

# VARIACIONES PERIÓDICAS DE LA CONSULTA EN LA EMERGENCIA PREHOSPITALARIA

**Jorge Pouso**

Jefe del Comité Científico de la Unidad Coronaria Móvil, Montevideo, Uruguay

En un sistema de asistencia médica prehospitalaria móvil (320.000 usuarios, 80% adultos) de la ciudad de Montevideo (1.300.000 habitantes), Uruguay, se estudiaron las variaciones periódicas (años, meses, días de la semana y horas del día) de la consulta, (40% por enfermedades cardiovasculares, respiratorias y traumatismos), considerando la Tasa de Utilización del servicio, entre enero de 1987 y abril de 1993: 444.087 consultas de emergencia. Se comprueba un cambio secular en la Tasa de Utilización en los últimos 2 años, variaciones circadianas típicas para todos los diagnósticos, con un cronriesgo para el sistema, al fin de la primavera, los lunes y entre las horas 10-11 y 20-21. Se postula que el cambio de comportamiento de la población respecto a la demanda del servicio podría vincularse a razones socioculturales fundamentalmente.

## Introducción

Con diverso grado de precisión diagnóstica, numerosos trabajos se han ocupado de las tendencias seculares, cíclicas, estacionales y circadianas de algunas patologías. La mayoría de ellos considera el inicio de los síntomas o la admisión hospitalaria. Pocos, en cambio consideran estas distribuciones respecto a la solicitud de asistencia o consulta prehospitalaria, donde inciden factores propios de la enfermedad y del paciente así como su entorno socioeconómico y geográfico.

Lo inesperado, intenso o prolongado de los síntomas conducen al paciente a consultar y del como, cuando, dónde y porqué de la consulta pueden extraer-

se conclusiones acerca de las conductas de poblaciones o individuos que suelen ser capaces de poner a prueba la eficacia de los sistemas asistenciales prehospitalarios.

## Antecedentes

Estudios previos realizados en nuestro medio mostraron para el período enero de 1987-junio de 1991 una tendencia secular estable, con variaciones estacionales, correlaciones inversas significativas con las temperaturas medias mensuales y distribuciones circadianas significativas para todas las consultas y algunos diagnósticos: infarto agudo de miocardio (IAM), asma, hipertensión arterial (HA) y taquicardias paroxísticas supraventriculares (TPSV)<sup>37,38</sup>.

## Objetivo

Estudio de las variaciones periódicas de la consulta en un sistema de asistencia prehospitalaria móvil de la ciudad de Montevideo, Uruguay, durante años, meses del año, días de la semana y horas del día.

## Material y métodos

La Unidad Coronaria Móvil (UCM) es un sistema privado de asistencia prehospitalaria móvil, en funciones desde 1979 en la ciudad de Montevideo (1.300.000 habitantes), Uruguay (3.000.000 habitantes). Cuenta con 320.000 usuarios (80% adultos) y el 40% de las asistencias realizadas corresponden a enfermedades cardiovasculares, respiratorias y traumatismos. Las estimaciones de la demanda se realizan en base a un modelo de Poisson ajustado a las variaciones seculares y estacionales de la Tasa de Utilización ( $TU = (N \text{ consultas en un período} / N \text{ usuarios en ese período}) \times 100.000$ ) y a las distribuciones porcentuales de las consultas por diagnósticos específicos en los días de la semana y las horas del día.

Correspondencia: Dr. Jorge Pouso. Unidad Coronaria Móvil. Bv. Artigas 1962. CP 11600. Montevideo (Uruguay) América del Sur.

La solicitud de asistencia se realiza por vía telefónica, siendo registrada con precisión de minutos y la historia clínica generada es codificada según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9a. revisión de la Organización Mundial de la Salud (CIE9 OMS).

En base a un diseño descriptivo con aspectos analíticos se consideraron todas las consultas de emergencia entre Enero de 1986 y Abril de 1993: 444087; así como las generadas por patologías de sencilla identificación y alta prevalencia en la emergencia. También se consideraron diagnósticos como hipertensión arterial (HA) y Neurosis, en general no emergencias, con fines comparativos. En el caso de HA, dada la multiplicidad de observadores, esfigmomanómetros y condiciones en que fue registrada sólo se consideraron las consultas con cifras iguales o mayores a 170/100. Los diagnósticos considerados, N y períodos se muestran en la Tabla 1.

TABLA I. Diagnósticos estudiados

Diagnósticos	Períodos	N	CIE9
Todos	1/1987-4/1993.....	444087	1-E999
	6/1991-4/1993.....	265000	
Asma	1/1987-4/1993.....	13720	493
IAM	3/1979-4/1993.....	4260	410
	6/1991-4/1993.....	1356	
Angor	6/1991-4/1993.....	4762	413
AVE	6/1991-4/1993.....	2385	433-435
TPSV	1/1987-4/1993.....	1518	427.0
	6/1991-4/1993.....	1004	
FA	6/1991-4/1993.....	2080	427.3
BAVC	6/1991-4/1993.....	174	426
PCR	1/1987-4/1993.....	3221	427,5
Trauma	6/1991-4/1993.....	7878	800-904
HA	1/1987-4/1993.....	21777	401
Neurosis	6/1991-4/1993.....	11052	300

Diagnósticos considerados en este estudio, períodos analizados, número de consultas y códigos CIE9.

IAM: infarto agudo de miocardio; AVE: accidente vascular encefálico; TPSV: taquicardia paroxística supraventricular; FA: fibrilación auricular aguda. BAVC: bloqueo auriculo-ventricular completo; PCR: paro cardiorrespiratorio; HA: hipertensión arterial.

Las variaciones seculares se analizaron a través de la TU utilizando la media móvil y las circadianas por medio de chi cuadrado de bondad de ajuste ( $\alpha=0,05$ ) y análisis modal. En todos los casos se distinguieron los modos matinales y vespertinos mínimos y máximos, así como la proporción de consultas con respecto al resto de las horas del día que en dichos modos se habían realizado. Esto permitió clasi-

ficar las distribuciones circadianas según los modos dominantes. Finalmente se consideró la distribución proporcional de los tres diagnósticos de mayor prevalencia y el de menor prevalencia según los cuatro turnos operativos: 0-5:59, 6-11:59, 12-17:59 y 18-23:59.

## Resultados

### Tendencias seculares de TU.

#### (a) Todas las consultas.

En el período señalado y sobre 444.087 consultas la TU se mantiene estable, con las típicas variaciones estacionales, hasta Noviembre de 1990 donde sufre una inflexión ascendente progresiva hasta el final del período estudiado (Figura 1), pasando de valores menores de 3.000 a casi 8.000. El descenso constante de TU en Noviembre se pierde, desarrollándose un pico prevalente en Diciembre, con progresivo incremento de la diferencia entre TU y media móvil.

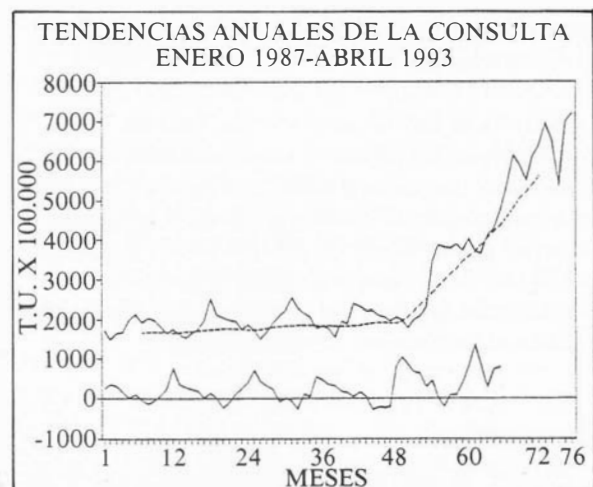


Fig. 1. Las tendencias se muestran en la parte superior: las variaciones de la tasa de utilización (T.U., trazo lleno) y de la media móvil (trazo punteado). Las diferencias entre T.U. y media móvil (línea 0) se representan en el sector inferior.

#### (b) Diagnósticos específicos.

En el período junio de 1991-abril de 1993 las TU para asma, angor y trauma es mayor o igual a 100, para AVE 50 y para IAM entre 20-30, con variaciones estacionales más o menos típicas (Figura 2).

En el caso de FA, PCR y TPSV oscila entre 10-50, mientras BAVC es inferior a 10. Las variaciones estacionales no son tan marcadas excepto para FA (Figura 3).

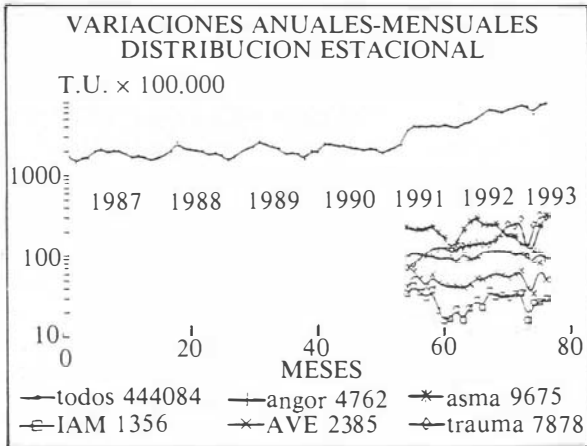


Fig. 2. La línea superior representa la tendencia de la tasa de utilización (T.U.) entre 1987-1993. Las cuatro líneas inferiores representan el comportamiento de T.U. entre 1991-1993 en el asma, traumatismos, angor, accidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo de miocardio (IAM).

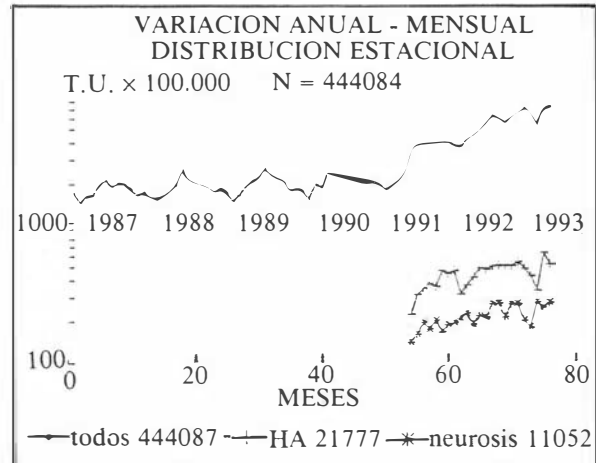


Fig. 4. La línea superior representa la tendencia de la tasa de utilización (T.U.) entre 1987-1993. Las dos líneas inferiores representan el comportamiento de la T.U. entre 1991-1993 en la hipertensión arterial (HA) y en las neurosis.

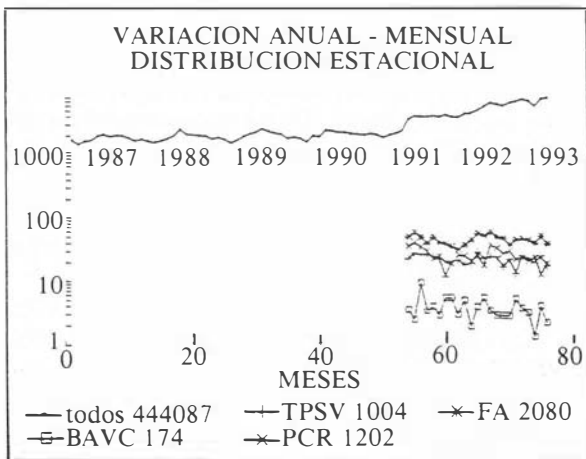


Figura 3. La línea superior representa la tendencia de la tasa de utilización (T.U.) entre 1987-1993. Las cinco líneas inferiores representan el comportamiento de la T.U. entre 1991-1993 en la taquicardias paroxísticas supraventricular (TPSV), fibrilación auricular aguda (FA), bloqueo aurículo-ventricular completo (BAVC) y paro cardiorrespiratorio (PCR).

HA y Neurosis ofrecen también tasas mayores a 100 (entre 150-500), con variación estacional (Figura 4).

#### Distribuciones por días de la semana.

Todos los diagnósticos estudiados, excepto TPSV (1/1/89-30/4/93, N= 1518, Chi cuadrado = 5,7,  $p > 0,05$ , NS), mostraron diferencias significativas en su distribución semanal.

#### (a) Modo dominante el día lunes.

En todas las consultas consideradas (1/6/91-30/4/93, N= 265178, Chi cuadrado = 236,  $p < 0,05$ ), 15% (39776/265178) y en los siguientes diagnósticos: HA (1/1/89-30/4/93, N= 21777, Chi cuadrado = 74,  $p < 0,05$ ) 16% (3485/21777); Angor (1/6/91-30/4/93, N= 4762, Chi cuadrado = 25,  $p < 0,05$ ), 16% (763/4762), FA (1/6/91-30/4/93, N= 2080, Chi cuadrado= 347  $p < 0,05$ ), 17% (354/2080); Asma (1/6/91-30/4/93, N= 9675, Chi cuadrado = 82,  $p < 0,05$ ), 12% (1155/9675) y Neurosis (1/6/92-30/4/93, N= 11052, Chi cuadrado= 35,  $p < 0,05$ ), 15,5% (1713/11052).

#### (b) Modo dominante del día jueves.

BAVC (1/6/91-30/4/93, N= 174, Chi cuadrado= 13,  $p < 0,05$ ), 20% (35/174) y AVE (1/6/91-30/4/93, N= 2385, Chi cuadrado= 23,  $p < 0,05$ ), 18% (429/2385).

#### (c) Modo dominante en otros días de la semana.

IAM, día domingo (1/3/79-30/4/93, N= 4260, Chi cuadrado= 27,  $p < 0,05$ ) 16% (682/4260); Traumatismos, día miércoles (1/6/91-30/4/93, N= 7878 Chi cuadrado= 17,  $p < 0,05$ , 15% (1182/7878) y PCR, día viernes (1/1/89-30/4/93, N= 3221, Chi cuadrado= 95,  $p < 0,05$ ), 15% (483/3221).

#### Distribuciones circadianas.

En todos los casos estuvo presente una distribución horaria circadiana, que difería significativamente de

lo esperado. distinguiéndose las siguientes clasificaciones modales:

(a) *Bimodal, modo matinal máximo.*

Para todas las consultas, neurosis y Accidente Vascular Encefálico (AVE).

En la siguiente descripción a continuación de la hora se expresa, entre paréntesis, el porcentaje de consultas que se realizaron en la hora modal.

	Todas	AVE	Neurosis
N	444.087	2.385	11.052
Horas de modos:			
matinal mínimo	4 (1,14%)	3 (0,5%)	4 (0,8%)
matinal máximo	11 (6,97%)	11 (9,43%)	11 (6,80%)
vespertino mínimo	14 (5,06%)	16 (4,74%)	16 (4,97%)
vespertino máximo	19 (6,72%)	19 (5,52%)	21 (6,42%)
Chi cuadrado	61.731	1.001	2.822
P	<0,05	<0,05	<0,05

(b) *Bimodal, modo vespertino máximo.*

Para HA y asma.

	HA	Asma
N	29.207	13.720
Horas de modos:		
matinal mínimo	4 (1,02%)	4 (2,47%)
matinal máximo	11 (6,51%)	10 (5,28%)
vespertino mínimo	14 (4,34%)	13 (3,38%)
vespertino máximo	20 (7,88%)	21 (5,99%)
Chi cuadrado	8.066	11.731
P	<0,05	<0,05

(c) *Trimodal, modo matinal máximo.*

Para IAM, angor y FA.

	IAM	Angor	FA
N	4.260	4.762	2.080
Horas de modos:			
matinal mínimo	4 (1,69%)	6 (1,45%)	5 (1,59%)
matinal máximo	11 (6,15%)	11 (6,74%)	10 (7,74%)
vespertino mínimo 1	16 (4,01%)	13 (4,99%)	16 (4,23%)
vespertino máximo 1	17 (4,48%)	14 (5,35%)	18 (4,90%)
vespertino mínimo 2	18 (4,18%)	15 (4,16%)	21 (3,99%)
vespertino máximo 2	21 (5,21%)	19 (5,63%)	22 (4,81%)
Chi cuadrado	327	670	347
P	<0,05	<0,05	<0,05

(d) *Trimodal, modo vespertino máximo.*

Para TPSV y Traumatismos.

	TPSV	Traumatismos
N	1.518	7.878
Horas de modos:		
matinal mínimo	2 (1,20%)	5 (0,55%)
matinal máximo	10 (6,77%)	11 (6,85%)
vespertino mínimo 1	16 (4,28%)	13 (5,86%)
vespertino máximo 1	17 (5,18%)	15 (7,83%)
vespertino mínimo 2	18 (4,68%)	16 (6,35%)
vespertino máximo 2	20 (7,07%)	18 (6,94%)
Chi cuadrado	3.027	188
P	<0,05	<0,05

(e) *Multimodales.*

Para PCR (N=3.221, Chi cuadrado = 96, p<0,05) con modos dominantes a las horas 8 y 20, y BAVC (N= 174, Chi cuadrado = 71, p<0,05) con modo dominante a las 13 horas.

*Distribución de diagnósticos por turnos operativos.*

Mencionamos las tres patologías prevalentes y la de menor frecuencia dentro de los turnos operativos de 6 horas, así como la distribución de frecuencia de todas las consultas en dichos turnos.

Turno 0-5: 59. Predominio del Asma, 17% (2.346/13.720). Frecuencia mínima AVE, 4,95% (118/2.385).

Turno 6-11: 59. Predominio de AVE, 32,91% (785/2.385). Frecuencia mínima de HA, 24,29% (7.093/29.207).

Turno 12-17: 59. Predominio del BAVC, 37,93% (66/174). Frecuencia mínima de Asma, 22,53% (3.091/13.720).

Turno 18-23: 59. Predominio de HA, 37,95% (11.085/29.207). Frecuencia mínima de BAVC, 24,14% (42/174).

**Conclusiones**

(1) En nuestro medio y luego de 14 años de ofrecerse a la población un sistema de asistencia prehospitalario móvil se ha producido en los últimos 2 años un cambio notorio en la tendencia secular de la TU para todas las consultas, que implica también cambios estacionales.

(2) El predominio del día lunes en las consultas, para todas y para el 45% (5/11) de los diagnósticos estudiados.

(3) Las variaciones circadianas típicas con predominio de las distribuciones bi y trimodales son predominantes: 82% (9/11), y predecibles permitiendo un ajuste operativo por turnos de 6 horas.

Puede establecerse un cronorriesgo para el sistema en invierno y diciembre (fin de la primavera), los lunes, las horas entre 10-11 y 20-21.

## Discusión

### *Variaciones seculares*

En nuestro medio es notorio el cambio de comportamiento de la población de usuarios respecto a la demanda del servicio, sin mediar factores evidentes ni cambios en las tasas de reales emergencias, catorce años después de estar operativo el servicio. Esto podría estar vinculado a la influencia de variables socioculturales que deben determinarse.

### *Estacionalidad*

La estacionalidad se describe para variadas situaciones de consulta<sup>8,9,40</sup> en seres humanos y de fenómenos fisiopatológicos en animales<sup>229,41,53,54</sup>. En relación al asma, su estacionalidad es conocida<sup>42,45</sup> y comparando nuestros datos con un país del hemisferio norte<sup>55</sup> la morbilidad tiene un máximo en otoño, que coincide con nuestras TGU de 31% en dicha estación. El AVE tiene también marcada variación estacional<sup>4</sup> describiéndose un pico dominante en invierno de 23%, (nuestra TU es de 27%), y un descenso en verano a 10% (nuestra TU en verano es de 19% para AVE).

El AVE isquémico así como otros eventos isquémicos podrían tener relación con la variación estacional en la concentración de fibrinógeno en plasma de sujetos añosos<sup>47</sup>, describiéndose un 23% de incremento en los meses fríos, que guarda una correlación significativa negativa con la temperatura central corporal y del ambiente. La incidencia del AVE hemorrágico guarda también una correlación negativa con la temperatura y humedad ambiente y las horas de sol<sup>52</sup>. Respecto a la correlación de TU con la temperatura ambiente, llegábamos a similares conclusiones en (37) respecto a la hipertensión arterial, IAM y todas las consultas. Una excepción sería la hemorragia subaracnoidea en Japón<sup>43</sup> que no muestra la estacionalidad de otros tipos de AVE.

Se ha encontrado una estacionalidad similar a la nuestra para FAP<sup>23</sup>.

### *Variaciones circadianas*

Aún de mayor interés son las variaciones circadianas descritas para varias patologías y variables cardio-

vasculares<sup>5,25,33</sup>, siendo tal vez la más estudiada la del IAM, si bien en todos los trabajos se considera la hora de comienzo de los síntomas y no la hora de la consulta.

### *IAM*

El IAM no parece ser un evento aleatorio, y el incremento de la actividad al despertar<sup>49</sup> sería un factor desencadenante, existiendo una distribución circadiana con un pico matinal<sup>6,8,19,48</sup> entre las horas 6 y 12, asociado a variaciones circadianas de la frecuencia cardíaca.

Los síntomas comienzan pocas horas después de levantarse y en el 23% de los casos en el transcurso de la primera hora<sup>15</sup>, existiendo un riesgo relativo de 2,4 en las siguientes 3 horas que siguen al despertar<sup>51</sup>.

En estudios multicéntricos<sup>19</sup> no se describe un segundo pico, que si describe en estudios unicéntricos<sup>16,48</sup>, en la tarde o noche.

Al describir subgrupos<sup>13,22</sup> la distribución circadiana puede ser atípica: pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto no-Q tener sólo pico vespertino; con antecedentes de IAM previo, bajo tratamiento con betabloqueantes cardioselectivos<sup>16</sup> se pierde el ritmo circadiano (que se conserva si los betabloqueantes no son cardioselectivos). Esto también ocurre en pacientes tratados con ácido acetilsalicílico.

Al considerar la hora de la consulta, nuestro trabajo encuentra una distribución trimodal: primer modo matinal a la hora 11 y dos modos vespertinos a las horas 17 y 21 respectivamente.

Muestran un ritmo circadiano paralelo al del IAM: la isquemia transitoria miocárdica, la muerte súbita<sup>46</sup>, el angor estable<sup>17,20</sup>, arritmias ventriculares y depresión del segmento ST<sup>58</sup>. También aquí se señalan los efectos de los betabloqueantes<sup>7</sup> eliminando la periodicidad de la isquemia transitoria y de los cambios en la frecuencia cardíaca. Los ritmos circadianos de los factores involucrados en la isquemia se han descrito en un intento de causalidad: incremento matinal con la postura erecta y vespertino<sup>11</sup> de la gregabilidad plaquetaria<sup>36,39</sup> tanto en sujetos sanos<sup>11</sup> como enfermos. Luego del IAM<sup>14</sup> se describen variaciones circadianas del comienzo de eventos cardiovasculares como extrasístolia ventricular, que pueden guardar relación con la fracción de eyección o tratamiento con betabloqueantes.

Estudios de cohorte<sup>56</sup> demuestran la incidencia aumentada de muerte súbita en la mañana, entre 6 y 9 horas. Los lunes y el invierno<sup>34</sup> están citados igualmente para muerte cardíaca por arritmias, fallo cardíaco

e IAM. En Europa (35) se citan acrofases a las 5 AM, los domingos y en noviembre.

#### *Accidente vascular encefálico (AVE)*

El AVE ofrece también variaciones circadianas a predominio matinal. Así se describe para el comienzo del AVE<sup>1,26,50,57</sup>, un acrofase entre 45-57% entre 6-12 AM, con un 24% en las primeras horas del despertar y sobretodo en la primera hora. Cabe citar que en animales<sup>10</sup> el flujo sanguíneo cerebral tiene variaciones circadianas, siendo significativamente mayor en la noche que a mediodía.

Nuestros datos muestran un predominio del AVE (32% de las consultas) entre 6 y 12 horas, con un gran modo a las 11 horas, siendo una patología de modo mínimo entre 0 y 6 horas.

#### *Asma*

De igual interés es el ritmo circadiano descrito para el asma, especialmente su empeoramiento nocturno. Así en pacientes tratados con teofilina la tasa media de absorción de la droga<sup>21</sup> es significativamente más rápida en la mañana y guarda relación con la postura. Si bien la concentración de adrenalina en plasma cae en la noche, su corrección con adrenalina exógena o por medio de bloqueo parasimpático<sup>32</sup> no obtiene mejoría del peak-flow. La caída nocturna del peak-flow muestra una alta correlación<sup>27</sup> con la limitación diurna de la función pulmonar y con la respuesta bronquial. La variación diurna del FEV1 no dependería de reflejos autonómicos<sup>30</sup> y si de factores inflamatorios. El empeoramiento nocturno del asma se debería a ritmos circadianos en el diámetro y reactividad bronquiales, vinculados a hormonas y a AMP cíclico<sup>44</sup>.

Se han demostrado decrementos constantes de FEV1 a las 4 AM y 4 PM<sup>28</sup>. Se describen variaciones diurnas de flujos espiratorios<sup>3</sup>, volúmenes pulmonares y síntomas (percepción de síntomas). Se considera que el aumento del tono parasimpático no explica el asma nocturna<sup>24</sup>, considerándose así otras vías neurales: no adrenérgicas y no colinérgicas. El bloqueo colinérgico en la noche revierte los cambios en los índices en los flujos de aire<sup>31</sup> en la pequeña vía aérea, pero esta inversión no es completa en las vías aéreas mayores.

El interés que tiene el asma nocturna en la emergencia prehospitalaria se deduce, en nuestra serie, por ser la patología con modo máximo entre 0 y 6 horas (17% de las consultas por asma). La distribución circadiana de nuestras consultas por asma ofrecen un predominio vespertino con modo dominante a la hora 21.

No solamente las emergencias tienen esta clase dis-

tribución, también la tienen otros diagnósticos como HA, si bien pueden constituir emergencias<sup>45</sup>, y neurosis.

#### *Variaciones semanales*

El lunes como día de mayor demanda y la estacionalidad de ésta se describen para otros sistemas asistenciales<sup>12</sup>.

#### **Bibliografía**

1. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Scchetti ML, Allegretta A, Balsamo F, Fiechi C. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21 (3): 387-9.
2. Azzem MA, Shaikh AD. Seasonal variations in the contractile behaviour of gastrocnemius muscles of *Uromastix hardwickii*. *Acta Physiol Hung*. 1991; 77 (2): 158-68.
3. Boulet LP, Milot J, Turcotte H. Relationship between changes in diurnal variation of expiratory flows, lung volumes and respiratory symptoms after acute asthma. *Respir Med*. 1991; 85 (6): 487-93.
4. Capon A, Demeurisse G, Sheng L. Seasonal variation of cerebral hemorrhage in 236 consecutive cases in Brussels. *Stroke*. 1992; 23 (1): 24-7.
5. Chamontin B, Barbe P, Beqasse F, Ghisolfi A, Amar J, Louvet JP, Salvador M. Ambulatory blood pressure in hypertension with dysautonomia. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1990; 83 (8): 1103-6.
6. Colantonio D, Pasqualetti P, Casale R, Bucci V, Natali G. Differentiated circadian chrono-risk of acute myocardial infarct. *Cardiologia*. 1990; 35 (3): 243-52.
7. Coy KM, Imperi G, Lambert CR, Pepini CJ. Application of time series analysis to circadian rhythms: effect of beta-adrenergic blockade upon heart rate and transient myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1990; 66 (16): 22-24.
8. Damato T, Dalery J, Rochet T, Terra JL, Marie-Cardine M. Season of Birth and Psychiatry. A retrospective inpatients study. *Encephale*. 1991; 17 (2): 67-71.
9. Elster AD, Bleyl J. Seasonality of triplet birth in the United States. *Hum Biol*. 1991; 63 (5): 711-8.
10. Endo Y, Jinnai K, Endo M, Fujita K, Kimura F. Diurnal variation of cerebral blood flow in rat hippocampus. *Stroke*. 1990; 21 (10): 1464-9.
11. Fujimura A, Ohaski K, Ebihara A. Daily variations in platelet aggregation and adhesion in healthy subjects. *Life Sci*. 1992; 50 (14): 1043-7.
12. Galvez González AM, González Pérez E, Alvarez Muniz M, Rodríguez Abrines J. Variaciones diarias de asistencia médica en un área de salud de Cuba. *Aten Primaria*. 1991; 8 (2): 118-22.
13. Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross J. Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66 (16): 7-11.
14. Gillis AM, Peters RW, Michael LLLB, Duff HJ, Mc Donald M, Wyse DG. Effects of left ventricular dysfunction in the circadian variation of ventricular premature complexes in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992; 69 (12): 1009-14.
15. Goldberg RJ, Brady P, Muller JE, Chen ZY, De Groot M, Zonneveld P, Dalen JE. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *An J Cardiol*. 1990; 66 (2): 140-4.
16. Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. Circadian distribution of onset of acute myocardial infarction in subgroups of 10,791 patients treated in a single center. *Am J Cardiol*. 1992; 69 (12): 1003-8.

17. Hausmann D, Lichtlen PR, Nikutta P, Wenzlaff P, Daniel WG. Circadian variation of myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Chronobiol Int*. 1991; 8 (5): 385-98.
18. Hausmann D, Nikutta P, Trappe HJ, Daniel WG, Wenzlaff P. Circadian distribution of the characteristics of ischemic episodes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (7): 668-72.
19. ISIS 2. Morning peak in the incidence of myocardial infarction: experience in the ISIS-2 trial. *Eur Heart J*. 1992; 13 (5): 594-8.
20. Kishida H, Fukuma N, Saito T. Circadian Variation of ischemic threshold in patients with chronic stable angina. *Int J Cardiol*. 1992; 35 (1): 65-70.
21. Kishida M, Hukushima K, Ikura Y. Posture and circadian variations in serum theophylline concentrations. *Aerugi*. 1990; 39 (10): 1422-6.
22. Kleiman NS, Schechman KB, Young PM, Goodman DA, Boden WE, Pratt CM, Roberts R. Lack of diurnal variation in the onset of non-Q wave infarction. *Circulation*. 1990; 81 (2): 548-55.
23. Kupari M, Koskinen P. Seasonal variation in occurrence of acute atrial fibrillation and relation to air temperature and sale of alcohol. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (20): 1519-20.
24. Mackay YW, Fitzpatrick MF, Douglas NJ. Non-adrenergic non-cholinergic nervous system and overnight airway calibre in asthmatic and normal subjects. *Lancet* 1992; 338 (8778): 289-92.
25. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (15): 1049-54.
26. Marsh EE, Biller J, Adams HP, Marler JR, Hulber JR, Love BB, Gordon DL. Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 1990; 47 (11): 1178-80.
27. Martin RJ, Ciccutto LC, Ballard RD. Factors related to the nocturnal worsening of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141 (1): 33-8.
28. Martin RJ, Ciccutto LC, Ackerson LM. Stability of the circadian alteration in lung function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89 (3): 703-8.
29. Mathieu A, Lemaire P, Carriere S, Drai P, Gadicelli J, Lafaurie M. Seasonal and sex-linked variations in hepatic and extrahepatic biotransformations. *Ecotoxicol Environ Safety*. 1990; 22 (1): 45-47.
30. Morrison JF, Higenbottam TW, Hathaway TJ, Clelland C, Scott JP, Wallwork J. Diurnal variation in FEV1 after heart-lung transplantation. *Eur Respir J*. 1992; 5 (7): 834-40.
31. Morrison JF, Pearson SB. The parasympathetic nervous system and the diurnal variation of lung mechanics in asthma. *Respir Med*. 1991; 85 (4): 285-9.
32. Morrison JF, Teale C, Pearson SB, Marshall P, Dwyer NM, Jones S, Dean HG. Adrenaline and nocturnal asthma. *Brit Med J*. 1990; 301 (6750): 473-6.
33. Mulcahy D, Keegan J, Fingret A, Wriugh C, Park A, Sparrow J, Curcher D, Fox KM. Circadian variation of heart rate is affected by environment: a study of continuous electrocardiographic monitoring in members of a symphonic orchestra. *Br Heart J*. 1990; 64 (6): 388-92.
34. 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 (2): 149-59.
35. Pasqualetti P, Colantonio D, Casale R, Aciitelli P, Natali G. The chronobiology of sudden cardiac death. The evidence for a circadian, circaseptimanal and circannual periodicity in its incidence. *Minerva Med*. 1990; 81 (5): 391-8.
36. Pechan J, Mikulecky M, Okrucka A. Circadian rhythm of plasma beta-tromboglobulin in healthy human subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1992; 3 (1): 105-7.
37. Pouso J, Madera R, Freire J, Martino L. Variaciones Periódicas de Prevalencia en la Emergencia Domiciliaria. *Paciente Crítico*. 1991; 4 Sup 1: 74-7.
38. Pouso J, Madera R, Pérez B. Variaciones circadianas en la emergencia cardiovascular. *Rev Urug de Cardiol*. 1991; 6 (2): 99-100.
39. Ridkedr 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 (3): 897-902.
40. Rudolf MC, Zadik Z, Linn S, Hochberg Z. Seasonal variation in growth during growth hormone therapy. *Am J Dis Child*. 1991; 145 (7): 769-72.
41. Scherlag BJ, Patterson E, Lazzara R. Seasonal variation in sudden cardiac death after experimental myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 1990; 23 (3): 223-30.
42. Shibusaki M, Takeda K, Sumazaki R, Nogami T, Takita H. Premenstrual asthma with seasonal variation. *Ann Allergy*. 1992; 68 (4): 315-8.
43. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke*. 1990; 21 (9): 1262-7.
44. Thompson DR, Pohl JE, Sutton TW. Circadian variation in the frequency of onset of chest pain in elderly patients with acute myocardial infarction. *Age Ageing*. 1992; 21 (2): 99-102.
45. Sobrino J, Coca A, De la Sierra A, Closas J, Aquilera MT. Prevalencia, formas clínicas de presentación y tratamiento de la hipertensión arterial en una unidad de urgencia. *Rev Clin Esp*. 1990; 187 (2): 56-60.
46. Stone PH. Triggers of transient myocardial ischemia: circadian variation and relation to plaque rupture and coronary thrombosis in stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (16): 32-36.
47. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*. 1991; 338 (8758): 9-13.
48. Thompson DR, Pohl JE, Sutton TW. Circadian variation in the frequency of onset of chest pain in elderly patients with acute myocardial infarction. *Age Ageing*. 1992; 21 (2): 99-102.
49. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, Antman Em. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990; 66 (1): 22-7.
50. Toni D, Argentino C, Gentile M, Sacchetti ML, Girmenia F, Millefiorini E. Circadian variation in the onset of acute cerebral ischemia. *Chronobiol Int*. 1991; 8 (5): 321-6.
51. Trimm Study group. Association of wake time and the onset of myocardial infarction. *Circulation*. 1991; 84 (6): 62-7.
52. Tsementzis SA, Kennet RP, Hitchcock ER, Gill JS, Beevers DG. Seasonal Variation of cerebrovascular diseases. *Acta Neurochir Wien*. 1991; 111 (3-4): 80-3.