

Métodos estadísticos en estudios de cronoterapia, una introducción

Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería)

www.seh-lelha.org/stat1.htm

Febrero de 2006

CorreoE: bioestadistica@alceingenieria.net

Introducción

Muchos parámetros biológicos (hormonas, iones, la presión arterial, la frecuencia cardiaca, etc) varían según la hora del día y el periodo del año. Precisamente la presión arterial presenta un ritmo diario de gran importancia clínica, en el que tanto la presión sistólica como la diastólica alcanzan en sujetos normales los valores máximos por la mañana y mínimos durante el periodo de descanso nocturno, cuando se produce un descenso de entre un 10% y 20% de los valores medios.

A la hora de analizar estadísticamente estos parámetros biológicos que presentan patrones rítmicos, puede ser determinante en los resultados aplicar una metodología adecuada, que tenga en cuenta la presencia de patrones periódicos en la evolución de sus valores.

Precisamente en el estudio de la presión arterial desde hace ya tiempo se ha puesto de manifiesto la importancia de considerar el ritmo de variación diario, al objeto de detectar, no ya sólo valores elevados a partir de una serie de lecturas realizadas en un momento concreto, sino de analizar el patrón diario completo, lo que ha permitido por ejemplo descubrir que un 30% aproximadamente de la población adulta presenta un perfil en el cual no se produce esa reducción de los valores de la presión arterial en el periodo de descanso, lo cual parece ser que se asocia con una mayor prevalencia de lesión de órganos diana y un mayor riesgo de aumento de complicaciones cardiovasculares.

Incluso antes del comienzo de lo que conocemos como medicina científica, ya se puso de manifiesto la conveniencia de administrar un determinado fármaco en momentos concretos del día, por la mañana o por la noche, o en relación con las comidas. Hoy sabemos que generalmente los aspectos no cronobiológicos que intervienen en las decisiones terapéuticas suelen ser más importantes que éstos, pero su conocimiento puede coadyuvar sensiblemente a la eficacia de una terapia. Así el manejo de la HTA incluye situaciones resistentes al tratamiento o refractarias, por lo que una estrategia adecuada incluye cambios secuenciales en los fármacos, o la combinación de nuevos antihipertensivos, y más recientemente se está verificando la importancia de considerar los momentos de administración de los fármacos, en relación con el ritmo diario del paciente, evidenciando que la sincronización de las pautas farmacológicas con el patrón rítmico individual de la presión puede ayudar notablemente en el grado de control de ésta.

Al avance del estudio del patrón diario de presión ha contribuido además la disponibilidad de la tecnología necesaria para el registro ambulatorio de presión arterial (MAPA), de tal manera que incluso en la actualidad la SEH-LELHA patrocina un macroproyecto asistencial docente e investigador que, con el nombre de [CRONOPRES](#), pretende facilitar la MAPA a los médicos de Atención Primaria y a especialistas en HTA, al objeto de que dispongan de esta herramienta para el diagnóstico, pronóstico y control de los pacientes hipertensos y para fomentar la introducción en las pautas terapéuticas del concepto de cronoterapia, proyecto en el que, según las cifras publicadas en el momento de escribir este artículo, participaban del orden de 800 médicos, con un total de más de 33.000 MAPAs registradas en una base de datos centralizada desde Internet.

Está claro que vivimos en un mundo de ritmos, en el que desde los orígenes de la vida todos los organismos se someten durante su existencia a ciclos estacionales externos, y paralelamente tiene también su representación a nivel genético, con la presencia de relojes endógenos en los organismos, que se sincronizan con factores externos; aunque en el caso de los hombres su influencia no es tan marcada como en otros seres vivos, siendo en nosotros más importante el factor cultural.

Tenemos ritmos diarios, mensuales (lunar), anuales... A los ritmos con periodos entre 24 ± 4 h se les denomina **ritmos circadianos**.

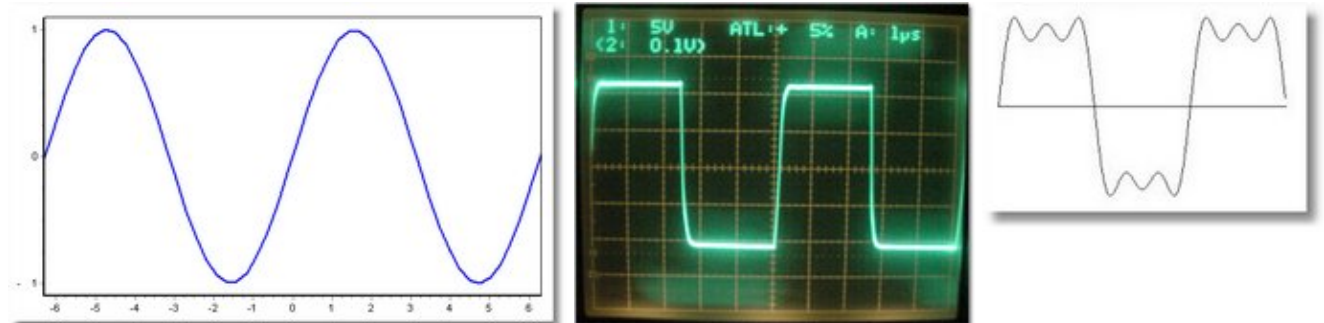
Por lo anteriormente expuesto nos ha parecido interesante dedicar un artículo a comentar tanto la terminología empleada en el análisis de datos de estudios relacionados con la cronobiología, como las técnicas estadísticas más habitualmente utilizadas, y proporcionar algunas referencias y enlaces de interés sobre el tema.

Métodos de análisis

El concepto de **ritmo** u **oscilación** está claramente definido en matemáticas o en la física, y denomina la repetición del valor de un parámetro cada cierto intervalo de tiempo.

En matemáticas se dice que una **función es periódica** cuando para cualquier valor de tiempo t se cumple que $f(t+P)=f(t)$, es decir que sus valores se repiten cada P segundos (o la unidad de tiempo que estemos utilizando). P es precisamente el **periodo** de esa función. Se denomina **frecuencia** f a la inversa del periodo $f=1/P$.

Entre las funciones periódicas más conocidas están las **funciones trigonométricas** (seno y coseno), que como luego veremos tienen gran importancia en los métodos de análisis.



Onda senoidal

Onda cuadrada

Onda compuesta

Figura 1



Fig. 2 Onda típica de un ECG

Aunque lógicamente podemos encontrarnos, además de las funciones trigonométricas, otro tipo de funciones periódicas, como pueden ser las funciones cuadradas, triangulares, o funciones más complejas con periodicidades menos regulares, como algunos parámetros biológicos entre los que podemos citar el ECG. Precisamente el problema en biología, al contrario que en matemáticas, física o astronomía, es que el ritmo de los fenómenos biológicos se caracteriza por su gran variabilidad, pudiendo entonces resultar difícil incluso definir conceptos tales como el propio periodo.

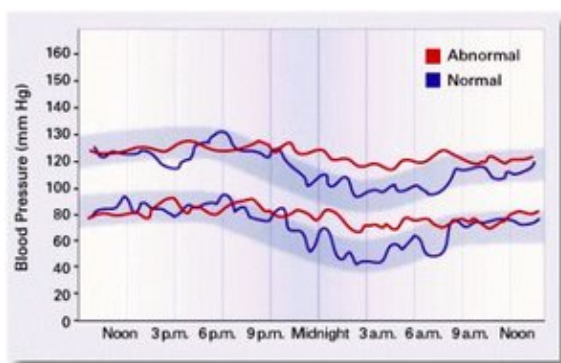


Fig. 3 Ciclo diario PAS y PAD con patrón normal y anormal

No deja de ser curioso que en biología frecuentemente resulta complicado encontrar o describir ritmos allí donde era razonable hallarlos y, por el contrario, en demasiadas ocasiones se han descrito ritmos sin ninguna base real para ello.

En cuanto al análisis matemático de las funciones periódicas, data del siglo XVIII, cuando el físico y matemático francés D'Alembert y el matemático suizo Euler describieron la vibración de las cuerdas (como por ejemplo las de un instrumento musical) mediante sumas de funciones arbitrarias, y posteriormente Daniel Bernouilli, matemático suizo, usó a su vez la suma de funciones trigonométricas, y esto último fue ampliamente desarrollado por el matemático francés Joseph Fourier, quien demostró que toda función periódica puede representarse como la suma de un término constante y funciones de senos y cosenos de periodos P , $P/2$, $P/3$..., dando lugar a lo que hoy se conoce como análisis de Fourier, que tiene gran importancia y es de aplicación en numerosísimas áreas de la ciencia. Más adelante volveremos sobre esto.

Método cosinor

En biología, al igual que otras ramas de la ciencia, las funciones matemáticas básicas empleadas para describir los ritmos son las funciones trigonométricas. El sistema cosinor se basa en ajustar una curva cosenoidal a los datos, utilizando para efectuar el ajuste el **método de mínimos cuadrados**. La función coseno se define mediante la siguiente ecuación:

$$f(t) = M + A \cos \left[\frac{2\pi(t - t_0)}{P} \right] \quad [1]$$

M es el **valor medio** de la curva, y en el argot de la cronobiología se suele denominar **MESOR** (Midline estimating statistic of rhythm). En la figura 4 se representa el valor MESOR con la línea horizontal para $Y=5$. A es la **amplitud** de la curva, igual a la mitad de la distancia vertical entre el valor máximo y el mínimo de la curva.

P es el **periodo**.

t_0 es la **fase (acrofase** en la terminología cronobiológica) y representa el valor del tiempo, más próximo a cero, en el que aparece el máximo. Si tuviésemos una onda patrón que empieza con un máximo para $t=0$, representa el "desfase" temporal con respecto a esa onda patrón, cuánto tiempo va retrasada.

En la figura siguiente hemos representado la ecuación:

$$f(t) = 5 + 2 \cos \left[\frac{2\pi(t - 0.5)}{3} \right]$$

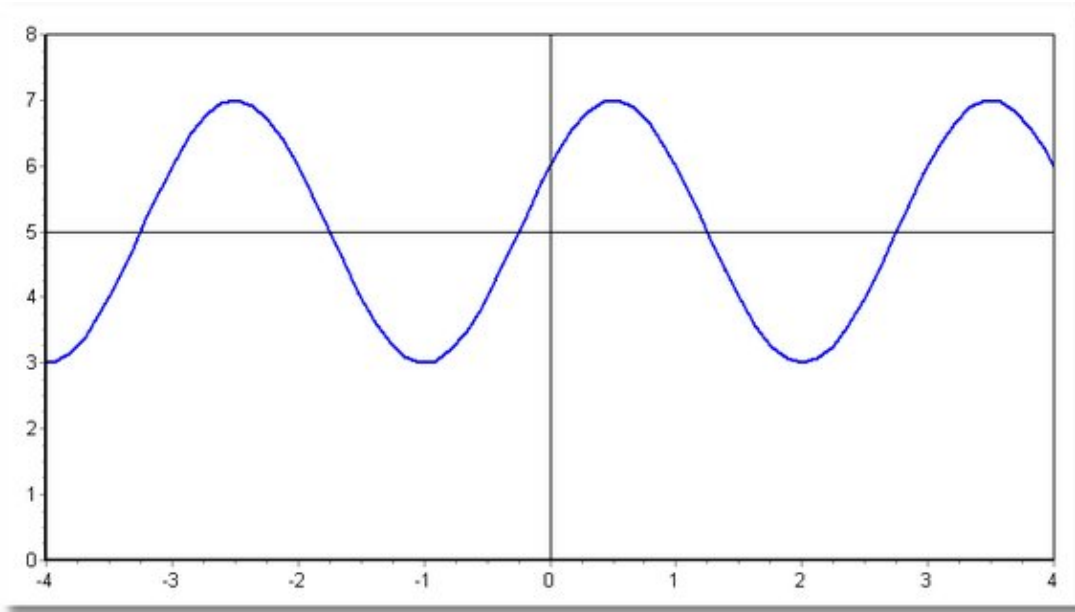


Figura 4

Otros dos términos que encontramos en la literatura cronobiológica son los de **ortofase**, valor del tiempo más próximo al momento del despertar (comienzo de la actividad) en el que aparece el máximo, y **batifase**, valor del tiempo más próximo al momento del despertar en el que aparece el mínimo.

Análisis de Fourier

Es evidente que la función de onda cosenoidal resulta demasiado simple para aproximar con precisión adecuada la variabilidad de los ritmos biológicos, donde habitualmente la forma dista mucho de ser tan sencilla. Es aquí donde entra en juego la aproximación mediante la suma de un término constante y funciones de senos y cosenos de periodos P , $P/2$, $P/3$..., conocida como análisis de Fourier. Mediante este procedimiento se puede aproximar cualquier función periódica de forma arbitraria. Si se desea una aproximación exacta se precisará en general una suma infinita de términos, pero se pueden lograr aproximaciones muy buenas reteniendo sólo unos pocos términos y despreciando el resto.

En la siguiente figura vemos en la zona superior la forma de onda que se obtiene al sumar sólo tres ondas senoidales representadas en la zona inferior, de periodos P , $P/2$ y $P/3$, y con diferentes amplitudes

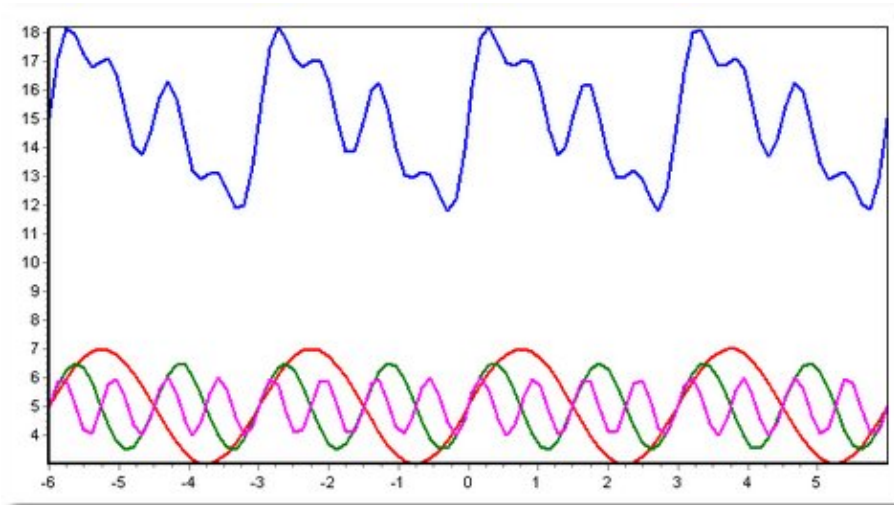


Figura 5

Incluso una onda periódica tan alejada de la forma sinusoidal como puede ser una onda cuadrada ([figura 1](#)), puede ser aproximada de forma aceptable con pocos términos de una serie de Fourier. Lo podemos ver

gráficamente en la figura 6, donde se ha representado la forma de onda obtenida a partir de la siguiente función:

$$f(t) = \frac{1}{2} + \frac{2}{\pi} \left(\frac{\text{sen}(t)}{1} + \frac{\text{sen}(3t)}{3} + \frac{\text{sen}(5t)}{5} + \frac{\text{sen}(7t)}{7} \right)$$

que corresponde a sólo 4 términos de la serie que aproxima una onda cuadrada.

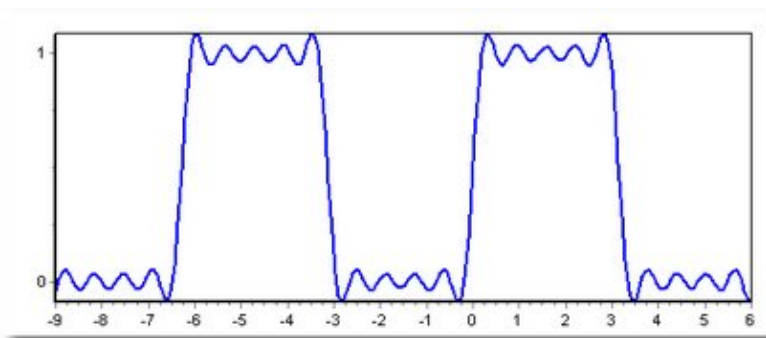


Figura 6

A cada uno de los términos de una serie de Fourier se les denomina **armónicos**. Si se representa la contribución de cada término o armónico en la serie mediante una línea vertical para cada valor de frecuencia en el eje de las X, obtenemos una representación denominada **periodograma o espectro**.

En la figura 7 vemos el periodograma para la vibración de una cuerda de viola:

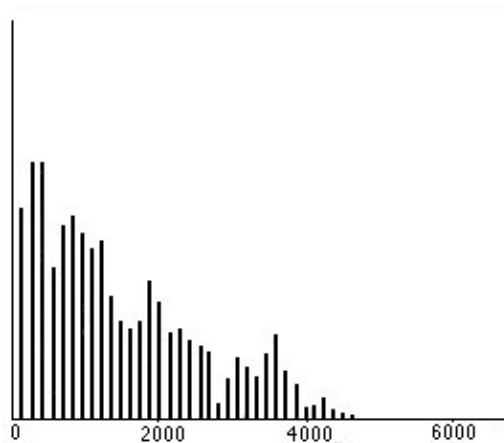


Figura 7

En vertical se puede representar la amplitud del armónico o mejor aún su contribución a la potencia de la onda (que es una función de la amplitud y la fase), y en horizontal se representa la frecuencia.

Así cada línea del periodograma viene caracterizada por la amplitud, la fase y el periodo del armónico correspondiente.

Habrán ciertas líneas dominantes, de mucho mayor tamaño que el resto, y que son las que por tanto determinan de manera decisiva el ritmo estudiado.

En las referencias se cita un [estudio](#) (Hermida RC, et al) efectuado en España con 278 adultos sanos, sin historia de hipertensión, en los que se realizó un MAPA de 48 h, y se encontró una componente para la frecuencia de 24 h estadísticamente significativa para el 97 % de los perfiles de PA, con un segundo armónico significativo para la frecuencia de 12 h para un 65 % de los perfiles. Otros armónicos de mayor frecuencia sólo resultaron significativos en menos del 20% de los perfiles. Por ello los autores concluyen que un modelo simple incluyendo sólo los dos primeros armónicos (24 h y 12 h) puede servir para describir adecuadamente el ritmo circadiano de la presión arterial en sujetos normotensos, y que precisamente la presencia de otros armónicos importantes en el

perfil de un sujeto pueden ser característicos de alguna patología.

Métodos de análisis de series temporales

El análisis de series temporales, evolución de una variable a lo largo del tiempo, es un área de gran interés en la estadística, fundamentalmente en la economía, pero también en otras ciencias en las que se busca predecir valores futuros en función del conocimiento de valores pasados, como puede ser en meteorología, geología, etc. Por ello se ajustan los datos a una ecuación en la que el valor previsto de la variable para el siguiente instante del tiempo depende de un conjunto de valores previos (función recursiva). Esta metodología ya se comentó en un [artículo anterior](#), y aunque de gran interés como herramienta de predicción, sin embargo es más difícil de interpretar como modelo explicativo subyacente en los mecanismos generadores del ritmo, y también es difícil de emplear como herramienta de comparación entre poblaciones, por lo que apenas encontramos la utilización de estos métodos en la literatura clínica, salvo en áreas específicas relacionadas con economía y salud.

Análisis y estimación de ritmos biológicos en poblaciones

A diferencia del análisis de series temporales en campos como la economía, en los que habitualmente se observa una sola serie de datos a lo largo del tiempo, en medicina lo normal es que dispongamos de una serie temporal para un conjunto homogéneo de sujetos, por ejemplo el registro MAPA para un grupo de pacientes hipertensos, antes y después de un determinado tratamiento. En estos casos el objetivo es estimar un patrón rítmico para una determinada población, o bien comparar esos patrones entre dos poblaciones, ya sean muestras independientes o pareadas (esto último como en el caso de los paciente evaluados antes y después de un tratamiento). Los pasos serán entonces estimar el modelo matemático para cada sujeto, es decir para cada serie, y después calcular los valores poblacionales (MESOR, amplitud, ortofase, batifase...), que se estimarán como la media de los parámetros individuales, con sus correspondientes intervalos de confianza.

El cálculo de esos intervalos de confianza se podrá efectuar suponiendo que los parámetros se distribuyen de acuerdo a una función de probabilidad normal, y en caso de que esto no sea aceptable, habrá que acudir a métodos más complejos, de tipo no paramétrico, como los [métodos jackknife o bootstrap](#), comentados en un artículo anterior.

El problema de dónde comenzar a contar el tiempo

Dado que los ritmos biológicos no funcionan como un reloj implacable, sino que se sincronizan con factores externos, y en concreto en el caso del hombre se adaptan a la jornada de actividad de cada sujeto, a la hora de comparar los datos, desde el punto de vista de las determinaciones de las fases, no es adecuado situar el origen de tiempo en un punto diario concreto, igual para todos los sujetos, sino que parece más apropiado colocar el origen de tiempos de forma individual, dentro del contexto de actividad de cada sujeto, por ejemplo cuando se despierta por la mañana, ya que todos sus ciclos biológicos se reajustan internamente en función de ese momento.

Por ello en muchos estudios clínicos de patrones de ritmos se hace imprescindible la utilización de un **actígrafo**, que es un pequeño aparato que se coloca en la muñeca del brazo dominante con el objetivo de monitorizar la actividad física del sujeto durante el periodo de observación, y poder así fijar el origen de tiempos para cada sujeto cuando comienza su actividad matutina.

Enlaces

- Pietro Cugini
[Chronobiology: Principles and Methods](#)
Medical Semeiology and Methodology Copyright:
Annali Istituto Superiore di Sanità, 29, 483–500, 1993.
- de Prins J. (1992)
[How to Define a Rhythm using a Scientific Methodology](#)

Centre Culturel International de Cerisy, "Conversciences", L'Harmattan Paris 1992,
ISBN 2-7384-1355-2, 57-65

- [Cronobiología – Cronoterapia Conceptos básicos](#)
Sociedad Argentina de Hipertension Arterial
 - Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Alonso I, Calvo C.
Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis.
Chronobiol Int. 2002 Mar;19(2):461-81.
PMID: 12025936
[Abstract](#)
- * Nota: Los [socios de la SEH-LELHA](#) pueden acceder a los **textos completos** de la revista **Chronobiology International** a través de la sección [Biblioteca virtual](#).
- Eric W. Weisstein. "**Fourier Series.**" From MathWorld—A Wolfram Web Resource.
<http://mathworld.wolfram.com/FourierSeries.html>
-



[Indice de artículos](#)

[Principio de la página](#)