *et al.* Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries. A statement for healthcare professionals from a task force of the international liaison committee on resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa). *Resuscitation* 2004; 63:233-49.
141. Cummins RO, Chamberlain D, Hazinski MF, Nadkarni V, Kloeck W, Kramer E, *et al.* Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on in-hospital resuscitation: the in-hospital 'Utstein style'. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Australian Resuscitation Council, and the Resuscitation Councils of Southern Africa. *Resuscitation* 1997; 34:151-83.
142. Zaritsky A, Nadkarni V, Hazinski MF, Foltin G, Quan L, Wright J, *et al.* Recommended guidelines for uniform reporting of pediatric advanced life support: the Pediatric Utstein Style. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Academy of Pediatrics, the American Heart Association, and the European Resuscitation Council. *Resuscitation* 1995; 30:95-115.
143. Tormo Calandin C, Manrique Martinez I. [Guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital and in-hospital cardiac arrest and resuscitation in the pediatric population: the pediatria utstein-style]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:516-26.
144. Grimal P. La mitología griega. Paidós; 2003.
145. Cooper JA, Cooper JD, Cooper JM. Cardiopulmonary resuscitation: history, current practice, and future direction. *Circulation* 2006; 114:2839-49.
146. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010; 81:1479-87.
147. Jacobs I, Nadkarni V, Bahr J, Berg RA, Billi JE, Bossaert L, *et al.* Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update and simplification of the Utstein templates for resuscitation registries: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian Resuscitation Council, New Zealand Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Councils of Southern Africa). *Circulation* 2004; 110:3385-97.
148. Callahan M, Madsen CD. Relationship of timeliness of paramedic advanced life support interventions to outcome in out-of-hospital cardiac arrest treated by first responders with defibrillators. *Ann Emerg Med* 1996; 27:638-48.
149. Myerburg RJ, Fenster J, Velez M, Rosenberg D, Lai S, Kurlansky P, *et al.* Impact of community-wide police car deployment of automated external defibrillators on survival from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2002; 106:1058-64.
150. McNally B, Stokes A, Crouch A, Kellermann AL. CARES: Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival. *Ann Emerg Med* 2009; 54:674-83.

151. McNally B, Robb R, Mehta M, Vellano K, Valderrama AL, Yoon PW, *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest surveillance --- Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival (CARES), United States, October 1, 2005--December 31, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2011; 60:1-19.
152. Bigham BL, Koprowicz K, Rea T, Dorian P, Aufderheide TP, Davis DP, *et al.* Cardiac arrest survival did not increase in the Resuscitation Outcomes Consortium after implementation of the 2005 AHA CPR and ECC guidelines. *Resuscitation* 2011; 82:979-83.
153. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2-e220.
154. Grasner JT, Herlitz J, Koster RW, Rosell-Ortiz F, Stamatakis L, Bossaert L. Quality management in resuscitation--towards a European cardiac arrest registry (EuReCa). *Resuscitation* 2011; 82:989-94.
155. Nichol G, Aufderheide TP, Eigel B, Neumar RW, Lurie KG, Bufalino VJ, *et al.* Regional systems of care for out-of-hospital cardiac arrest: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:709-29.
156. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Changes in demographic factors and mortality after out-of-hospital cardiac arrest in Sweden. *Coron Artery Dis* 2005; 16:51-7.
157. Axelsson C, Claesson A, Engdahl J, Herlitz J, Hollenberg J, Lindqvist J, *et al.* Outcome after out-of-hospital cardiac arrest witnessed by EMS: Changes over time and factors of importance for outcome in Sweden. *Resuscitation* 2012.
158. Neukamm J, Graesner JT, Schewe JC, Breil M, Bahr J, Heister U, *et al.* The impact of response time reliability on CPR incidence and resuscitation success - a benchmark study from the German Resuscitation Registry. *Crit Care* 2011; 15:R282.
159. Grasner JT, Meybohm P, Lefering R, Wnent J, Bahr J, Messelken M, *et al.* ROSC after cardiac arrest--the RACA score to predict outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J* 2011; 32:1649-56.
160. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, *et al.* Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew--witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2008; 118:389-96.
161. Iwami T, Nichol G, Hiraide A, Hayashi Y, Nishiuchi T, Kajino K, *et al.* Continuous improvements in "chain of survival" increased survival after out-of-hospital cardiac arrests: a large-scale population-based study. *Circulation* 2009; 119:728-34.
162. Martinell L, Larsson M, Bang A, Karlsson T, Lindqvist J, Thoren AB, *et al.* Survival in out-of-hospital cardiac arrest before and after use of advanced postresuscitation care: a survey focusing on incidence, patient characteristics, survival, and estimated cerebral function after postresuscitation care. *Am J Emerg Med* 2010; 28:543-51.
163. Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002; 288:3008-13.
164. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, *et al.* Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2004; 93:1455-60.
165. Álvarez Fernández JA, Álvarez-Mon Soto M, Rodríguez Zapata M. Supervivencia en España de las paradas cardíacas extrahospitalarias. *Med Intensiva* 2001; 25:7.

166. Perales Rodríguez de Viguri N, González Díaz G, Jiménez Murillo L, Álvarez Fernández JA, Medicina Álvarez JC, Ortega Carnicer J, *et al.* La desfibrilación temprana: conclusiones y recomendaciones del I Foro de Expertos en Desfibrilación Semiautomática. *Med Intensiva* 2003; 27:488-94.
167. Navalpotro-Pascual JM, Fernández-Pérez C, S N-P. Supervivencia en las paradas cardiorrespiratorias en las que se realizó reanimación cardiopulmonar durante la asistencia extrahospitalaria. *Emergencias* 2007; 19:300-5.
168. Ceniceros-Rozalén MI, Socías-Crespí L. Epidemiología de la parada cardíaca extrahospitalaria en la comunidad autónoma de las Islas Baleares en el año 2009. *Medicina Balear* 2011; 26:30-40.
169. Uriarte Itzazelaia E, Alonso Moreno D, Odriozala Aranzábal G, Royo Gutiérrez I, Chocarro Aguirre I, J AJ-B. Supervivencia de la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria en Guipúzcoa: cuatro años de seguimiento. *Emergencias* 2001; 13:381-6.
170. Carpintero Escudero JM, Ochoa Gómez FJ, Villar Arias A, Ruiz Azpiazu JI, Bragado Blas L, E. R-G. Supervivencia tras parada cardíaca extrahospitalaria en un hospital general. *Emergencias* 2002; 14:118-23.
171. Iglesias-Vazquez JA, Rodríguez-Nuñez A, Cegarra García M, Barreiro Díaz MV, Blanco-Ons Fernández P, Sánchez Santos L. Características y evolución de las paradas cardiorrespiratorias pediátricas extrahospitalarias en Galicia. *Emergencias* 2007; 19:306-11.
172. Lopez-Herce J, Garcia C, Dominguez P, Rodriguez-Nunez A, Carrillo A, Calvo C, *et al.* Outcome of out-of-hospital cardiorespiratory arrest in children. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21:807-15.
173. Lopez-Herce Cid J, Garcia Sanz C, Dominguez Sampedro P, Carrillo Alvarez A, Rodriguez Nunez A, Calvo Macias C. Características y evolucion de la parada cardiorrespiratoria infantil en Espana: comparacion entre Comunidades Autonomas. *Med Intensiva* 2006; 30:204-11.
174. Lopez-Herce J, Garcia C, Dominguez P, Carrillo A, Rodriguez-Nunez A, Calvo C, *et al.* Characteristics and outcome of cardiorespiratory arrest in children. *Resuscitation* 2004; 63:311-20.
175. Nichol G, Rumsfeld J, Eigel B, Abella BS, Labarthe D, Hong Y, *et al.* Essential features of designating out-of-hospital cardiac arrest as a reportable event: a scientific statement from the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117:2299-308.
176. Pokorna M, Necas E, Skripsky R, Kratochvil J, Andrlík M, Franek O. How accurately can the aetiology of cardiac arrest be established in an out-of-hospital setting? Analysis by "concordance in diagnosis crosscheck tables". *Resuscitation* 2011; 82:391-7.
177. Donohoe RT, Innes J, Gadd S, Whitbread M, Moore F. Out-of-hospital cardiac arrest in patients aged 35 years and under: a 4-year study of frequency and survival in London. *Resuscitation* 2010; 81:36-41.
178. Byrne R, Constant O, Smyth Y, Callagy G, Nash P, Daly K, *et al.* Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland. *Eur Heart J* 2008; 29:1418-23.

179. Herlitz J, Svensson L, Engdahl J, Silfverstolpe J. Characteristics and outcome in out-of-hospital cardiac arrest when patients are found in a non-shockable rhythm. *Resuscitation* 2008; 76:31-6.
180. Engdahl J, Bang A, Karlson BW, Lindqvist J, Herlitz J. Characteristics and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest of non-cardiac aetiology. *Resuscitation* 2003; 57:33-41.
181. Engdahl J, Holmberg M, Karlson BW, Luepker R, Herlitz J. The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 52:235-45.
182. Skogvoll E, Sangolt GK, Isern E, Gisvold SE. Out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a population-based Norwegian study of incidence and survival. *Eur J Emerg Med* 1999; 6:323-30.
183. Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation* 1999; 41:121-31.
184. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, Weston SA, Roger VL. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA* 2008; 300:2022-9.
185. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003; 89:839-42.
186. Kuisma M, Maatta T. Out-of-hospital cardiac arrests in Helsinki: Utstein style reporting. *Heart* 1996; 76:18-23.
187. Fischer M, Fischer NJ, Schuttler J. One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the 'Utstein style'. *Resuscitation* 1997; 33:233-43.
188. Dumas F, Farhenbruch C, Hambly C, Donohoe RT, Carli P, Cariou A, *et al.* Predicting non-cardiac aetiology: A strategy to allocate rescue breathing during bystander CPR. *Resuscitation* 2011; 83:134-7.
189. Inamasu J, Miyatake S, Tomioka H, Suzuki M, Nakatsukasa M, Maeda N, *et al.* Subarachnoid haemorrhage as a cause of out-of-hospital cardiac arrest: a prospective computed tomography study. *Resuscitation* 2009; 80:977-80.
190. Hess EP, Campbell RL, White RD. Epidemiology, trends, and outcome of out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin. *Resuscitation* 2007; 72:200-6.
191. Vanbrabant P, Dhondt E, Billen P, Sabbe M. Aetiology of unsuccessful prehospital witnessed cardiac arrest of unclear origin. *Eur J Emerg Med* 2006; 13:144-7.
192. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, *et al.* Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452:11-8.
193. Tavora F, Crowder C, Kutys R, Burke A. Discrepancies in initial death certificate diagnoses in sudden unexpected out-of-hospital deaths: the role of cardiovascular autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2008; 17:178-82.
194. Carter-Monroe N, Virmani R. Tendencias actuales en la clasificación de la muerte súbita cardiaca según los datos de autopsias: una revisión de los estudios sobre la etiología de la muerte súbita cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:10-2.
195. Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:216-25.
196. Deasy C, Bray J, Smith K, Harriss L, Bernard S, Cameron P. Autopsy cause of death in 'presumed cardiac' aetiology out-of-hospital cardiac arrests in young adults. *Resuscitation* 2010; 81:S1-114.

197. Kurkciyan I, Meron G, Behringer W, Sterz F, Berzlanovich A, Domanovits H, *et al.* Accuracy and impact of presumed cause in patients with cardiac arrest. *Circulation* 1998; 98:766-71.
198. Di Paolo M, Luchini D, Bloise R, Priori SG. Postmortem molecular analysis in victims of sudden unexplained death. *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25:182-4.
199. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1380-4.
200. Ackerman MJ. State of postmortem genetic testing known as the cardiac channel molecular autopsy in the forensic evaluation of unexplained sudden cardiac death in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 2:S86-9.
201. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:240-6.
202. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112:207-13.
203. Arrich J, Sterz F, Fleischhackl R, Uray T, Losert H, Kliegel A, *et al.* Gender modifies the influence of age on outcome after successfully resuscitated cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:288-94.
204. Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Fu Y, Chowdhury T, *et al.* Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction vs unstable angina. *Arch Intern Med* 2003; 163:2476-84.
205. Bunch TJ, White RD, Khan AH, Packer DL. Impact of age on long-term survival and quality of life following out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med* 2004; 32:963-7.
206. Kim C, Becker L, Eisenberg MS. Out-of-hospital cardiac arrest in octogenarians and nonagenarians. *Arch Intern Med* 2000; 160:3439-43.
207. Swor RA, Jackson RE, Tintinalli JE, Pirralo RG. Does advanced age matter in outcomes after out-of-hospital cardiac arrest in community-dwelling adults? *Acad Emerg Med* 2000; 7:762-8.
208. Herlitz J, Eek M, Engdahl J, Holmberg M, Holmberg S. Factors at resuscitation and outcome among patients suffering from out of hospital cardiac arrest in relation to age. *Resuscitation* 2003; 58:309-17.
209. Vukmir RB. Prehospital cardiac arrest and the adverse effect of male gender, but not age, on outcome. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12:667-73.
210. Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups. *Crit Care Med* 1995; 23:18-25.
211. Herlitz J, Andersson E, Bang A, Engdahl J, Holmberg M, Lindqvist J, *et al.* Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Goteborg. *Eur Heart J* 2000; 21:1251-8.
212. Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH. Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation* 1996; 93:2019-22.
213. Carew HT, Zhang W, Rea TD. Chronic health conditions and survival after out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Heart* 2007; 93:728-31.

214. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136:205-12.
215. Deo R, Vittinghoff E, Lin F, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:1703-9.
216. Miani D, Taylor M, Mestroni L, D'Aurizio F, Finato N, Fanin M, *et al.* Sudden death associated with danon disease in women. *Am J Cardiol* 2012; 109:406-11.
217. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, *et al.* Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003; 107:2096-101.
218. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26:1571-2.
219. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Is female sex associated with increased survival after out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2004; 60:197-203.
220. Kim C, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Eisenberg MS. Out-of-hospital cardiac arrest in men and women. *Circulation* 2001; 104:2699-703.
221. Martin DR, Brown CG, Dzwonczyk R. Frequency analysis of the human and swine electrocardiogram during ventricular fibrillation. *Resuscitation* 1991; 22:85-91.
222. Taylor RB, Brown CG, Bridges T, Werman HA, Ashton J, Hamlin RL. A model for regional blood flow measurements during cardiopulmonary resuscitation in a swine model. *Resuscitation* 1988; 16:107-18.
223. Kern KB, Hilwig R, Ewy GA. Retrograde coronary blood flow during cardiopulmonary resuscitation in swine: intracoronary Doppler evaluation. *Am Heart J* 1994; 128:490-9.
224. Halperin HR, Lee K, Zviman M, Illindala U, Lardo A, Kolandaivelu A, *et al.* Outcomes from low versus high-flow cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 2010; 28:195-202.
225. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, *et al.* Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1990; 263:1106-13.
226. Waalewijn RA, Nijpels MA, Tijssen JG, Koster RW. Prevention of deterioration of ventricular fibrillation by basic life support during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 54:31-6.
227. Sasson C, Rogers MA, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3:63-81.
228. O'Neill JF, Deakin CD. Evaluation of telephone CPR advice for adult cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2007; 74:63-7.
229. Cheung S, Deakin CD, Hsu R, Petley GW, Clewlow F. A prospective manikin-based observational study of telephone-directed cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2007; 72:425-35.
230. Deakin CD, Cheung S, Petley GW, Clewlow F. Assessment of the quality of cardiopulmonary resuscitation following modification of a standard telephone-directed protocol. *Resuscitation* 2007; 72:436-43.
231. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. *Lancet* 2007; 369:920-6.

232. Iwami T, Kawamura T, Hiraide A, Berg RA, Hayashi Y, Nishiuchi T, *et al.* Effectiveness of bystander-initiated cardiac-only resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2007; 116:2900-7.
233. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. Effect of bystander cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Resuscitation* 2000; 47:59-70.
234. Haugk M, Robak O, Sterz F, Uray T, Kliegel A, Losert H, *et al.* High acceptance of a home AED programme by survivors of sudden cardiac arrest and their families. *Resuscitation* 2006; 70:263-74.
235. Mpotos N, Lemoyne S, Calle PA, Deschepper E, Valcke M, Monsieurs KG. Combining video instruction followed by voice feedback in a self-learning station for acquisition of Basic Life Support skills: a randomised non-inferiority trial. *Resuscitation* 2011; 82:896-901.
236. Mpotos N, Lemoyne S, Wyler B, Deschepper E, Herregods L, Calle PA, *et al.* Training to deeper compression depth reduces shallow compressions after six months in a manikin model. *Resuscitation* 2011; 82:1323-7.
237. Adgey AA, Spence MS, Walsh SJ. Theory and practice of defibrillation: (2) defibrillation for ventricular fibrillation. *Heart* 2005; 91:118-25.
238. Morrison LJ, Dorian P, Long J, Vermeulen M, Schwartz B, Sawadsky B, *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest rectilinear biphasic to monophasic damped sine defibrillation waveforms with advanced life support intervention trial (ORBIT). *Resuscitation* 2005; 66:149-57.
239. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Olsufka M, Maynard C, Nichol G. Transthoracic incremental monophasic versus biphasic defibrillation by emergency responders (TIMBER): a randomized comparison of monophasic with biphasic waveform ascending energy defibrillation for the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Circulation* 2006; 114:2010-8.
240. Schneider T, Martens PR, Paschen H, Kuisma M, Wolcke B, Gliner BE, *et al.* Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) Investigators. *Circulation* 2000; 102:1780-7.
241. Leng CT, Paradis NA, Calkins H, Berger RD, Lardo AC, Rent KC, *et al.* Resuscitation after prolonged ventricular fibrillation with use of monophasic and biphasic waveform pulses for external defibrillation. *Circulation* 2000; 101:2968-74.
242. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, Tchou PJ. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004; 93:1495-9.
243. Niemann JT, Garner D, Lewis RJ. Transthoracic impedance does not decrease with rapidly repeated countershocks in a swine cardiac arrest model. *Resuscitation* 2003; 56:91-5.
244. Rea TD, Helbock M, Perry S, Garcia M, Cloyd D, Becker L, *et al.* Increasing use of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital ventricular fibrillation arrest: survival implications of guideline changes. *Circulation* 2006; 114:2760-5.
245. Herlitz J, Bang A, Holmberg M, Axelsson A, Lindkvist J, Holmberg S. Rhythm changes during resuscitation from ventricular fibrillation in relation to delay until defibrillation, number of shocks delivered and survival. *Resuscitation* 1997; 34:17-22.

246. Eftestol T, Losert H, Kramer-Johansen J, Wik L, Sterz F, Steen PA. Independent evaluation of a defibrillation outcome predictor for out-of-hospital cardiac arrested patients. *Resuscitation* 2005; 67:55-61.
247. Engdahl J, Herlitz J. Localization of out-of-hospital cardiac arrest in Goteborg 1994-2002 and implications for public access defibrillation. *Resuscitation* 2005; 64:171-5.
248. Moore MJ, Glover BM, McCann CJ, Cromie NA, Ferguson P, Catney DC, *et al.* Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in Belfast. *Heart* 2006; 92:311-5.
249. Iwami T, Hiraide A, Nakanishi N, Hayashi Y, Nishiuchi T, Uejima T, *et al.* Outcome and characteristics of out-of-hospital cardiac arrest according to location of arrest: A report from a large-scale, population-based study in Osaka, Japan. *Resuscitation* 2006; 69:221-8.
250. Folke F, Gislason GH, Lippert FK, Nielsen SL, Weeke P, Hansen ML, *et al.* Differences between out-of-hospital cardiac arrest in residential and public locations and implications for public-access defibrillation. *Circulation* 2010; 122:623-30.
251. Nakanishi N, Nishizawa S, Kitamura Y, Nakamura T, Matsumuro A, Sawada T, *et al.* The increased mortality from witnessed out-of-hospital cardiac arrest in the home. *Prehosp Emerg Care* 2011; 15:271-7.
252. Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, Rea T, Aufderheide TP, Atkins DL, *et al.* Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med* 2011; 364:313-21.
253. Jennings PA, Cameron P, Walker T, Bernard S, Smith K. Out-of-hospital cardiac arrest in Victoria: rural and urban outcomes. *Med J Aust* 2006; 185:135-9.
254. Layon AJ, Gabrielli A, Goldfeder BW, Hevia A, Idris AH. Utstein style analysis of rural out-of-hospital cardiac arrest [OHCA]: total cardiopulmonary resuscitation (CPR) time inversely correlates with hospital discharge rate. *Resuscitation* 2003; 56:59-66.
255. Moore MJ, Hamilton AJ, Cairns KJ, Marshall A, Glover BM, McCann CJ, *et al.* The Northern Ireland Public Access Defibrillation (NIPAD) study: effectiveness in urban and rural populations. *Heart* 2008; 94:1614-9.
256. Barroeta Urquiza J, Boada Bravo N, Álvarez Rello A, Álvarez Martínez JA, Álvarez Rueda JM, Barreiro Díaz MV, *et al.* Los servicios de emergencia y urgencias médicas extrahospitalarias en España. Alcobendas (Madrid): MENSOR; 2011. Disponible en: <http://www.mensor.es/es/LosserviciosdeemergenciasyurgenciasmedicasExtrahospitalariasEnEspana.pdf.pdf>.
257. Gold LS, Fahrenbruch CE, Rea TD, Eisenberg MS. The relationship between time to arrival of emergency medical services (EMS) and survival from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. *Resuscitation* 2010; 81:622-5.
258. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation* 1997; 96:3308-13.
259. Koike S, Ogawa T, Tanabe S, Matsumoto S, Akahane M, Yasunaga H, *et al.* Collapse-to-emergency medical service cardiopulmonary resuscitation interval and outcomes of out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a nationwide observational study. *Crit Care* 2011; 15:R120.
260. Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M, Travers A, Christenson J, McBurnie MA, *et al.* Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004; 351:637-46.

- 261.Rea TD, Olsufka M, Bemis B, White L, Yin L, Becker L, *et al.* A population-based investigation of public access defibrillation: role of emergency medical services care. *Resuscitation* 2010; 81:163-7.
- 262.Jorgenson DB, Skarr T, Russell JK, Snyder DE, Uhrbrock K. AED use in businesses, public facilities and homes by minimally trained first responders. *Resuscitation* 2003; 59:225-33.
- 263.Capucci A, Aschieri D, Piepoli MF, Bardy GH, Iconomu E, Arvedi M. Tripling survival from sudden cardiac arrest via early defibrillation without traditional education in cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2002; 106:1065-70.
- 264.Culley LL, Rea TD, Murray JA, Welles B, Fahrenbruch CE, Olsufka M, *et al.* Public access defibrillation in out-of-hospital cardiac arrest: a community-based study. *Circulation* 2004; 109:1859-63.
- 265.Groh WJ, Newman MM, Beal PE, Fineberg NS, Zipes DP. Limited response to cardiac arrest by police equipped with automated external defibrillators: lack of survival benefit in suburban and rural Indiana--the police as responder automated defibrillation evaluation (PARADE). *Acad Emerg Med* 2001; 8:324-30.
- 266.Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM, *et al.* Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008; 358:1793-804.
- 267.Page RL, Joglar JA, Kowal RC, Zagrodzky JD, Nelson LL, Ramaswamy K, *et al.* Use of automated external defibrillators by a U.S. airline. *N Engl J Med* 2000; 343:1210-6.
- 268.Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE, Becker LB. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002; 347:1242-7.
- 269.Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, Clark LL, Spaite DW, Hardman RG. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000; 343:1206-9.
- 270.Colquhoun MC, Chamberlain DA, Newcombe RG, Harris R, Harris S, Peel K, *et al.* A national scheme for public access defibrillation in England and Wales: early results. *Resuscitation* 2008; 78:275-80.
- 271.Lerner EB, Fairbanks RJ, Shah MN. Identification of out-of-hospital cardiac arrest clusters using a geographic information system. *Acad Emerg Med* 2005; 12:81-4.
- 272.Link MS, Atkins DL, Passman RS, Halperin HR, Samson RA, White RD, *et al.* Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122:S706-19.
- 273.Kern KB, Valenzuela TD, Clark LL, Berg RA, Hilwig RW, Berg MD, *et al.* An alternative approach to advancing resuscitation science. *Resuscitation* 2005; 64:261-8.
- 274.Lafuente-Lafuente C, Melero-Bascones M. Active chest compression-decompression for cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD002751.
- 275.Steen S, Sjöberg T, Olsson P, Young M. Treatment of out-of-hospital cardiac arrest with LUCAS, a new device for automatic mechanical compression and active decompression resuscitation. *Resuscitation* 2005; 67:25-30.
- 276.Duchateau FX, Gueye P, Curac S, Tubach F, Broche C, Plaisance P, *et al.* Effect of the AutoPulse automated band chest compression device on hemodynamics in out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. *Intensive Care Med* 2010; 36:1256-60.
- 277.Aufderheide TP, Nichol G, Rea TD, Brown SP, Leroux BG, Pepe PE, *et al.* A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2011; 365:798-806.

278. Beckers SK, Skorning MH, Fries M, Bickenbach J, Beuerlein S, Derwall M, *et al.* CPREzy improves performance of external chest compressions in simulated cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 72:100-7.
279. Hickey RW, Cohen DM, Strausbaugh S, Dietrich AM. Pediatric patients requiring CPR in the prehospital setting. *Ann Emerg Med* 1995; 25:495-501.
280. Kuisma M, Suominen P, Korpela R. Paediatric out-of-hospital cardiac arrests--epidemiology and outcome. *Resuscitation* 1995; 30:141-50.
281. Sirbaugh PE, Pepe PE, Shook JE, Kimball KT, Goldman MJ, Ward MA, *et al.* A prospective, population-based study of the demographics, epidemiology, management, and outcome of out-of-hospital pediatric cardiopulmonary arrest. *Ann Emerg Med* 1999; 33:174-84.
282. Ong ME, Stiell I, Osmond MH, Nesbitt L, Gerein R, Campbell S, *et al.* Etiology of pediatric out-of-hospital cardiac arrest by coroner's diagnosis. *Resuscitation* 2006; 68:335-42.
283. Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:795-805.
284. Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics* 2011; 128:e1341-67.
285. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, *et al.* Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286:2264-9.
286. Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, *et al.* Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001; 358:1342-3.
287. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, *et al.* Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115:361-7.
288. Donoghue AJ, Nadkarni V, Berg RA, Osmond MH, Wells G, Nesbitt L, *et al.* Out-of-hospital pediatric cardiac arrest: an epidemiologic review and assessment of current knowledge. *Ann Emerg Med* 2005; 46:512-22.
289. Engdahl J, Axelsson A, Bang A, Karlson BW, Herlitz J. The epidemiology of cardiac arrest in children and young adults. *Resuscitation* 2003; 58:131-8.
290. Atkins DL, Everson-Stewart S, Sears GK, Daya M, Osmond MH, Warden CR, *et al.* Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in children: the Resuscitation Outcomes Consortium Epistry-Cardiac Arrest. *Circulation* 2009; 119:1484-91.
291. Rodriguez-Nunez A, Lopez-Herce J, Garcia C, Dominguez P, Carrillo A, Bellon JM. Pediatric defibrillation after cardiac arrest: initial response and outcome. *Crit Care* 2006; 10:R113.
292. Schindler MB, Bohn D, Cox PN, McCrindle BW, Jarvis A, Edmonds J, *et al.* Outcome of out-of-hospital cardiac or respiratory arrest in children. *N Engl J Med* 1996; 335:1473-9.
293. Bardai A, Berdowski J, van der Werf C, Blom MT, Ceelen M, van Langen IM, *et al.* Incidence, causes, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in children. A comprehensive, prospective, population-based study in the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1822-8.
294. Dirección General de Estadística., Junta de Castilla y León. Indicadores demográficos 2007. Dirección General de Estadística. Junta de Castilla y León, Estadística. DGd;2008. Informe Nº: Operación Estadística 14011.

295. DECRETO 228/2001, de 27 de septiembre, por el que se aprueba el Plan Estratégico de Urgencias y Emergencias Sanitarias de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León (BOCYL), número 193, Sección II. Disposiciones Generales, de 03/10/2001.
296. Nicolau JC, Serrano CV, Jr., Giraldez RR, Baracioli LM, Moreira HG, Lima F, *et al.* In patients with acute myocardial infarction, the impact of hyperglycemia as a risk factor for mortality is not homogeneous across age-groups. *Diabetes Care* 2012; 35:150-2.
297. Ueda Y, Okada K, Ogasawara N, Oyabu J, Hirayama A, Kodama K. Acute myocardial infarction without disrupted yellow plaque in young patients below 50 years old. *J Interv Cardiol* 2007; 20:177-81.
298. Puymirat E, Aissaoui N, Coste P, Dentan G, Bataille V, Drouet E, *et al.* Comparison of efficacy and safety of a standard versus a loading dose of clopidogrel for acute myocardial infarction in patients  $\geq 75$  years of age (from the FAST-MI registry). *Am J Cardiol* 2011; 108:755-9.
299. Forman DE, Chen AY, Wiviott SD, Wang TY, Magid DJ, Alexander KP. Comparison of outcomes in patients aged  $<75$ , 75 to 84, and  $\geq 85$  years with ST-elevation myocardial infarction (from the ACTION Registry-GWTG). *Am J Cardiol* 2010; 106:1382-8.
300. Hafiz AM, Jan MF, Mori N, Gupta A, Bajwa T, Allaqaband S. Contemporary clinical outcomes of primary percutaneous coronary intervention in elderly versus younger patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2011; 24:357-65.
301. Herlitz J, Engdahl J, Svensson L, Young M, Angquist KA, Holmberg S. Characteristics and outcome among children suffering from out of hospital cardiac arrest in Sweden. *Resuscitation* 2005; 64:37-40.
302. Writer H. Cardiorespiratory arrest in children (out of hospital). *Clin Evid (Online)* 2010; 2010.
303. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 1979; 6:305-23.
304. Alberola-López C. M-FM. A simple test of equality of time series. *Signal Processing* 2003; 83:1343-8.
305. Fernandez JR, Mojon A, Hermida RC. Comparison of parameters from rhythmometric models with multiple components on hybrid data. *Chronobiol Int* 2004; 21:469-84.
306. Fernandez JR, Mojon A, Hermida RC, Alonso I. Methods for comparison of parameters from longitudinal rhythmometric models with multiple components. *Chronobiol Int* 2003; 20:495-513.
307. Alonso I, Fernandez JR. Nonlinear estimation and statistical testing of periods in nonsinusoidal longitudinal time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int* 2001; 18:285-308.
308. Alberola-López C, Martín-Fernández M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing* 2003; 83:1343-8.
309. Vicente J.L., Behm V. Consulta, Edición y Análisis Espacial con ArcGIS 9.2 [pdf]2008. Disponible en:  
[http://www.gabrielortiz.com/descargas/2008\\_Manual\\_Teoria\\_ArcGIS92\\_VBCyJLVG.pdf](http://www.gabrielortiz.com/descargas/2008_Manual_Teoria_ArcGIS92_VBCyJLVG.pdf)
310. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, *et al.* Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300:1423-31.
311. Dunne RB, Compton S, Zalenski RJ, Swor R, Welch R, Bock BF. Outcomes from out-of-hospital cardiac arrest in Detroit. *Resuscitation* 2007; 72:59-65.

- 312.Chugh SS, Reinier K, Balaji S, Uy-Evanado A, Vickers C, Mariani R, *et al.* Population-based analysis of sudden death in children: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Heart Rhythm* 2009; 6:1618-22.
- 313.Grasner JT, Wnent J, Seewald S, Meybohm P, Fischer M, Paffrath T, *et al.* Cardiopulmonary resuscitation traumatic cardiac arrest - there are survivors. An analysis of two national emergency registries. *Crit Care* 2011; 15:R276.
- 314.BBVA F. Evaluación de riesgos y del impacto de los accidentes de tráfico sobre la salud de la población española Valencia: Fundación BBVA., 2009. Informe.
- 315.Garcia-Touchard A, Somers VK, Kara T, Nykodym J, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, *et al.* Ventricular ectopy during REM sleep: implications for nocturnal sudden cardiac death. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:284-8.
- 316.Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, *et al.* Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:994-1005.
- 317.De Maio VJ, Stiell IG, Wells GA, Spaite DW. Cardiac arrest witnessed by emergency medical services personnel: descriptive epidemiology, prodromal symptoms, and predictors of survival. OPALS study group. *Ann Emerg Med* 2000; 35:138-46.
- 318.Ong ME, Yan X, Lau G, Tan EH, Panchalingham A, Leong BS, *et al.* Out-of-hospital cardiac arrests occurring in primary health care facilities in Singapore. *Resuscitation* 2007; 74:38-43.
- 319.Ruygrok ML, Byyny RL, Haukoos JS. Validation of 3 termination of resuscitation criteria for good neurologic survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 2009; 54:239-47.
- 320.Spohr F, Arntz HR, Bluhmki E, Bode C, Carli P, Chamberlain D, *et al.* International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:315-23.
- 321.Lee DS, Tu JV, Austin PC, Dorian P, Yee R, Chong A, *et al.* Effect of cardiac and noncardiac conditions on survival after defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2408-15.
- 322.Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, *et al.* Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:194-203.
- 323.Valkama JO, Huikuri HV, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Circadian variation of ventricular tachycardia in patients with coronary arterial disease. *Int J Cardiol* 1992; 34:173-8.
- 324.Gallerani M, Manfredini R, Portaluppi F, Salmi R, Zamboni P, Cocurullo A, *et al.* Circadian variation in the occurrence of fatal pulmonary embolism. Differences depending on sex and age. *Jpn Heart J* 1994; 35:765-70.
- 325.Brousse E, Forget C, Riedel M, Marlot M, Mechkouri M, Smolensky MH, *et al.* 24-hour pattern in lag time of response by firemen to calls for urgent medical aid. *Chronobiol Int* 2011; 28:275-81.
- 326.Gonzalez Hernandez E, Cabades O'Callaghan A, Cebrian Domenech J, Lopez Merino V, Sanjuan Manez R, Echanove Errazti I, *et al.* Variaciones estacionales en los ingresos por infarto agudo de miocardio. El estudio PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:12-9.