

Diferencias en el ritmo circadiano del infarto de miocardio según su extensión electrocardiográfica



José Ramón Garmendia-Leiza^a, Juan Bautista López-Messa^b,
Jesús María Andrés-de-Llano^a, Carlos Alberola-López^c, Julio Ardura-Fernández^a
y el grupo de trabajo ARIAM*

^aLaboratorio de Cronobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Complejo Hospitalario de Palencia. Hospital Río Carrión. Palencia. España.

^cETSI Telecomunicación. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Determinar la existencia de ritmo circadiano en la hora de inicio del infarto de miocardio (IM) según su extensión electrocardiográfica Q/no Q.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes del proyecto ARIAM que incluyó 54.249 IM. Se analizan variables generales del infarto (edad, sexo, cardiopatía isquémica previa, extensión del infarto, localización, supervivencia al alta de la unidad de cuidados intensivos), factores de riesgo cardiovascular y tratamientos farmacológicos previos al episodio estudiado. Para verificar la presencia de ritmo circadiano se ha desarrollado un test simple de igualdad de series basado en el análisis cosinor de múltiples sinusoides, utilizando 3 sinusoides de períodos de 24, 12 y 8 h.

RESULTADOS: La hora de inicio de los síntomas del infarto mostró ritmo circadiano ($p < 0,0000$) tanto en el IM Q como en el IM no Q. Los IM Q presentan un patrón con un único máximo de incidencia matinal y los no Q, un patrón bimodal con doble pico de incidencia. La comparación entre dichos patrones muestra diferencias significativas en su ajuste ($p < 0,0000$).

CONCLUSIONES: La hora de inicio del IM sigue un patrón circadiano, que también se observa en los subgrupos analizados. Las diferencias entre los ritmos circadianos según el tipo de IM (Q frente a no Q) podrían explicarse por el distinto mecanismo fisiopatológico de ambos subtipos de infarto. El modelo de análisis de cosinor ajustado con 3 componentes (períodos de 24, 12 y 8 h) muestra buena sensibilidad para la detección de ritmo circadiano.

Palabras clave: Infarto de miocardio (IM). Ritmo circadiano. Extensión del IM.

Differential circadian rhythms in myocardial infarction according to its extent by electrocardiogram

BACKGROUND AND OBJECTIVE: To determine the existence of circadian rhythm in the time of onset of acute myocardial infarction (AMI) according to their extension type (Q-wave vs. non-Q-wave).

PATIENTS AND METHOD: We studied a retrospective cohort of patients from a multicentre study of myocardial infarction (ARIAM study group). We collected information about 54,249 infarctions from the data base of the ARIAM (Analysis of Delay in AMI) Spanish multicentre study. The following variables were analysed: general variables –age, gender, previous ischemic heart disease, outcome at coronary care unit, infarction electrocardiograph type (Q wave or non-Q wave) and location of AMI–, cardiovascular risk factors, and previous drug treatment of the patients. To verify the presence of circadian rhythm we developed a simple test of equality of time series based on the multiple-sinusoid cosinor analysis. Three sinusoids (24-12-8 h periods) were used.

RESULTS: The time of pain onset shows circadian rhythm ($p < 0.0000$), which also is observed in both infarction electrocardiograph characteristics subgroups (Q-wave infarction and non-Q-wave infarction) ($p < 0.0000$). Q-wave infarction shows sinusoid curve with one maximum morning peak and non-Q-wave shows bimodal curve, with two peaks. Comparison between their curves shows statistical significance ($p < 0.0000$).

CONCLUSIONS: AMI onset follows a circadian rhythm pattern, which is also observed in analysed subgroups. Differences in the circadian rhythm according to the Q/non-Q wave infarction characteristics, could be determined by different physiopathologic mechanism. The cosinor model fit with three components (24, 12 and 8-hour-periods) show good sensitivity to determine circadian rhythm.

Key words: Acute myocardial infarction. Circadian rhythm. Infarction extension.

*Al final del artículo se indican los componentes del grupo de estudio ARIAM.

Correspondencia: Dr. J.R. Garmendia.
Laboratorio de Cronobiología. Facultad de Medicina.
Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47001 Valladolid. España.
Correo electrónico: irgarmenl@tiscali.es

Recibido el 19-2-2004; aceptado para su publicación el 13-7-2004.

Antes de la era de la trombólisis, los infartos de miocardio (IM) se clasificaban en IM Q o IM no Q, en función del desarrollo o no de ondas Q patológicas en el electrocardiograma. El IM Q se consideraba sinónimo de infarto transmural, mientras que se llamaba infarto subendocárdico a los IM no Q. Durante muchos años, la angina inestable se consideró un síndrome intermedio entre la angina estable crónica y el infarto agudo de miocardio^{1,2}.

En los últimos años se han conocido importantes avances en la fisiopatología de la enfermedad coronaria. Parece ahora evidente que el síndrome coronario agudo posee un sustrato anatómico común. Las 3 entidades que engloba dicho término serían presentaciones clínicas diferentes de un mismo mecanismo fisiopatológico: la erosión o rotura de la placa aterosclerótica, con diferentes grados de trombosis superpuesta, acompañada o no de vasoconstricción coronaria y embolización distal. Esta cascada provocaría una reducción brusca del flujo sanguíneo coronario, causando la final del síndrome coronario agudo³⁻⁵. La presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad dependerán de la localización de dicha obstrucción y de la gravedad y duración de la isquemia miocárdica⁶.

Actualmente se denomina síndrome coronario agudo al espectro que incluye la angina inestable, el IM no Q y el IM Q. Esta división anatomoelectrocardiográfica de los IM, en función del desarrollo de la onda Q en subendocárdicos o transmurales, ha mostrado carencias significativas en su sensibilidad y especificidad en estudios *post mortem*. Pese a todo, dicha clasificación es funcional, ya que habitualmente los IM Q están asociados a mayor lesión ventricular, mayor tendencia a la extensión del IM y a una mayor mortalidad^{7,8}.

Por otro lado, el avance que ha experimentado la metodología cronobiológica durante los últimos años ha permitido conocer aspectos nuevos sobre el comportamiento de los fenómenos rítmicos en distintos procesos relacionados con la en-

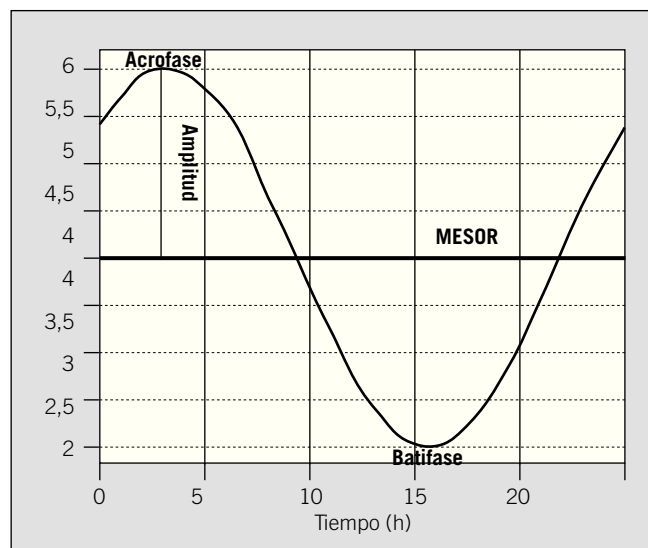


Fig. 1. Modelo de curva coseno adaptada para una serie de datos en un ciclo de 24 h. MESOR: midline estimating statistic of rhythm.

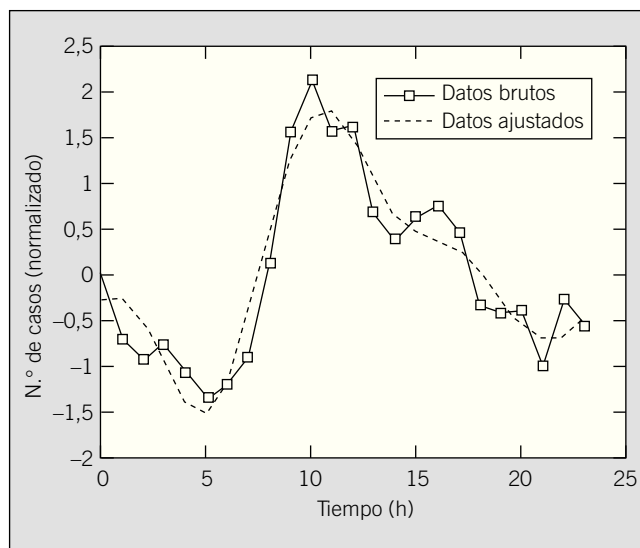


Fig. 2. Curva coseno adaptada. Método del cosinor compuesto. Períodos de 24, 12 y 8 h.

fermedad coronaria aguda⁹⁻¹³. A su vez, se conoce desde hace 2 décadas la existencia de un patrón circadiano en la aparición de episodios de IM¹⁴. Otros estudios han confirmado lo descrito¹⁵⁻¹⁹, aunque existen ligeras variaciones en la hora exacta del inicio y final de los picos según los distintos trabajos.

En cuanto a los patrones circadianos del inicio del IM en función del tipo de infarto (Q o no Q), existen resultados variables según los diferentes estudios. Mientras algunos no hallan diferencias entre ambos patrones de aparición, con un pico de incidencia entre las 6 y 12 h de la mañana²⁰, otros reflejan ritmos distintos^{21,22} o incluso ausencia de variación circadiana en el inicio de los IM no Q en la población general^{23,24}.

El objetivo del presente estudio es determinar la presencia o no de ritmo circadiano en la aparición de los síntomas del IM según su extensión electrocardiográfica y detectar las diferencias que presentan.

Pacientes y método

La muestra estudiada está constituida por 54.249 pacientes registrados entre mayo de 1994 y noviembre de 2003 en la base de datos del proyecto Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio (ARIAM)²⁵ con diagnóstico de certeza de IM en el momento del alta de la unidad coronaria.

El proyecto de investigación ARIAM es un estudio multicéntrico de ámbito nacional, que agrupa hospitales repartidos por toda la geografía nacional. La base de datos ARIAM es un registro abierto que actualiza sus datos de manera permanente. En la actualidad cuenta con más de 76.000 casos e incluye unos 10.000 casos nuevos cada año.

Las variables analizadas fueron las siguientes: hora de inicio de los síntomas del IM, extensión de éste (IM Q e IM no Q), sexo (varón/mujer), edad (mayores de 69 años o menores de 70 años), cardiopatía isquémica previa, localización del IM (anterior, posterior/inferior y otros), situación en el momento del alta de la unidad coronaria (vivo/muerto), accidente cere-

brovascular agudo previo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, ningún factor de riesgo cardiovascular, tratamientos farmacológicos previos (antiagregantes, bloqueadores beta, nitritos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutamil coenzima A reductasa o estatinas, antagonistas del calcio, diuréticos, digoxina, antiarrítmicos, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, anticoagulantes dicumarínicos, vasodilatadores o pacientes sin tratamiento previo) y reinfarto.

Se diseñó un estudio retrospectivo con la creación de una base de datos específica para este trabajo, utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistical Product and Service Solutions, versión 10.0, serie 7269632, número de licencia 30400833032276444274420589054), configurada para generar los archivos de análisis. En dicha base no hay inicialmente individuos repetidos, al menos en los casos en que el infarto analizado es un primer infarto ($n = 51.344$). En el caso de los reinfartos ($n = 3.085$), y dado el método seguido para la inclusión de los pacientes en la base de datos ARIAM, no se ha tenido en cuenta la inclusión de pacientes repetidos, con 2 o más infartos sucesivos.

La caracterización de la muestra estudiada se realizó con estadística descriptiva básica: media (intervalo de confianza del 95%) y mediana en las variables continuas, y porcentajes o distribución de frecuencias en el caso de variables discretas. Para un mejor análisis comparativo de las series, se procedió a la normalización de los datos, restando el valor medio estimado y dividiéndolos por la desviación típica.

La demostración de la existencia de ritmo circadiano o sus armónicos puede realizarse a través del método cosinor (de coseno-vector). Con dicho método, se obtiene una curva coseno adaptada en la que se identifican diversos parámetros. Los términos utilizados en el análisis cronobiológico a través del método de cosinor pueden describirse como:

Ritmo: periodicidad de un patrón que oscila en el tiempo. Si el patrón de variación no es periódico, carece de ritmo.

Período: tiempo necesario para completar el ciclo de un fenómeno rítmico, inverso de la frecuencia.

Circadiano: ritmo con un período aproximado de 24 h.

Frecuencia: número de ciclos que se completan en una determinada unidad de tiempo.

MESOR (*midline estimating statistic of rhythm*): valor medio entre los valores máximos y mínimos de la curva sinusoidal, en torno al cual oscilan todas las mediciones del fenómeno experimental.

Amplitud: la medida del pico de un ritmo por encima del umbral medio estimado por una función matemá-

tica. Mide la diferencia entre los valores mayor y menor en la curva coseno.

Acrofase: tiempo en el cual se verifica el valor máximo de la variable en la curva coseno adaptada.

Batifase: tiempo en el cual se verifica el valor mínimo de la variable en la curva coseno adaptada.

Análisis del coseno: adaptación de una curva coseno a un ritmo, por el método de regresión de los mínimos cuadrados (fig. 1).

El método cosinor simple se puede extender al caso de múltiples componentes para dotar de mayor flexibilidad al proceso de ajuste. En este caso, expresando el argumento de cada coseno como suma de términos en seno y coseno, es evidente que el método cosinor de múltiples componentes es un método de regresión múltiple; tal regresión sería lineal si los períodos de cada componente se anticipasen (y es así como se ha procedido en el artículo), y sería no lineal²⁶ si tales períodos constituyeran parámetros libres y sus valores se obtuviesen a partir del proceso de optimización correspondiente.

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. Este método puede extenderse al caso de múltiples componentes.

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 período fundamental y otros armónicos reproducen con mayor fidelidad la distribución de la variable a lo largo del tiempo²⁹. En este trabajo se ha optado por la utilización del método desarrollado por Alberola y Martín³⁰ sobre una plataforma Matlab® (versión 6.1.0.450 Release 12.1, número de licencia 147972).

Aunque existen metodologías de ajuste de parámetros del método cosinor con períodos no anticipados²⁶, en este trabajo se analizaron todas las variables con los períodos predominantes obtenidos en trabajos previos de la bibliografía^{14,29,31-33} para finalmente utilizar ajustes con los períodos conjuntos de 24, 12 y 8 h (fig. 2) que, además, presentan sentido clínico. De esta manera, se pueden identificar y analizar tanto el ajuste global como los ajustes para cada uno de los períodos de forma individual. También permite la comparación entre grupos, así como determinar su nivel de significación. Por último, dicho programa añade la posibilidad de la visualización gráfica tanto de las series originales como de las series ajustadas por los 3 armónicos mencionados³⁰. Tanto para la valoración de la existencia de ritmo como para la comparación entre grupos se fijó un nivel de significación α del 5%.

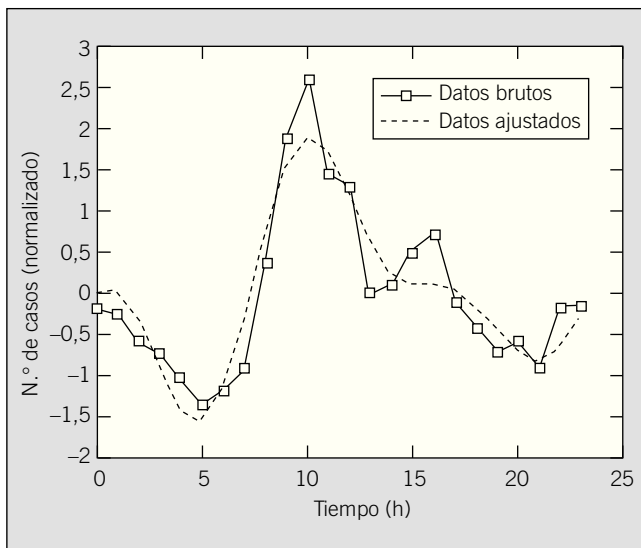


Fig. 3. Ritmo circadiano en el infarto agudo de miocardio.

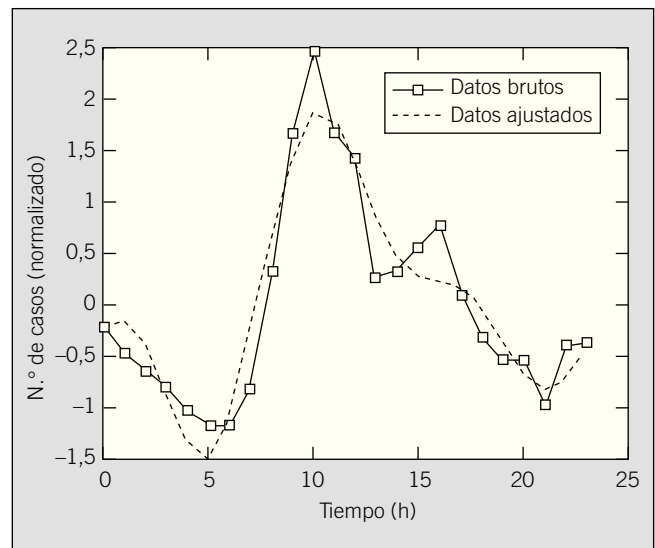


Fig. 4. Ritmo circadiano en el infarto agudo de miocardio Q.

Resultados

Las características generales de la muestra estudiada, así como la distribución de los distintos factores de riesgo cardiovascular y tratamientos farmacológicos previos al episodio analizado, se exponen en la tabla 1.

El conjunto de la muestra estudiada presenta ritmo circadiano en la hora de inicio de los síntomas del IM ($p < 0,0000$). El pico máximo de incidencia o acrofase se detecta a las 10.07 h, y el nadir o batifase a las 4.46 h. El patrón circadiano es rítmico (fig. 3).

Los 2 subgrupos resultantes de la clasificación según su extensión electrocardiográfica (IM Q frente a IM no Q) muestran ritmo circadiano ($p < 0,0000$).

En el caso de los IM Q, la acrofase se localiza a las 10.19 h y la batifase a las 4.48 h (fig. 4). La curva ajustada por el método cosinor de armónicos múltiples muestra un patrón habitual de aparición del IM con período de 24 h, un único pico de incidencia matutina y descenso progresivo a lo largo del día. En los IM no Q la acrofase es nocturna (0.10 h), y la batifase a las 4.44 h (fig. 5). En este caso, la curva ajustada presenta un patrón bimodal, ritmo en el que encontramos armónicos con períodos aproximados de 12 h.

La comparación entre los ajustes de ambas series de IM muestra diferencias significativas en el ajuste, con un valor de p inferior a 0,0001 (fig. 6).

Discusión

Tanto los IM con extensión Q ($n = 37.064$) como los IM no Q de nuestra muestra ($n = 9.834$) presentan ritmo circadiano ($p < 0,0000$). El primero de los grupos muestra el patrón habitual de presentación descrito, mientras que los IM

no Q muestran un patrón bimodal que presenta un pico matutino atenuado y un pico nocturno de similar amplitud al matutino (figs. 4 y 5). El porcentaje de IM no Q en nuestra muestra es de un 21%.

TABLA 1

Características generales de la población y distribución de los distintos factores de riesgo cardiovascular y tratamientos farmacológicos previos en la población estudiada

Variable	IM Q (n = 37.064 [79%])	IM no Q (n = 9.834 [21%])
Sexo		
Varón	28.307 (76,4%)	7.037 (71,6%)
Mujer	8.757 (23,6%)	2.796 (28,4%)
Edad (años)		
< 70	22.753 (61,4%)	4.934 (50,2%)
≥ 70	14.311 (38,6%)	4.900 (49,8%)
Media	62,06	65,98
Localización IM		
Anterior	15.275 (41,2%)	2.979 (30,3%)
Posteroinferior	18.105 (48,8%)	1.389 (14,1%)
Otras	3.683 (9,9%)	5.461 (55,5%)
Mortalidad al alta UC	3.435 (9,3%)	868 (8,8%)
Factores de riesgo cardiovascular	n = 13.807	n = 4.858
CI previa	3.750 (27,2%)	2.371 (48,8%)
Antecedentes familiares CI	800 (8,1%)	136 (8,4%)
ACVA previo	709 (5,1%)	423 (8,7%)
HTA	6.348 (46%)	2.818 (58%)
Diabetes mellitus	3.674 (26,6%)	1.704 (35,1%)
Dislipemia	4.733 (34,3%)	1.849 (38,1%)
Tabaquismo	5.221 (37,8%)	1.207 (24,8%)
Reinfarto	1.771 (12,8%)	1.314 (27%)
Ningún factor	669 (6,8%)	102 (6,3%)
Tratamientos farmacológicos previos	n = 10.995	n = 39.57
Antiagregantes	2.613 (23,8%)	1.714 (43,3%)
Bloqueadores beta	1.252 (11,4%)	803 (20,3%)
Nitritos	1.390 (12,6%)	1.139 (28,8%)
IECA	1.716 (15,6%)	1.000 (25,3%)
Estatinas	1.348 (12,3%)	849 (21,5%)
Antagonistas del calcio	1370 (12,5%)	885 (22,4%)
Diuréticos	1095 (10%)	812 (20,5%)
Digoxina	158 (1,4%)	170 (4,3%)
Antiarrítmicos	284 (2,6%)	266 (6,7%)
ARA-II	409 (3,7%)	214 (5,4%)
Anticoagulantes dicumarínicos	199 (1,8%)	201 (5,1%)
Vasodilatadores	199 (1,8%)	113 (2,9%)
Sin tratamiento farmacológico previo	4.947 (45%)	949 (24%)

UC: unidad coronaria; CI: cardiopatía isquémica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; HTA: hipertensión arterial; IM: infarto de miocardio.

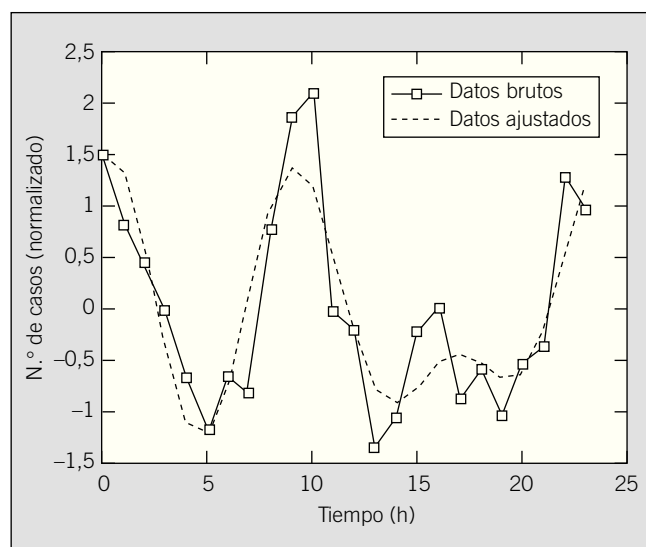


Fig. 5. Ritmo circadiano en el infarto de miocardio no Q.

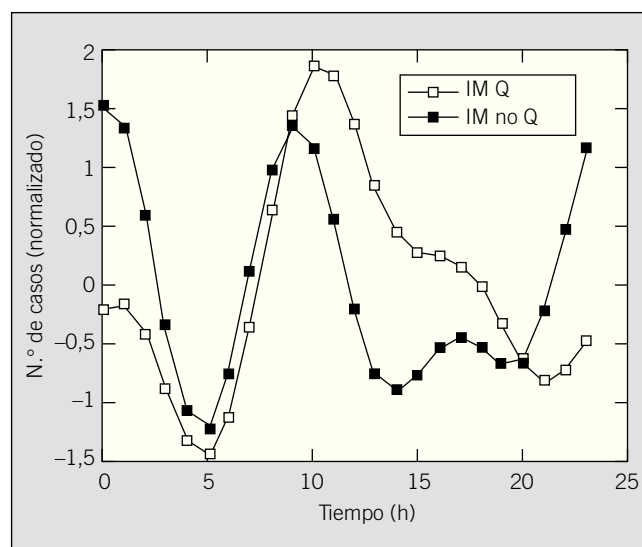


Fig. 6. Comparación del ritmo circadiano del infarto de miocardio (IM) según su extensión electrocardiográfica.

hay trabajos que afirman que el IM no Q carece de ritmo circadiano^{24,34}. Por otro, se postula que el IM no Q presenta ritmo circadiano, aunque con patrones diversos en sus curvas^{20,21,23,35,36}.

Hansen et al³⁶ encontraron ritmo circadiano en el IM no Q y postularon que las diferencias en sus resultados respecto a estudios previos, que mostraban ausencia de ritmo circadiano en el IM no Q, podían deberse al escaso porcentaje de IM no Q presente en su población (4,9%).

El porcentaje de IM no Q en nuestra muestra (21%) es más cercano al de los estudios con los que se compara el de Hansen et al (un 13% en el de Behar et al²³, un 18% en el de Hjalmarson et al²¹ y un 40% en el de Muller et al¹⁴), por lo que no podríamos adoptar en nuestro caso esa explicación para justificar el distinto ritmo circadiano de los IM no Q.

El patrón bimodal descrito en el IM no Q podría explicarse por el distinto mecanismo fisiopatológico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCA-CEST). El SCASEST se desarrolla sobre la formación de un trombo incompleto de trombina, sin un entramado organizado de fibrina. De esta manera, los mecanismos intermedios en la producción de estos acontecimientos finales podrían seguir ritmos distintos y mostrarse con 2 patrones diferenciados. Así, los mecanismos predisponentes del síndrome coronario agudo, activados a primeras horas de la mañana, podrían tener menor influencia sobre la génesis final del SCASEST. Asumiendo la premisa de que el IM Q se origina fundamentalmente a partir del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y el IM no Q a partir del SCASEST, se puede aplicar esta misma

justificación para explicar los diferentes ritmos circadianos de los IM Q y no Q.

Nuestros datos confirman los hallazgos comunicados por Cannon et al²⁰ en el estudio prospectivo del registro TIMI III (Trombolysis in Myocardial Infarction). Se demuestra que existen variaciones circadianas en la hora de inicio del IM y en todos los subgrupos analizados.

Nuestra muestra presenta diferencias significativas en el análisis ritmométrico de los subgrupos con extensión Q y no Q ($p < 0,0000$). Las curvas resultantes siguen patrones distintos; los IM Q presentan ritmo circadiano con un patrón unimodal, con pico matinal único, y los IM no Q también muestran ritmo circadiano con una curva bimodal con doble pico, uno matinal de mayor amplitud y otro nocturno de menor amplitud (fig. 6).

En cuanto a las limitaciones del estudio, es preciso comentar que, puesto que el objetivo inicial del estudio ARIAM no se centraba en disponer de una base de datos epidemiológica amplia con la recogida de factores de riesgo y variables de tratamientos farmacológicos previos, ha sido necesaria una adaptación progresiva de la propia base de datos a objetivos ulteriores del grupo de estudio. De esta manera, tras iniciarse los registros de modo manual, se ha introducido progresivamente la informatización de la propia base de datos, así como la complementación de los datos puramente «descriptivos» de cada caso con nuevos campos de información referentes a los factores de riesgo cardiovascular y a los tratamientos farmacológicos previos. Esta progresiva introducción de campos ha podido influir en la distinta cumplimentación de los campos en cada caso, desde su inicio en el año 1994 hasta la actualidad.

De esta manera, encontramos que las poblaciones de las que se recogen los datos generales descriptivos, los factores de riesgo cardiovascular y los tratamientos farmacológicos previos presentan distinto tamaño.

Hemos utilizado en cada caso las muestras que cumplimentaban el mayor número de casos para cada categoría (población general, factores de riesgo cardiovascular y tratamientos farmacológicos previos) en el análisis del ritmo de inicio de los síntomas del IM. Aunque la selección de los casos de la base de datos ARIAM no es una muestra de conveniencia, desde el punto de vista metodológico, no se puede considerar una muestra representativa de la geografía española. Sin embargo, al comparar las características epidemiológicas del estudio ARIAM y PRIAMHO, no se encuentran diferencias significativas^{25,37}.

En definitiva, a la luz de nuestros resultados podemos concluir que tanto el IM Q como el IM no Q presentan ritmo circadiano en la hora de aparición de los síntomas. Estos ritmos son a su vez distintos. Sería necesario el estudio específico de los ritmos de los mecanismos fisiopatológicos del IM para confirmar esta hipótesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1406-32.
- Aros BF, Marrugat de la Iglesia J, Bayón Fernández J, Mayordomo López JA. Datos epidemiológicos y fisiopatología del infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol 1994;47:3-8.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med 1992;326:310-8.

4. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
5. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
6. Van de WF, Ardisson D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
7. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Harcourt International ed., 2001.
8. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
9. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Variación estacional del fibrinógeno plasmático en pacientes *dippers* y no *dippers* con hipertensión arterial esencial ligera-moderada. *Med Clin (Barc)* 2003;121:6-11.
10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Fernández JR, Mojón A, et al. Efecto de la administración temporalizada de ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la presión arterial en pacientes hipertensos. *Med Clin (Bar)* 2003;120:686-92.
11. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Alonso I, Aguilar MF, et al. Variación circadiana de la presión arterial en gestantes sanas, con hipertensión gestacional y con preeclampsia. *Med Clin (Barc)* 2003;120:521-8.
12. Nicolau GY, Haus E, Popescu M, Sackett-Lundeen L, Petrescu E. Circadian, weekly, and seasonal variations in cardiac mortality, blood pressure, and catecholamine excretion. *Chronobiol Int* 1991;8:149-59.
13. Garmendia Leiza JR. Ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. Análisis de subgrupos. Laboratorio de Cronobiología. Valladolid: Universidad de Valladolid, 2003.
14. 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.
15. Muller JE, Mangel B. Circadian variation and triggers of cardiovascular disease. *Cardiology* 1994;85(Suppl 2):3-10.
16. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:395-400.
17. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Forman S, Solomon RE, Knatterud GL, et al. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1049-55.
18. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamericy I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 1989;80:853-8.
19. Willich SN, Jiménez AH, Tofler GH, DeSilva RA, Muller JE. Pathophysiology and triggers of acute myocardial infarction: clinical implications. *Clin Invest* 1992;70(Suppl 1):S73-8.
20. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Schachtman M, Thompson B, Theroux P, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the TIMI III Registry and TIMI IIIB). *Am J Cardiol* 1997;79:253-8.
21. Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittich H, Henning H, Engler R, et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:267-75.
22. 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.
23. Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, et al. Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1993;94:395-400.
24. 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.
25. Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez-García JJ, Ferriz Martín JA, García Paredes T, García Alcántara A, et al. Concept, development and objectives of project ARIAM. *Med Intensiva* 1999;23:280-7.
26. Alonso I. Modelado no lineal, detección y estimación de periodicidades de señales longitudinales e híbridas no equidistantes. Vigo: Universidad de Vigo. ETSI. Telecomunicaciones, 2000.
27. Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia* 1979;6:305-23.
28. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, Lee JK, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia* 1982;9:397-439.
29. Fernández JR, Hermida RC. Inferential statistical method for analysis of nonsinusoidal hybrid time series with unequidistant observations. *Chronobiol Int* 1998;15:191-204.
30. Alberola-López C, Martín-Fernández M. A simple test of equality of time series. *Signal Processing* 2003;83:1343-8.
31. Hermida RC, Fernández JR, Ayala DE, Mojón A, Alonso I, Smolensky M. Circadian rhythm of double (rate-pressure) product in healthy normotensive young subjects. *Chronobiol Int* 2001;18:475-89.
32. Yetman RJ, Andrew-Casal M, Hermida RC, Domínguez BW, Portman RJ, Northrup H, et al. Circadian pattern of blood pressure, heart rate, and double product in liver glycogen storage disease. *Chronobiol Int* 2002;19:765-83.
33. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation* 1989;80:31-9.
34. Trappolini M, Matteoli S, Borgia MC, Rinaldi R, Chillotti FM, Trappolini F, et al. Circadian variations in the onset of acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol* 2001;49:289-96.
35. Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross J Jr. Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:7G-11G.
36. Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups from analysis of 10,791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol* 1992;69:1003-8.
37. Aros F, Cunat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:1165-73.

Grupo de estudio ARIAM

Secretaría General del proyecto ARIAM

J.M. Álvarez, J. Benítez, A. García, J.J. Rodríguez y E. Torrado (in memoriam) (Málaga).

Colaboradores

Hospital Torrecárdenas. Almería: J.F. Martínez, F. Barredo, S. Martínez.

Empresa Pública Hospital de Poniente. El Ejido. Almería: M. Ruiz, J.A. Ramos, A. Cárdenas, J. Fierro.

Hospital de la Inmaculada. Huelcal-Overa. Almería: F.J. Rodríguez, F.J. Delgado, J. Córdoba, A. Ruiz.

Hospital Punta Europa. Algeciras. Cádiz: P. Cobos, J. Rodríguez.

Hospital Puerta del Mar. Cádiz: A. Sánchez, R. Díaz, I. Valentín.

Hospital Naval San Carlos. San Fernando. Cádiz: J.L. García, F. Herrera.

Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera. Cádiz: J. Arias, A. Rodríguez.

Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real. Cádiz: J.C. Rodríguez, J. Gil.

Hospital de la Cruz Roja. Ceuta: M.L. Centeno.

Hospital Infanta Margarita. Caba, Córdoba: C. de la Fuente, R. Toro, P. Lara, F. Soriano, M. Delange.

Hospital de la Cruz Roja. Córdoba. A. Guerrero.

Hospital Reina Sofía. Córdoba: F. Dios, N. Martín.

Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba: E. Lopera, Y.M. Hernández, F. Contreras, J.M. Molina.

Hospital Comarcal de Baza. Baza. Granada: J.L. Bellot, I. Rodríguez, P. Ramos.

Hospital Clínico. Granada: F. Barranco, S. Shiaffino, J.M. Torres, F. González.

Hospital Virgen de las Nieves. Granada: E. Aguayo, A. Reina, M. Colmenero, M.M. Jiménez.

Hospital Santa Ana. Motril. Granada: J.M. Mercado, I. Macías.

Hospital Infanta Elena. Huelva: J.L. Martínez, E. Márquez, G. Domínguez.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva: M. Castillo, M. Herrera, A. Tristanchó.

Hospital Alto Guadalquivir. Andújar. Jaén: M.A. Fernández, E. del Campo, A. Bayona.

Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén. Jaén: L. Rucabado, J.L. Muñoz, J.A. Rodríguez.

Hospital Princesa de España. Jaén: A. Carrillo.

Hospital de San Agustín. Linares. Jaén: A. de Molina, J.A. Camacho, A. Montijano, B. Jurado, J.M. Jiménez.

Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda. Jaén: A. Bartolomé, M.M. Sánchez, C. Colmenero.

Hospital Comarcal. Antequera. Málaga: A. Varela, G. Quesada, M. Zaheri, A. Vázquez, A. Vallejo.

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga: J.M. Álvarez, J.C. Escudero, J.A. Ferriz, T. García, J.J. Rodríguez, F. Sánchez, A. Vera.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga: M.V. de la Torre, A. Soler, J. Merino, C. Reina, L. Ruiz, A. Hernández, A. García, M.M. Luque, D. Briones.

Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga: J.A. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto, Y. Fernández, B. Zayas.

Hospital de la Serranía. Ronda. Málaga: J.M. Mateo, J.M. García, A. Pouillet, B. Guerra.

Hospital de la Axarquía. Vélez-Málaga. Málaga: A. García, F. Castillo.

Hospital Comarcal. Melilla: F. Ríos, F. León.

Hospital Nuestra Señora de la Medec. Osuna. Sevilla: B. Maza, R. Enamorado.