

El perfil cronobiológico de tensión arterial y de frecuencia cardiaca en un grupo familiar, determinado mediante monitorización automática

Carmela Rodríguez,* Miguel Ángel Revilla,** Miguel Revilla,** Emilio Revilla,** Gernaine Cornelissen,*** Hugo Aréchiga,**** Franz Halberg****

Resumen

Durante una semana se determinaron la tensión arterial (sistólica, mediana y diastólica) y la frecuencia cardíaca de los miembros de una familia, mediante monitorización automática ininterrumpida. Se elaboró el perfil cronobiológico de cada uno de los miembros de la familia en series de tiempo de diversas periodicidades, identificándose un amplio componente circadiano y otro circaseptano de menor amplitud. Se encontraron claras diferencias de fase entre los ritmos de las cuatro variables cardiovasculares estudiadas, y el perfil cronobiológico de los hijos, mostró mayor semejanza con el del padre que con el de la madre.

Summary

Over a week, blood pressure (systolic, mean and diastolic) and heart rate were determined in a family, by means of automatic, uninterrupted monitoring. The chronobiological profile for each family member was prepared in time series of various periodicities. An ample circadian component and a lesser circaseptan component were apparent. Clear phase differences were identified among the four cardiovascular variables studied. The chronobiological profile of the children was closer to that of the father than to that of the mother.

Palabras Clave: Cronobiología, ritmos circadianos, tensión arterial, hipertensión arterial, frecuencia cardíaca

Key words: Chronobiology, blood pressure, hypertension, heart rate

* Centro de Salud de Cigales, Universidad de Valladolid, España.

** Departamento de Matemáticas, Universidad de Valladolid, España.

*** Chronobiology Laboratories, University of Minnesota, MN USA.

**** Division de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.
Correspondencia a: Dr. Hugo Aréchiga, Director de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad Universitaria.

Introducción

La existencia de variaciones rítmicas endógenas en las diversas funciones del organismo, ha sido caracterizada como una propiedad fundamental de los seres vivos.¹

Se han identificado estructuras y mecanismos celulares y moleculares generadores de ritmos endógenos.^{2,3} En una reciente revisión,⁴ describimos la importancia de la ritmicidad circádica en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de algunos padecimientos, y en particular, destacamos el valor que puede tener el conocimiento de las características de los ritmos de algunas variables fisiológicas, para alertar sobre la vulnerabilidad a padecimientos. Una de las áreas de mayor utilización reciente de los criterios cronobiológicos, es el manejo de los padecimientos cardiovasculares, que por otra parte, se encuentran entre las causas más importantes de muerte en el mundo y la más importante en México, según censos recientes⁵ Las aplicaciones de la cronobiología en este campo de la medicina son ya muy variadas y aumentan de continuo.⁶⁻¹⁰

Un aspecto en especial interesante es el de la hipertensión arterial. Por ejemplo, se ha destacado que la excesiva amplitud del ciclo circádico de tensión arterial, se asocia a mayor riesgo de isquemia aguda y nefropatía, incluso en ausencia de elevación del valor medio de tensión arterial.^{4,8,11,12} Ello implica la conveniencia de establecer mejor las características cronobiológicas de la enfermedad. Desde luego, se trata de un padecimiento multifactorial, asociado a múltiples **monogenes** medibles y poligenes combinados, y además de componentes propios del individuo, como son el estilo de vida y algunas costumbres, acusa importantemente su etiología, influencias familiares y laborales.¹³⁻²¹ Se ha destacado su correlación con el metabolismo de los lípidos y los índices de masa corporal.¹⁸ El determinante **genético** ha sido apoyado con estudios en gemelos.^{15-18,22} Se ha sugerido también que los errores en el metabolismo de los glucocorticoides y en el sistema de renina-angiotensina pueden estar relacionados con la predisposición genética a la hipertensión arterial.²³ También se han dado a conocer influencias genéticas sobre la tensión arterial, detectadas en la infancia y en la adolescencia. Se ha descrito tam-

bién un componente **genético** en la variabilidad de la tensión arterial y se ha propuesto la existencia de predisposición familiar a enfermedades cardiovasculares.²⁴⁻²⁷

Sin embargo, la información sobre los aspectos cronobiológicos en grupos familiares es escasa. Se ha investigado el ajuste del ritmo circadiano de tensión arterial y frecuencia cardíaca en cuatro miembros de una familia después de un viaje transequatorial en avión,²⁸ y se ha descrito el efecto de un viaje transmeridiano sobre el ritmo circaseptano (ver 4) en las mismas funciones fisiológicas. En el presente estudio, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca fueron monitorizadas en cuatro miembros de un grupo familiar (los padres y dos hijos), en apariencia sanos. Se describen los componentes rítmicos que emergen del análisis cronobiológico y se explora la relación entre las amplitudes circádica y circaseptana en esta población y la determinada antes, con otro tipo de estudios.

Población de estudio y método

Durante una semana, el padre, la madre y sus dos hijos midieron de forma automática su tensión arterial (TA) y su frecuencia cardíaca, (FC) con intervalos de 30 minutos, con un monitor portátil (ABPM-630 de Colin Medical Instruments, Komaki, Japón). Este aparato proporciona medidas oscilométricas y auscultatorias. Es ligero (16.5 x 3.6 x 8.9 cms; 830 grs) y casi silencioso, por consiguiente no interrumpe el sueño tanto como otros aparatos a motor. El manguito se insufla por medio de una bomba de CC. El instrumento tiene incorporadas cuatro señales para que al pulsarlas identifique los momentos significativos tales como: levantarse, comer, administrar medicamentos, etc. Los datos se almacenaron en una memoria estática sólida. La precisión del aparato ha sido previamente validada.³⁰ Durante el estudio, el instrumento fue calibrado en cada ocasión. Después de la monitorización, la memoria se conecta a un Analizador Colin M-200 para trasladar los datos a una computadora.

La madre y el padre tenían 45 y 44 años de edad respectivamente; sus dos hijos tenían 16 y 14 años. A lo largo de la semana que duró la prueba, los cuatro sujetos mantuvieron su rutina diaria de tra-

bajo y de descanso. No tomaban ningún medicamento ni acusaron ninguna sintomatología clínica durante el lapso de estudio, ni tenían antecedentes patológicos dignos de consideración, y hacían ejercicio de vez en cuando. Todas las series de datos se analizaron por métodos ritmométricos.³¹⁻³⁵ Se elaboró un esfigmocrono para cada miembro de la familia en el lapso de estudio. En cada esfigmocrono se consignaron, para las distintas variables fisiológicas medidas los valores de mesor, acrofase, cambio predecible, duración y amplitud de las desviaciones de los valores obtenidos, (ver 36) Las series de datos se ajustaron por mínimos cuadrados, con un modelo compuesto de dos curvas coseno de 12 y 24 horas de periodo. El mesor, la doble amplitud circádica y la acrofase se comparan, con límites de predicción de 95% (que como sabemos es la probabilidad de que futuras medidas de los mismos individuos estén comprendidas entre estos límites), con individuos apareados por las variables de etnia, sexo y edad.

Además, cada perfil se compara con el límite de predicción superior esperado del 95% del tiempo estipulado, derivado de las bases de datos obtenidas de parejas de individuos sanos. En este sentido, el porcentaje de tiempo de elevación y el alcance del exceso de la elevación (índice hiperbárico para TA e índice taquicárdico para FC) se calculan por una integración numérica del área comprendida entre el perfil que rebasa el límite y el límite mismo. El esfigmocrono también proporciona la medida del conjunto de los excesos temporales.

Para determinar los picos del espectro que pueden o no haberse anticipado y evaluar las características de los componentes periódicos anticipados, se elaboró un espectro de mínimos cuadrados (en la gama de frecuencias desde 1 ciclo por semana hasta un ciclo de alrededor 2.5 horas) para cada serie de datos.

También para cada serie de datos se muestra un modelo de componentes múltiples que consiste en el coseno de las curvas con periodos de prueba de 168, 24 y 12 horas. La media-semana (ciclo circasemiseptano) es un componente que no aparece como estadísticamente significativo en el modelo, y por tanto no lo hemos incluido. El modelo adecuado se representa con los datos originales por medio del trazado de mínimos cuadrados.

Para visualizar las ondas circádicas y circasemiseptanas de la TA y FC, hemos confeccionado plexogramas, agrupando los datos en torno a las 24 horas o a los 7 días respectivamente. Los plexogramas circádicos se confeccionan usando clases horarias de 24 horas, con intervalos entre 00:00 y 01:00, 01:00 y 02:00, ..., 23:00 y 00:00; para los plexogramas circasemiseptanos, se usaron clases de 7 días con intervalos correspondientes cada día de la semana. En cada caso, la igualdad de las medias de clase fue comprobada mediante un análisis unilateral de la varianza.

Afin de poder seguir la dirección temporal de las características circádicas se han confeccionado también unas secciones cronobiológicas seriadas.^{36,37} En estas se adaptó una curva cosinor de 24 horas a los datos en intervalos de 48 horas, lo cual es desplazado progresivamente 6 horas a través de las series temporales. Junto con el cronograma proporcionado al inicio, se muestran, para el análisis de cada intervalo, estimaciones del mesor y de la amplitud circádica; el mesor aparece como la curva inferior y la amplitud como la diferencia entre las curvas superior e inferior.

En la tercera fila, aparece el trazo de la acrofase circádica como función del tiempo. Las acrofases se expresan en grados (negativos) con 3600 igual a 24 horas, y el tiempo de referencia 0° representa las 00:00 del domingo anterior al comienzo de la toma de datos. Los valores de p para amplitud cero (sin ritmo en la prueba), aparecen en la cuarta fila. La última fila muestra el n° de datos por intervalo.

Todos los registros son analizados por medio de ritmometría lineal-no lineal³⁷⁻³⁹ para determinar el alcance de la sincronización del componente circádico con el período ambiental de 24 horas. Este análisis es llevado a cabo considerando por separado la curva cosinor de 24 horas sola, o un modelo de dos componentes, consistente en dos curvas cosinor con periodos de 24 y 12 horas.

El conjunto de los resultados, circádicos y circasemiseptanos, se presenta en un "trazado cosinor", en una gráfica polar en donde el parámetro amplitud-acrofase, mostrado como una elipse alrededor de la punta del vector, no comprende el polo (centro de la gráfica), y se detecta un componente rítmico estadísticamente significativo.

Las características individuales circádicas y circaseptanas se analizan posteriormente a través del cosinor de la media poblacional⁴⁰ para probar la agrupación de los estimados individuales entre los diferentes miembros de la familia.

Resultados

Todos los esfigmogramas indican que las características del ritmo circádico están dentro de los límites de referenciación de pares agrupados para cada miembro de la familia. Como ejemplo, en las primeras figuras se ilustran los datos correspondientes a uno de los miembros de la familia, el hijo mayor. Luego, se presentan datos individuales para cada miembro de la familia, y finalmente, el resultado de integrar la información del grupo. Así, la figura 1 muestra los datos de la tensión arterial media del hijo mayor,

explicados a intervalos de una hora, observándose una variación rítmica a lo largo de una semana, con un componente circádico bien definido. La figura 2 ilustra, para la tensión arterial sistólica, del mismo sujeto, durante la semana de estudio, tanto los datos de observación (panel superior), como el análisis de la amplitud del ritmo, del mesor y la acrofase, con sus respectivos límites y el valor p, de confiabilidad estadística, que fue constante durante todo el lapso de estudio. En el panel inferior se presenta el número de datos en cada intervalo considerado. Se advirtió un pequeño exceso en la TA sistólica de 3 mm. de Hg por hora durante 24 horas, que no tiene importancia. La monitorización se llevó a cabo en condiciones de vida cotidiana y es previsible que puedan ocurrir pequeñas elevaciones, por ejemplo asociadas al ejercicio. Como regla general, en los adultos clínicamente sanos, se pueden encontrar elevaciones de 5 mm de Hg por hora durante 24 horas.

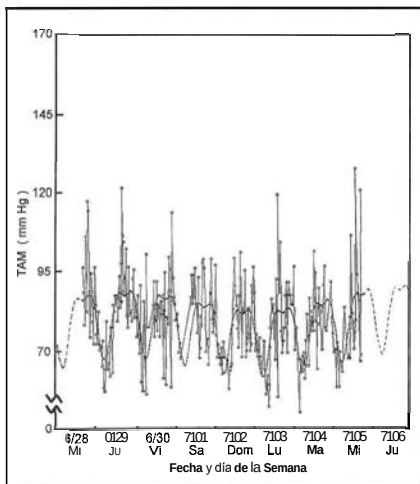


Figura 1. Cronograma de tensión arterial media, del hijo mayor de la familia estudiada, monitorizada continuamente a lo largo de una semana. En la gráfica se distribuye a intervalos de una hora. Las líneas que unen los valores corresponden al ajuste por mínimos cuadrados. Ordenadas, tensión arterial media, en mm Hg. Abscisas, tiempo, en días de la semana.

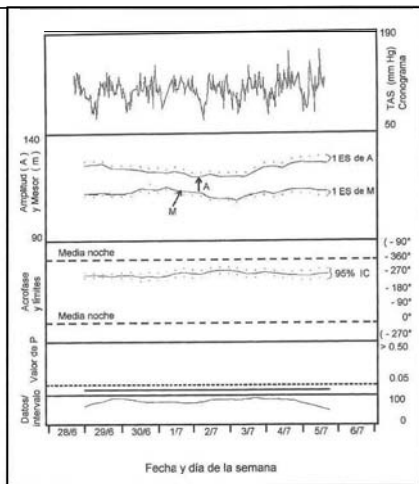


Figura 2. Análisis de valores obtenidos para la tensión arterial sistólica del hijo mayor de la familia estudiada. De arriba hacia abajo, cronograma de tensión arterial en mm Hg. Amplitud (A) y mesor (M) con las áreas de variabilidad correspondientes a un error estándar. Acrofase y sus límites en grados (360°=24 hrs). Valor de p, y datos por intervalos, entre 0 y 100.

Invariablemente, el ritmo circádico fue el componente más destacado en el espectro. El segundo más prominente fue el de 12 horas, excepto para el hijo mayor. La madre presentó también un componente de 6 horas en la frecuencia cardíaca, más destacado que el de 12 horas. La razón entre las amplitudes circasemiseptana/cardiaca es menor que la unidad para todos los miembros de esta familia, (Cuadro I), lo cual indica que el componente más conspicuo es el circádico.

Los componentes circasemiseptano solamente fueron demostrables para el hijo mayor: el componente circasemiseptano de la TA sistólica fue casi significativo ($p=0.057$); el componente circasemiseptano de la TA media fue estadísticamente significativo, ($p=0.002$) y resultó ser el segundo componente más relevante en el espectro; el componente circasemiseptano de la TA diastólica fue también estadísticamente significativo ($p=0.005$). Para la FC, su componente circasemiseptano bordeaba la significancia ($p=0.058$) y el componente circasemiseptano es estadísticamente significativo ($p=0.040$). También para la madre, se encontró un componente circasemiseptano de FC estadísticamente significativo ($p=0.021$).

ligeramente más significativos que los de los componentes simples proporcionados por el espectro de mínimos cuadrados, presentados antes, ya que la varianza residual se reduce cuando consideramos componentes múltiples conjuntamente. La Figura 3 ilustra los datos acumulados para un ciclo de 24 horas, en la tensión arterial sistólica del hijo mayor. Es un ejemplo ilustrativo de una sección cronobiológica seriada. El patrón circádico es fácilmente visible y la acrofase circádica es relativamente estable. La caída de la TA durante la noche es evidente. Cabe destacar también en la misma figura, que la TA varía ampliamente durante las horas de vigilia. Esta variabilidad debe tomarse en cuenta al interpretar datos de medidas aisladas de TA, tomadas con fines diagnósticos. Por ejemplo, al poco tiempo de levantarse por la mañana, la TA sistólica está por debajo de 115 mm de Hg mientras que en las primeras horas de la tarde, alcanza los 125 mm de Hg. En la figura 4A se ve con claridad una modulación circádica de la tensión arterial media, del mismo sujeto. Como puede verse en el plexo-grama, hay un claro ciclo circasemiseptano, con diferencias en las medias diarias, como se ve en la media arterial de la TA del hijo mayor. En conjunto,

Cuadro I, Invariabilidad de las razones de amplitud del componente circádico del cronoma (denominador) comparado con componentes multiseptanos (numerador) y calculado mediante ajuste de curvas cosinor de 3.5 y 7 días; al ser menores de 0.5, indican, para cada variable cardiovascular, que el componente circádico es mucho más prominente que los multiseptanos:

		Razón entre las amplitudes circasemiseptana/circádica					Razón entre las amplitudes circaseptana/circádica				
ID,	sexo	edad	TAS	TAM	TAD	FC	TAS	TAM	TAD	FC	
1	F,	54a	0.186	0.109	0.245	0.261	0.346	0.105	0.169	0.477	
2	M,	44a	0.030	0.103	0.112	0.114	0.060	0.184	0.105	0.265	
3	M,	16a	0.245	0.026	0.071	0.287	0.204	0.393	0.318	0.276	
4	M,	14a	0.095	0.219	0.160	0.077	0.205	0.163	0.206	0.182	

*Resultados de los cuatro miembros de una familia (A a D).

TAS= Tensión arterial sistólica;

TAM= Tensión arterial media;

TAD= Tensión arterial diastólica;

FC= Frecuencia cardíaca.

Los resultados de los componentes múltiples para los cuatro sujetos están resumidos en el cuadro II para periodos de 12, 24 y 168 horas. Se presentan los datos de mesor y el error estándar correspondiente, así como los valores de las acrofases. Los valores de p , en este caso, son

se encuentran tensiones más altas de miércoles a sábado que de domingo a martes. También aparece un patrón circasemiseptano en el plexograma circasemiseptano de la FC del hijo mayor, (Figura 4B), aunque, como puede verse claramente, hay una disociación de fase con respecto al ritmo de la TA.

Cuadro II. Componente múltiple con ajuste de los registros de 7 días de la tensión arterial (TA) y de la frecuencia cardíaca (FC) de los 4 miembros de la familia. *

Variable (unidades)	ID	Período (horas)	MESOR±ES	P	Doble Amplitud±E.S	Acrofase±E.S
TA sistólica (mm Hg)	1	168	110.9±0.6	0.181	2.99±1.62	-181° ± 430
		24		<0.001	8.63±1.63	-237° ± 10
		12		<0.001	6.84±1.60	-323° ± 13
		total		<0.001		
	2	168	114.6±0.6	0.647	1.69 ± 1.83	-118° ± 61
		24		<0.001	21.96±1.85	-245° ± 5
		12		<0.001	14.62±1.82	-325° ± 7
		total		<0.001		
	3	168	111.4 ± 0.7	0.095	4.12 ± 2.03	-230° ± 26
		24		<0.001	25.67 ± 2.06	-260° ± 4
		12		<0.001	10.06 ± 1.97	-354° ± 11
		total		<0.001		
	4	168	106.2 ± 0.7	0.080	4.25 ± 1.89	-5° ± 25
		24		<0.001	22.19 ± 1.85	-272° ± 5
		12		<0.001	11.29 ± 1.90	-336° ± 10
		total		<0.001		
TA media (mm Hg)	1	168	83.8 ± 0.5	0.489	1.70 ± 1.42	-176° ± 47
		24		<0.001	14.06 ± 1.43	-242° ± 6
		12		<0.001	8.66 ± 1.41	-316° ± 9
		total		<0.001		
	2	168	87.1 ± 0.6	0.025	4.28 ± 1.57	-171° ± 21
		24		<0.001	22.59 ± 1.60	-248° ± 4
		12		<0.001	14.47 ± 1.57	-324° ± 6
		total		<0.001		
	3	168	77.7 ± 0.6	0.001	6.60 ± 1.79	-243° ± 15
		24		<0.001	19.45 ± 1.83	-263° ± 5
		12		<0.001	7.84 ± 1.77	-344° ± 13
		total		<0.001		
	4	168	66.1 ± 0.6	0.002	6.33 ± 1.82	-76° ± 16
		24		<0.001	25.36 ± 1.79	-261° ± 4
		12		0.222	3.16 ± 1.79	-25° ± 33
		total		<0.001		

*Madre: 1 (45a); padre: 2 (44a); hijo mayor 3 (16a); hijo menor: 4 (14a)

P=valor de P desde la hipótesis nula de amplitud cero (no ritmo).

La acrolase está expresada en grados (negativos) con una longitud de periodo 360

0 - 00 00 de comienzo anterior al comienzo de la obtención de datos

ES=error estándar.

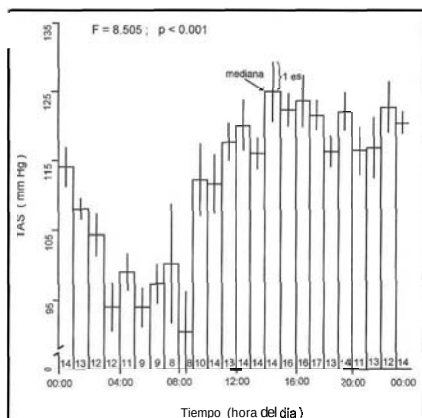


Figura 3 Variación circadiana de los valores de tensión arterial sistólica durante los 24 horas en el niño mayor de la familia estudiada. Ordenadas: tensión arterial sistólica, en mmHg. Abscisas: horas del día. Cada barra representa la mediana de los valores obtenidos con su error estándar. El número de observaciones computadas para cada hora se indica en la barra correspondiente.

El componente circadiano de la TA y de la FC de cada miembro de la familia se ve, mediante análisis ritmométrico lineal-no lineal, que está sincronizado alrededor de las 24 horas. Todos los períodos estimados difieren de las 24 horas menos de 1 hora, y todos incluyen las 24 horas con un intervalo de confianza del 95%, (Cuadro III). Se han obtenido resultados similares considerando un modelo de dos componentes, consistente en curvas cosinor con períodos de 24 y 12 horas. Con este modelo, el período estimado tiende a ser de 24 horas y los intervalos de confianza al 95% tienden a ser muy estrechos, como era de esperarse a partir del hecho de que la adición de un segundo período armónico en el modelo, proporciona una aproximación más precisa de los ciclos circadianos. En cuatro de los 16 análisis, sin embargo, no puede determinarse con este modelo un intervalo de confianza no lineal para el período circadiano estimado.

La gráfica polar (cosinor) del ritmo circadiano de la TA sistólica, media y diastólica y de la FC del hijo mayor, aparece en la figura 5A. En esta gráfica, los pares amplitud-acrofase están representados por líneas dirigidas (vectores). La longitud de cada línea

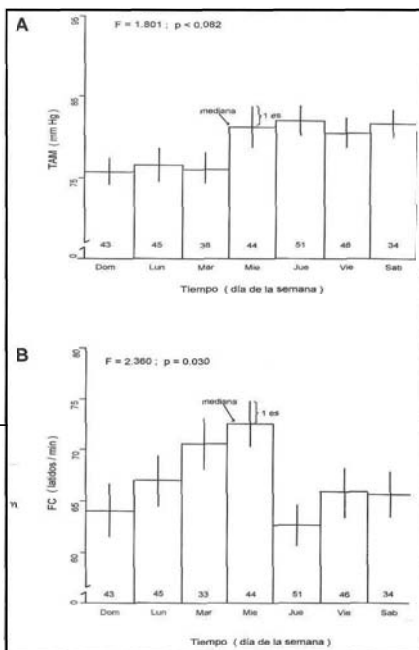


Figura 4.A. Variación semanal de la tensión arterial media (A) y de la frecuencia cardíaca (B) en el hijo mayor de la familia estudiada. Ordenadas: A) tensión arterial media, en mmHg. B. Frecuencia cardíaca (latidos/min). Cada barra muestra el valor medio de un día de la semana, y el error estándar. El número de observaciones para cada día está indicado en la barra correspondiente.

representa la amplitud, mientras que la dirección a lo largo del borde de la escala circular indica la duración del conjunto de valores periódicos más altos de cada día para cada variable. La elipse en torno a la punta de cada vector es la región de confianza al 95% para la estimación conjunta de la amplitud y la acrofase. Cuando esta elipse no comprende el cero (el centro de la gráfica, el polo), puede afirmarse que existe un ritmo estadísticamente significativo, rechazando la hipótesis de la amplitud cero. Podemos ver que todas las variables se orientan en promedio hacia la tarde, entre 17:00 y 18:00 horas. La figura 5B es una representación del cosinor del componente circadiano de

las cuatro variables en el hijo mayor. A diferencia del ritmo circádico, el ritmo circaseptano puede demostrarse con significación estadística sólo para la TA diastólica y media; la TA sistólica y la FC solamente bordean la significación estadística. Es interesante la diferencia entre las acrofases circaseptanas de la TA y de la FC. La de la FC aparece aproximadamente 2 días antes que la de la TA. Es claro el contraste de la gran coherencia en el patrón circádico, con la escasa en el circaseptano, como ya se anticipaba de los datos mostrados en el cuadro 1.

En la figura 6A se muestra la semejanza del ritmo circádico de la TA sistólica entre los diferentes miembros de la familia. Los dos hijos tienen el ritmo circádico de la TA sistólica similar al del padre, el ritmo circádico de la TA arterial sistólica de la madre tiene menor amplitud. Se observan resultados parecidos para la TA diastólica y media (que no están en la figura). En el caso de la FC, no sólo la madre tiene una amplitud circádica más pequeña, sino que su acrofase también tiene lugar antes, (Figura 6B).

La semejanza en las características del ritmo circádico entre los cuatro miembros de la familia se advierte en la media poblacional del cosinor. Se demuestra un ritmo circádico para la TA diastólica ($p=0.029$), TA media ($p=0.029$) y FC ($p=0.042$), y es casi significativo estadísticamente para la TA sistólica ($p=0.085$), (Figura 7).

Además, hay un componente circaseptano validable para la FC a través de un cosinor de media poblacional ($p=0.03$), cuya acrofase ocurre en martes, (Figura 8).

Discusión y conclusiones

Los estudios en grupos familiares son necesarios para ulteriores investigaciones sobre la herencia, ya documentadas mediante trabajos sobre el componente circádico del cronoma en gemelos. Incluso son más importantes los estudios sobre la herencia de los patrones rítmicos circaseptanos circanuales de la TA y de la FC, para los cuales el componente hereditario solamente ha sido sugerido en estudios en condiciones ambientales constantes, es decir, con fase continuamente cambiante. El diseño que seguimos en el presente estudio

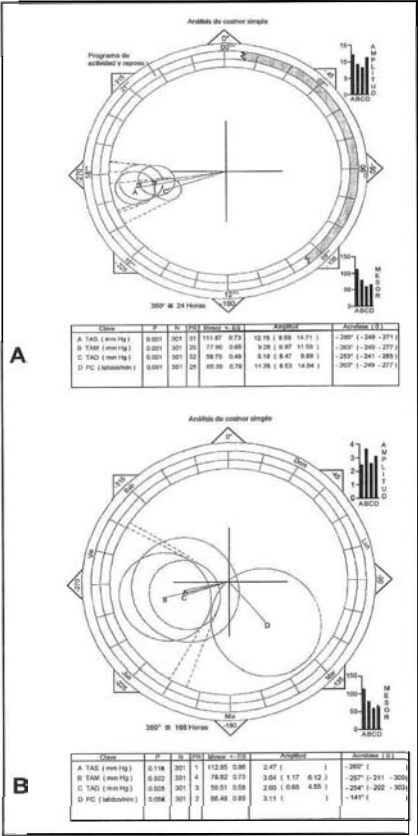


Figura 5 Gráficas polares (cosinor) combinadas de tensión arterial sistólica (A), tensión arterial media (B), tensión arterial diastólica (C) y frecuencia cardíaca (D) del hijo mayor de la familia estudiada. Análisis mediante cosinor simple, para A, ritmicidad circadiana y B, ritmicidad circaseptana. Así, en A, para el círculo grande, 3600=24 hrs, las zonas claras corresponden al tiempo de actividad durante el ciclo circádico, y las sombreadas al lapso de reposo, con los tiempos circádicos correspondientes. Las elipses internas representan los valores de las acrofases para cada función estudiada. En el recuadro superior se indica la amplitud de los ritmos para las cuatro funciones estudiadas, y en el inferior, el valor de los mesores, con el error estándar correspondiente. En todos los casos, la significación estadística, p fue del orden de 0.001, siendo p la probabilidad de que la amplitud sea igual a cero. Para B, el círculo grande representa una semana, 3600=168 hrs. Los días de la semana se indican en el interior, y el resto de los símbolos son como en A.

Cuadro III. En la vida ordinaria, el periodo circádico (τ) de la tensión arterial (TA) sistólica (S_s), media (M) y diastólica (D) y la frecuencia cardiaca (FC) de los cuatro miembros de la familia está **sincronizado***

ID	τ	TAS	τ	TAM	τ	TAD	τ	FC
1	24.15	[22.79-25.50]	23.94	[23.27-24.60]	23.91	[23.19-24.69]	24.26	[23.12-25.45]
2	23.60	[23.11-24.11]	23.57	[23.14-24.01]	23.63	[23.11-24.17]	23.85	[23.13-24.59]
3	23.84	[23.39-24.29]	23.83	[23.33-24.35]	23.79	[23.33-24.25]	23.63	[23.10-24.16]
4	24.03	[23.40-24.68]	24.07	[23.43-24.74]	23.95	[23.43-24.49]	23.94	[23.48-24.40]

*Como muestra la proximidad del estimativo de τ a precisamente 24 horas, y la región del intervalo de confianza al 95% de esta τ con una prueba de 24 horas

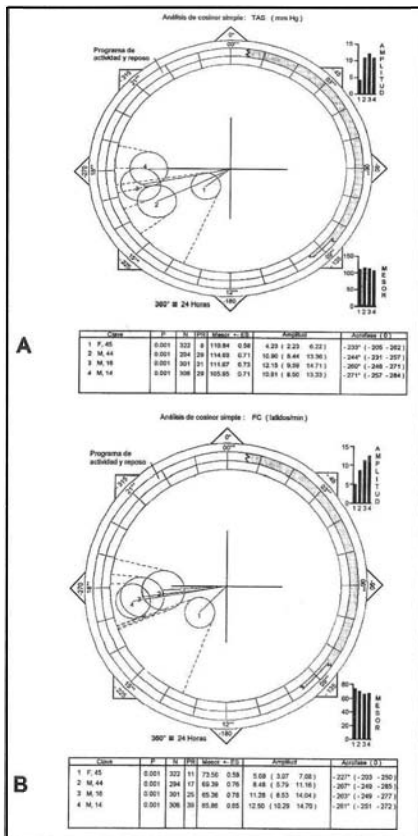


Figura 6. Gráficas polares (cosinor) A. de la tensión arterial media del hijo mayor de la familia estudiada. B. de la frecuencia cardiaca del mismo sujeto. Indicaciones como en la figura 5.

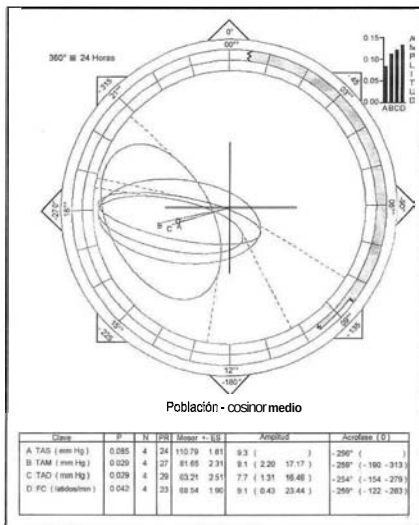


Figura 7. Gráfica polar (cosinor medio) integral de la tensión arterial sistólica, media y diastólica, as como la frecuencia cardiaca de la familia estudiada. Para el círculo externo, 360°=24 hrs. Los segmentos correspondientes a la actividad y el reposo están marcados como en la figura 6A. La elipse interior muestra la acrofase y el límite de 95% de confiabilidad.

riesgo para el individuo, de sufrir accidentes vasculares isquémicos y nefropatías⁴¹ incluso en ausencia de una elevación de la TA media. El perfil familiar de TA y FC que descubrimos en este trabajo es una contribución inicial, que habrá de ser comparada con datos obtenidos en condiciones similares, antes de poder plantear consideraciones de tipo genético.

Ahora se puede llevar a cabo una amplia toma de datos horaria de TA y FC durante varios muchos días, teniendo en cuenta que se dispone de aparatos de precisión digital. Así, pueden analizarse

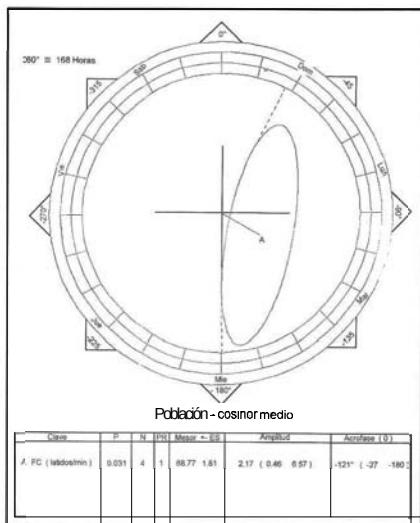


Figura 8. Gráfica polar (cosinor) circaseptiana integral de los diferentes miembros de la familia estudiada mediante análisis de cosinor simple. En el círculo mayor, 360°=168 hrs. Los círculos interiores presentan las acrofases y los mesores de 95% de confianza. En los recuadros se indican los valores de amplitud y de mesor para cada variable estudiada.

Ahora se puede llevar a cabo una amplia toma de datos horaria de TA y FC durante varios muchos días, teniendo en cuenta que se dispone de aparatos de precisión digital. Así, pueden analizarse e interpretarse amplios registros de datos desde un punto de vista cronobiológico.

Como consecuencia de otros consensos alcanzados en diversas reuniones, acaba de establecerse una resolución⁴² recomendando la monitorización de la TA durante 7 días, como principio. Para que este proyecto pueda ser ampliamente⁴³⁻⁵⁰ aplicado, se requieren más datos validables cronobiológicamente. En escuelas de varios países se han llevado a cabo ya experiencias en la automedición de variables fisiológicas tales como TA y FC. Aun cuando se trata de un procedimiento que exige más cuidado y es más costoso que el diagnóstico basado en determinaciones esporádicas de TA y FC, hay que considerar que el ahorro en la medicación y el hecho de obtener un diagnóstico más

preciso del estado de la TA de los pacientes, compensan el costo por paciente.^{51,52}

Por otra parte, la monitorización en grupos familiares tiene la ventaja de estimular en los jóvenes el hábito de hacer observaciones, además de contribuir a consolidar el núcleo familiar.

Referencias

- Halberg F. Chronobiology. *Ann. Rev. Physiol.* 31: 675-725, 1969.
- Aréchiga H. Circadian rhythms. *Current Opinion in Neurobiol.* 3: 1005-1010, 1993.
- Aréchiga H. Neuronal Mechanisms of Biological Rhythms. En: *Time, Internal Clocks, and Movement*. Pastor, M.A. y Artieda, J. Ed. Elsevier Science B.V. PP. 95-114, 1996.
- Portela A, Martín E, Aréchiga H, Cornéissen G, Sutherland AE, Illera JC, Illera M, Halberg F. Cronobiología en medicina y cirugía. *Gac. Méd. Mex.* 132:409-423, 1996.
- Sepúlveda J. (Coordinador) Atlas de la Salud. Secretaría de Salud, México, 1993.
- Kumagai Y, Cornéissen G, Lykken DT, Bouchard TJ Jr, Tuna N, Delmore P, Zaslavskaya R, Teibloom M, Eckert E, Halberg F. *In vitro and in vivo evidence for built-in features of the human heart chronome*. En: Cornéissen G, Halberg E, Bakken E, Delmore P, Halberg F (eds): *Toward phase zero preclinical and clinical trials: chronobiologic designs and illustrative applications*. University of Minnesota Medtronic Chronobiology Seminar Series, #6, second extended edition, February 1993, Part 1, PP. 47-83.
- Cassone R, Moroni C, Parlapiano, C, Bondanini F, Africano, C. Clinical features of subjects with mitral valve prolapse: A study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Cardiology* 87:374-378, 1996.
- Tcherdakoff P, Chau, WP. Circadian variations in blood pressure. *Pathologie Biologie* 44:592-602, 1996.
- Venditti CJ, John RM, Hult M, Toffler GH, Shahian DM, Martin DT. Circadian variation in defibrillation energy requirements. *Circulation* 94:1607-1612, 1996.
- Peters RW, Mcquillan S, Resnick SK, Gold M-R. Increased Monday incidence of life-threatening ventricular arrhythmias. Experience with a third-generation implantable defibrillator. *Circulation* 94:1346-49, 1996.
- Zaslavskaya RM. Chronodiagnosis and chronotherapy of cardiovascular diseases. 2a ed. Traducción del ruso. Moscú. Medicina, 1993, 397 PP.
- Havlik RJ. Predictors of hypertension: population studies. *Am. J. Hypertension* 4:586S-589S, 1991.
- Bielen EC, Fagard RH, Amery AK. Inheritance of blood pressure and haemodynamic phenotypes measured at rest and during supine dynamic exercise. *J. Hypertension* 9:655-663, 1991.
- Mo R, Lund-Johansen P, Omvik P. The Bergen Blood Pressure Study: Definition of hypertensive and normo-

- Experimental Hypertension, Part A: Theory and Practice 12: 865-876, 1990.
16. Mongeau JG. Heredity and blood pressure in humans: an overview. *Pediatric Nephrology* 1: 69-75, 1987.
17. Brandao AP, Brandao AA, **Araujo EM**, Oliveira RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension* 19(Suppl.): 11214-11217, 1992.
18. **Hunt SC**, **Hasstedt SJ**, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, **Williams RR**. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am. J. Epidemiol.* 129: 625-638, 1989.
19. Degaute JP, Van Cauter E, van de Borne P, Linkowski P. Twenty-four-hour blood pressure and heart rate profiles in humans. A twin study. *Hypertension* 23: 244-253, 1994.
20. Rabatin JS, Sothorn RB, Halberg F, Brunning RD, Goetz FC. Circadian rhythms in blood and self-measured variables over children, 9 to 14 years of age. En: *Chronobiology, Proc. XIII int. Soc. Chronobiol.*, Pavia, Italia, Septiembre 4-7, 1977, F. Halberg, L.E. Scheving, E.W. Powell, D.K. Hayes (eds.), Il Ponte, Milan, 1981, PP. 373-385.
21. **Hanson BR**, Halberg F, Tuna N, Bouchard TJ Jr, Lykken DT, Cornélissen G, Heston LL. Rhythmometry reveals heritability of circadian characteristics of heart rate of human twins reared apart. *Cardiologia* 29: 267-282, 1984.
22. **Carmelli D**, Robinette D, Fabsitz R. Concordance, discordance and prevalence of hypertension in World War II male veteran twins. *J. Hypertension* 12: 323-328, 1994.
23. **Watt GC**, **Harrap SB**, Foy CJ, Holton DW, Edwards HV, **Davidson HR**, Connor JM, **Lever AF**, Fraser R. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J. Hypertension* 10: 473-482, 1992.
24. Schieken RM. Genetic factors that predispose the child to develop hypertension. *Pediatric Clinics of North America* 40: 1-11, 1993.
25. Rotimi C, Cooper R, Cao G, Sundaram C, **McGee D**. Familial aggregation of cardiovascular disease in African-American pedigrees. *Genetic Epidemiology* 11: 397-407, 1994.
26. Pita J, Penas-Lado M. Family history as an independent risk factor for ischaemic stroke in a low incidence area (Galicia, Spain). *European Heart J.* 14: 1445-1450, 1993.
27. Otsuka K, Shinagawa M, Kubo Y. Circadian BP profiles and target organ damage. *Cardiac Practice* 5: 197-204, 1994.
28. Marques N, Marques MD, Marques R, Marques L, Marz W, Halberg F. Circannual blood pressure variation in 4 family members: delayed adjustment after a trans-equatorial flight. En: *Proc. XX Int. Conf. Chronobiol.*, Tel Aviv, Israel, Junio 21-25, 1991, p. 3.10.
29. Saito Z, Cornélissen G, Saito YK, **Saito Yi**, Saito J, Wu J, **Hillman D**, Wang Z, Hata Y, Tamura K, Halberg F, Halberg F. Gradual adjustment of circaseptan-circadian blood pressure and heart rate rhythms after a trans-9-meridian flight. *Chronobiologia* 19: 67-74, 1992.
30. **Cornélissen G**, Halberg F. Introduction to Chronobiology. *Medtronic Chronobiology Seminar* #7, Abril 1994, 52 PP.
31. White WB, Lund-Johansen P, **McCabe EJ**. Clinical evaluation of the Colin ABPM 630 at rest and during exercise: an ambulatory blood pressure monitor with gas-powered cuff inflation. *J. Hypertens.* 7: 477-483, 1989.
32. Cornélissen G. Instrumentation and data analysis methods needed in monitoring in chronobiology. En: *Chronobiotechnology and Engineering*, Scheving LE., Halberg F., Ehret CF. (eds), Martinus nijhoff Dordrecht The Netherlands, 1987, PP. 241-261.
33. Cornélissen G, Halberg F, Stebbings J, Halberg E, Carandente F, Hsi B. Chronobiometry with pocket calculators and computers systems. *La Ricerca Clin Lab.* 10: 333-385, 1980.
34. Halberg F. Chronobiology: methodological problems. *Acta med. Rom.* 18: 399-440, 1980.
35. **Revilla M**, **Ardura J**. RITMOMETRIC: A multiple platform software for biological rhythms analysis. 21st Conference, International Society for Chronobiology, En Prensa.
36. Halberg F, **Bakken E**, **Cornélissen G**, Halberg J, **Halberg E**, Wu J, Sánchez de la Peña S, **Delmore P**, Tarquini B. Chronobiological blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmochron En: *Blood Pressure Measurements*, Meyer-Sabellek W., Anlauf M., Gotzner R., Steinfeld L., (eds.), Steinkopff Verlag. Darmstadt, FRG, 1990, PP. 297-326.
37. Arbogast B, Lubanovic W, Halberg F, Cornélissen G, Bingham C. Chronobiologic serial sections of several orders. *Chronobiologia* 10: 59-68, 1983.
38. Halberg F, Carandente F, Cornélissen G, Katinas GS. Glossary of chronobiology. *Chronobiologia* 4 (Suppl. 1), 1977, 189 PP.
39. **Levine H**, Cornélissen G, Halberg F, Bingham C. Self-measurement, automatic rhythmometry, transmeridian flights and aging. En: *Chronobiology: Principles and applications of Shifts in Schedules*, Scheving LE., Halberg F. (eds.), Sijthoff and Noordhoff, Alphen aan den Rijn, The Netherlands, 1980, PP. 371-392.
40. **Rummel J**, **Lee JK**, **Halberg F**. Combined linear-nonlinear chronobiological windows by least-squares resolve neighboring components in a physiologic rhythm spectrum En: *Biorhythms and Human Reproduction*, int. Inst. for the Study of Human Reproduction Conference Proceedings, M. Ferin, F. Halberg, R.M. Richart y R. Vande (eds), John Wiley & Sons Inc., N. York, 1974, PP. 53-82.
41. Halberg F, Tong YL, Johnson EA. Circadian system-phase-an aspect of temporal morphology: procedures and illustrative examples. *Proc. International Congress of Anatomists. En: The Cellular Aspects of Biorhythms*, Symposium on Biorhythms, Springer-Verlag, 1967, pp. 20-48.
42. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, Halberg J, Halberg F, Schaffer EM, Raab FJ II, García Alonso L, **Portela A**, Menendez JC, **Delmore P**, Syutkina EV, Grigoriev AE, Abramian AS, Mitish MD, Yatsyk GV, Logvinenko L, Zaslavskaya RM. Circadian amplitude-hypertension an independent clinical entity. *Bull. Exp. Biol. Med. En Prensa*.
43. Halberg F, Cornélissen G. International **Womb-to-Tomb Chronome Initiative** Group. Resolution from a meeting of the International Society for Research on Civilization Diseases and the Environment (New SIRMCE

- Confederation), Bruselas, Bélgica, marzo 17-18, 1995: Fairy tale or reality? Medtronic Chronobiology Seminar #8, Abril 1995, 12 PP.
44. **Halberg F.** Chronobiology and the delivery of health care. In: A Systems Approach to the Application of Chronobiology in Family Practice, J. O'Leary (ed.), Health Care Research Program, Department of Family Practice and Community Health, University of Minnesota, 1970, PP. 31-96.
 45. Halberg F, Halberg J, Halberg F, Halberg F. Reading, "rhythmic", "rhythmic" and rhythms: a new "relevant" "R" in the educative process. *Perspect. Biol. Med.* 17: 128-141, 1973.
 46. Haus R, Halberg E, Haus E, Halberg F, Haus A, Halcomb, Cornélissen G. Circadian urinary characteristics of adolescents: sensitive dynamic indices complement mean values as new physiologic endpoints. *Progress in Clinical and Biological Research* 227B: 21-30, 1987.
 47. Johns KL, Halberg F, Cornélissen G, Marz W. Chronobiology at the American International School in Lisbon, Portugal. Proc 2nd mt. Conf. Medico-Social Aspects of Chronobiology. Florencia, Oct. 2, 1984. Halberg F., Reale L., Tarquini B. (eds.). Istituto Italiano di Medicina Sociale, Roma, 1986, PP. 367-384.
 48. **LaSalle D**, Sothorn RB, Halberg F. Sampling requirements for description of circadian blood pressure (BP) amplitude (A). *Chronobiologia* 10:138, 1983.
 49. Scarpelli PT, Marz W, Cornélissen G, Romano S, Livi R, Scarpelli L, Halberg E, Halberg F. Blood pressure self-measurement in schools for rhythmometric assessment of hyperbaric impact to gauge pressure "excess". En: ISAM 1985, Proc. mt. Symp. Ambulatory Monitoring, Padua, Marzo 29-30, 1985, CLEUP Editore, 1986, PP. 229-237.
 50. Scheving LE, Shankaraiah K, Halberg F, Halberg E, Pauly JE. Self-measurements taught and practiced in public high schools in Little Rock, Arkansas, reveal rhythms and bioergodicity. *Chronobiologia* 9: 346, 1982.
 51. Yarows SA, Khoury S, Sowers JR. Cost-effectiveness of 24 hour ambulatory blood pressure in evaluation and treatment of essential hypertension. *Am. J. Hypertension* 7: 464-468, 1994.
 52. Brockway B, Hillman D, Halberg F. Circadian desynchronization of telemetered rat blood pressure (BP) from heart rate (HR) models clinical precedents. *Chronobiologia* 17:165-166, 1990.