



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. INGACIO CHÁVEZ”

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

*Respuesta de la actividad del Sistema Nervioso Autónomo al
tratamiento antihipertensivo con un ARAlI, en hombres y
mujeres*

Tesis

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN FARMACOLOGÍA BÁSICA

PRESENTA

MED. CIR. CLAUDIA IVONNE TRUJANO GUZMÁN

DIRECTOR DE TESIS:

M en FB HUMBERTO RUIZ VEGA

CO-DIRECTOR DE TESIS:

M en FB MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

Morelia. Michoacán Abril del 2008.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en el paciente adulto en todo el mundo, incluyendo nuestro país. Es conocido que la relación entre presión arterial y riesgo de eventos de Enfermedad Cardio-Vascular (ECV) es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. Los Sistemas Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y Sistema Nervioso Autónomo (SNA) se encuentran involucrados de manera relevante en el establecimiento de la Hipertensión Arterial (HTA), se ha comprobado una estrecha relación entre ellos y se considera que juegan un importante papel fisiopatológico en el desarrollo de la HTA. Por otra parte, se ha señalado que podrían existir diferencias en la fisiopatología de la hipertensión esencial entre hombres y mujeres, propiciando con ello una posible respuesta farmacológica diferenciada en ambos sexos. En estudios previos se ha observado que la hipertensión en las mujeres se asocia con secreción menor de renina y con menor reactividad vascular al estrés, en comparación con los hombres hipertensos. Hay evidencias experimentales de una asociación entre el aumento de la actividad simpática, la disminución de la actividad parasimpática y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) es un indicador electrocardiográfico no invasivo que refleja de manera cuantitativa la actividad de los componentes simpáticos y vagales del SNA sobre el nodo sinusal del corazón. En 1991 Pincus introduce el término de Entropía Aproximada (ApEn) como un indicador útil para cuantificar la complejidad de la dinámica de las señales biológicas (como es el caso del EEG y del tacograma), que posteriormente es modificado por Richman y Moorman (2000) quienes introdujeron la Entropía Muestral (SampEn) como un indicador de mejores características. Este término está relacionado con la probabilidad de que se repitan secuencias similares en un conjunto de datos. Los fenómenos fisiológicos producen señales más complejas en sujetos sanos, en comparación con pacientes que padecen alguna enfermedad, es por ello que los valores de entropía que presentan los sujetos sanos son mayores que los de los enfermos. El objetivo del presente trabajo fue analizar el efecto del tratamiento antihipertensivo con Irbesartan, sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral en mujeres y hombres hipertensos en estadio I según la JNC 7. Con previo consentimiento firmado, la metodología que se siguió fue: con la partición de 20 pacientes hipertensos (10 mujeres y 10 hombres) en estadio I según los criterios de JNC 7 y 10 mujeres y 10 hombres voluntarios sanos, entre 35 y 50 años de edad, los pacientes hipertensos fueron sometidos a un periodo de lavado farmacológico por 2 semanas. Al término de este periodo, tanto a pacientes hipertensos como a voluntarios sanos se les realizó un registro matutino (entre las 7:30 y 10:30) y un registro vespertino (entre las 19:30 y 22:30) para evaluación de la VFC, con duración de 5 min., mediante un sistema computarizado de registro y análisis de la señal electrocardiográfica. Inmediatamente después de los registros nocturnos los pacientes hipertensos iniciaron el tratamiento antihipertensivo con Irbesartan: 150 mg por vía oral cada 24 h, entre las 20 y 21 h, por 6 semanas. Al término de este periodo de tratamiento se repitió el registro de la VFC, tanto a pacientes hipertensos como a voluntarios sanos, de la misma manera antes descrita. Los resultados indican que se observó una disminución en los hombres de la potencia espectral matutina en las altas frecuencias (HF) ($p=0.04$, Wilcoxon; mediana de la disminución: -58 ms^2) que no se observa en las mujeres. Por otra parte, la diferencia matutina-vespertina que se observa en la Raíz Cuadrática Media de las Diferencias Sucesivas (RMSSD) y HF antes del tratamiento se pierde al final del mismo. De acuerdo a la reconocida asociación de HF y RMSSD con la actividad parasimpática, se reporta esta forma de interacción entre el bloqueo del SRAA y el SNA. En cuanto a la Entropía Muestral los resultados arrojaron que las mujeres hipertensas tuvieron valores de entropía más bajos que las sanas voluntarias, en tanto los hombres no se encontraron estas diferencias, con lo que se confirma que la señal de los sujetos sanos es más compleja que la de los enfermos y que existen diferencias de sexo en el establecimiento de la hipertensión arterial entre hombres y mujeres. De acuerdo a lo que los resultados sugieren se concluye que el tratamiento antihipertensivo con irbesartan afecta de manera diferente la actividad autonómica de mujeres y hombres hipertensos, particularmente el ritmo circadiano de la actividad parasimpática en los hombres que se ve modificado por la acción del fármaco. El tratamiento tiende a restaurar los valores correspondientes a sujetos sanos.

ÍNDICE

	CONTENIDO	PAGINA
I.	INTRODUCCIÓN	1
	I.1 Regulación de la Presión Arterial	2
	1.1 El Sistema Nervioso	2
	1.2 El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona	4
	I.2 Tratamiento de la Hipertensión Arterial	6
	1.2.1 Irbesartan	6
	I.3 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	7
	1.3.1 Análisis en el Dominio del Tiempo	8
	1.3.2 Análisis en el Dominio de las Frecuencias	9
	I.4 Entropía Muestral	12
II	ANTECEDENTES	15
III	JUSTIFICACIÓN	19
IV	HIPÓTESIS	19
V	OBJETIVO GENERAL	19
VI	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
VII	MATERIAL Y METODOS	20
VIII	PROCEDIMIENTO	22
IX	RESULTADOS	23
X	DISCUSIÓN	35
XI	CONCLUSIONES	39
XII	BIBLIOGRAFÍA	40

I.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad en el paciente adulto en todo el mundo, incluyendo nuestro país (1). Es conocido que la relación entre presión arterial y riesgo de eventos de Enfermedad Cardio-Vascular (ECV) es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. La presión arterial alta significa una mayor posibilidad de ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, ictus y enfermedad renal. Para los individuos entre 40 y 70 años, cada incremento de 20 mmHg. en Presión Arterial Sistólica (PAS) ó 10 mmHg. en Presión Arterial Diastólica (PAD) en el rango desde 115/75 hasta 185/115 mm Hg. duplica el riesgo de ECV (1).

En la actualidad la HTS (Hipertensión Arterial Sistémica) afecta aproximadamente a 50 millones de personas en los Estados Unidos y 1 billón en todo el mundo (1). Y la incidencia de la Hipertensión Arterial (HTA) se incrementa con la edad, en nuestro país el 30% de sujetos entre 20 y 69 años padecen de hipertensión (ENSA 2000) y se estima que aproximadamente el 1.5-5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionadas con la HTA (2).

La prevalencia de HTA se incrementará a menos que se implementen grandes medidas preventivas eficaces. Recientes datos del Estudio Framingham sugieren que los individuos normotensos mayores de 55 años tienen un 90 % de probabilidad de riesgo de desarrollar HTA (1).

Según datos publicados por el INEGI la tasa de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en mujeres en el 2001 fue de 59.1 y en hombres de 86.5, para el 2003 en mujeres la tasa fue 91.3 y 60.7 para hombres. Para las enfermedades cerebro vasculares la tasa de mortalidad para el 2001 en mujeres fue 39.5 y para hombres 43.6, para el año 2003 la tasa para mujeres fue 41.4 y 38.0 para hombres (3). Lo que indica que la inmersión de la mujer en la actividad económica, el cambio en el estilo de vida que esto implica y su mayor exposición al estrés ya ha comenzado a reflejarse en su salud, superando incluso las tasas de morbi-mortalidad de los hombres.

La Tabla 1 muestra una clasificación de presión arterial para adultos mayores de 18 años, basada en la media de dos ó más medidas correctas, tomadas con el paciente sentado en cada una de dos ó más visitas en consulta; así como la indicación de tratamiento sintomático o farmacológico de cada estadio (1).

Tabla 1.-Clasificación y Manejo Clínico terapéutico de la PA en adultos			
Clasificación PA	PAS mm/Hg	PAD mm/Hg	Tratamiento Farmacológico
Normal	<120	Y <80	No indicado. Estimular hábitos higiénico dietéticos
Prehipertensión	120-139	ó 80-89	No indicado. Estimular hábitos higiénico dietéticos
HTA: Estadio 1	140-159	ó 90-99	Tiazidas primera elección, IECAS, ARAII, β -Bloqueadores, BCC, combinaciones.
HTA: Estadio 2	>160	ó >100	Combinación de 2 fármacos,

La HTA sistólica aislada (≥ 160 mmHg) representa un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares en mayores de 50 años de edad (1).

La HTA genera cambios patológicos en la vasculatura de todo el organismo, particularmente en los riñones, así como hipertrofia del ventrículo izquierdo, entre otros daños a órganos blanco. El 90 a 95% de los casos de HTA son de origen desconocido (multifactorial) y se denominan HTA primaria o esencial; el 5 a 10% restante se denomina HTA secundaria y se asocia con diversos trastornos renales endocrinos, neurológicos y vasculares (4). Cualquier factor que afecte al gasto cardiaco o la resistencia periférica, provocara un desequilibrio entre estos provocando una modificación en las cifras de la Presión Arterial (PA) (4).

I.1.- REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

1.1.1- El Sistema Nervioso

Está formado por varios órganos que transmiten y procesan toda la información que nos llega desde los órganos de los sentidos, permitiendo así movernos, adaptarnos al ambiente externo y realizar actividades intelectuales. Pero su función no se limita únicamente a eso, también recibe estímulos de todos los órganos internos (5). El sistema nervioso se divide a su vez en dos grandes bloques:

El Sistema Nervioso Central (**SNC**), que está formado por el Encéfalo y Medula Espinal y el Sistema Nervioso Periférico que puede subdividirse en sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo (SNA) (5).

Sistema Nervioso Autónomo (**SNA**).- Se encarga de la regulación del corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, las vísceras, el músculo liso vascular, la presión arterial, el sudor y la temperatura corporal. El SNA se subdivide a su vez, en una porción simpática **Sistema Nervioso Simpático (SNS)** cuyo neurotransmisor principal es la noradrenalina y otra parasimpática **Sistema Nervioso Parasimpático (SNP)**, su neurotransmisor es la acetilcolina (5).

El SNS está distribuido por todo el cuerpo, se ramifica ampliamente, mientras que el SNP lo hace en forma más limitada, solo cuentan con fibras parasimpáticas corazón, pulmones, esófago, estomago, intestino delgado, la mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de los uréteres, su influencia es más circunscrita. El 75% de las fibras nerviosas parasimpáticas pasan por los nervios vagos para todas las regiones torácicas y abdominales (5).

El SNA juega un papel crucial en el control de la presión sanguínea y de la frecuencia cardiaca, siendo ambas importantes factores fisiopatológicos para el desarrollo de la hipertensión (6).

Para el control de la actividad del SNS existen dos sistemas sensores de baroreflejos inhibidores: uno responde a los cambios de la PA (baroreflejos aortocarotídeos) y otro que responde a los cambios en el llenado cardiaco (baroreflejos cardiopulmonares), estos dos sistemas trabajan interconectados para controlar el volumen sanguíneo central y la PA. En respuesta a una caída brusca de la PA, el seno carotideo descarga y envía señales aferentes al núcleo del tracto solitario, para inhibir la rama parasimpática del SNA y activar la rama simpática, lo que deriva en un aumento del ritmo cardiaco y del tono del músculo liso vascular (8).

Los impulsos nacidos en los baroreceptores inhiben el centro vasomotor y cuando la PA disminuye la actividad de los baroreceptores también disminuye, con lo cual el centro vasomotor se libera y el aumento consiguiente de sus descargas simpáticas contribuye a normalizar la PA, este centro afecta también el corazón, de forma tal que paralelamente cualquier aumento o disminución de los impulsos vasoconstrictores aumenta o disminuye también la actividad cardiaca (9).

La HTA no es la única enfermedad que se correlaciona con una sobreestimulación del SNS, la DM, la obesidad, la hiperglucemia (10), enfermedad renal crónica (11), colitis ulcerosa activa (12), síndrome metabólico (13), estenosis mitral (14), fenómeno de Raynaud (15), síndrome de fatiga crónico (16), son algunos padecimientos en los que se ha registrado una disminución de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC) que es un marcador indirecto del desbalance entre el SNS y SNP (10).

1.1.2.- El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

Es un mecanismo de regulación de la presión arterial muy importante en el organismo. La renina se libera bajo ciertas condiciones como son: 1) La disminución de la presión de la arteriola aferente del glomérulo renal captada por baroreceptores en la pared vascular, 2) La disminución de la cantidad de sodio o (cloruros) que llega a la mácula densa, 3) La estimulación directa de terminaciones nerviosas simpáticas o agonistas β -adrenérgicos como la adrenalina en las células del aparato yuxtaglomerular (4).

La hipoxia a nivel renal provoca una disminución del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular, de la excreción de sodio e incrementa la actividad de la renina (17). Así el sistema renina-angiotensina es activado durante la hipoxia y juega un importante papel en producir la liberación de catecolaminas, secundariamente por la activación de los receptores nicotínicos (18).

La renina secretada por el aparato yuxtaglomerular del riñón, actúa sobre un precursor, el angiotensinógeno, para generar después de una serie de pasos bioquímicos al principal mediador químico de los efectos del SRAA: la angiotensina II (ATII) que es uno de los más potentes vasoconstrictores del organismo que actúa ligado a una proteína G, y se acopla a los receptores AT1 y AT2; la ATII por medio de una aminopeptidasa es convertida en Angiotensina III (ATIII) con escaso efecto vasoconstrictor (19).

Los SRAA y SNA se encuentran involucrados de manera relevante en el establecimiento de la HTA y se ha comprobado una estrecha relación entre ellos. Algunos receptores cardiopulmonares parecen ejercer inhibición tónica de la liberación de la renina por inhibición refleja de la salida simpática hacia riñón. Las situaciones que se acompañan de un aumento en la actividad de la renina en plasma suele correlacionarse con una mayor actividad simpática (como el ortostatismo/hipovolemia), se ha visto que los fármacos inhibidores de la actividad adrenérgica alfa y beta disminuyen la actividad de la renina en plasma. Los pacientes que sufren de hipotensión ortostática a veces dejan de presentar el aumento normal de la renina al adoptar la posición de pie (20).

Asimismo, la ATII tiene efecto sobre la actividad del SNA, aumentando la actividad del SNS, sin cambios en los niveles de Noradrenalina durante todo el día (19).

Al presentarse cualquier variación en el tono vasomotor se activa el SNA, por ejemplo si se presenta una disminución del tono del músculo liso vascular se

activará el SNS que liberará noradrenalina o adrenalina para provocar vasoconstricción y activara las células yuxtaglomerulares para que a su vez se libere renina y entre en operación el SRAA. Por el contrario si aumentara el tono vasomotor se estimulara al SNP para producir vasodilatación (21).

La sobreactivación del SRAA hace que su principal efector, la ATII, provoque una excesiva vasoconstricción, incremento de la poscarga y mayor retención de sodio y agua, lo que conduce a un incremento de la PA. Los efectos a largo plazo del incremento de ATII incluyen remodelado cardiaco y vascular, así como un aumento de los riesgos cardiacos, vasculares y renales que conducen a una mayor morbi-mortalidad. Al aumentar ATII y actuar sobre su receptor AT1 aumenta la concentración intracelular de calcio, lo que a nivel cardiaco aumenta la contractilidad y frecuencia cardiaca, a nivel vascular aumenta el tono arteriovenoso y a nivel adrenal aumenta la síntesis de aldosterona. La activación de los receptores AT1 estimula también a la fosfolipasa A2 que convierte a la fosfatidilcolina en ácido araquidonico, que posteriormente es metabolizado a prostaglandinas, tramboxanos y leucotrienos (22).

Actualmente se ha comprobado que la activación de los receptores AT2 de la ATII durante el bloqueo de los receptores AT1 juega un importante papel en el efecto terapéutico de los fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) (23). Los AT2 facilitan la vasodilatación a través de la activación de la sintetiza del oxido nítrico dando como resultado la formación de oxido nítrico (24). En cuanto a su relación con el control del crecimiento y diferenciación durante la vida embrionaria, su reexpresión cuando existe daño endotelial y tras el infarto de miocardio y las angioplastias, es aun incierta, también se especula que ejercen acciones antiproliferativas atenuando la actividad de ATII mediada por los receptores AT1 para promover el crecimiento y proliferación celular. Se ha postulado que el receptor AT1 mediaría la angiogénesis y la vasoconstricción. El uso de antagonistas de los ARAII, selectivos de AT1, permite que queden expuestos a la acción de la ATII solo los receptores AT2 y con ello sus efectos benéficos sobre el control de la PA (22), últimamente en algunos estudios realizados por Morganti A., Klungel OH y col., Maes M, y col., se ha demostrado que el uso de un diurético como primera elección para el tratamiento de la HTA sobre algunos otros fármacos como los ARAII no esta claramente justificado, siendo que este ultimo cumple la mayoría de los requisitos de un antihipertensivo ideal (26, 26, 27).

I.2.- TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existe una gran cantidad de fármacos antihipertensivos que se pueden agrupar en 6 categorías generales:

- 1.- Diuréticos
- 2.- Fármacos con acción sobre el SNC: inhibidores adrenérgicos que actúan a nivel central y periférico, α -bloqueadores, β -bloqueadores, α y β bloqueadores.
- 3.- Bloqueadores de los canales de calcio.
- 4.- Vasodilatadores directos.
- 5.- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y
- 6.- Bloqueadores de los receptores de Angiotensina II.

Dentro del último grupo se encuentra el Irbesartan.

1.2.1.- IRBESARTAN

Es un antagonista peptídico no competitivo, selectivo de los receptores de ATII que posee una alta selectividad por los receptores subtipo AT1, sin afinidad por los receptores AT2. Estructuralmente contiene un anillo de imidazolinona, en el cual un grupo carbonilo, funciona como un aceptador de enlaces de hidrogeno (28).

El Irbesartan revierte todos los efectos conocidos de la ATII, entre ellos respuestas presoras rápidas, respuestas presoras lentas, efectos estimulantes sobre el SNS, todos los efectos sobre el SNC (sed, liberación de vasopresina, aumento del tono simpático), liberación de catecolaminas suprarrenales, secreción de aldosterona, todos los efectos directos e indirectos de AII sobre riñones, todos los efectos que favorecen la proliferación (28).

El irbesartan no requiere biotransformación para ejercer su actividad farmacológica, sufre metabolismo por la vía del citocromo (CYP) P450 isoenzima 2C9, también es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 pero de manera poco significativa (29).

Este fármaco tiene 8,500 veces más afinidad por los receptores AT1 que por los AT2. Tiene una vida media de 11-19 hrs. Su concentración máxima en plasma se alcanza de 1.5 a 2 h., después de su administración. Se une a proteínas en un 90%, se absorbe fácilmente por vía oral, tiene una biodisponibilidad del 60-80%, que es la más alta en su clase. Sufre 20% de

metabolismo hepático por la vía glucurónica y oxidativa, no se han identificado metabolitos activos, su eliminación es 20% por vía renal y 80% por vía biliar. No tiene efectos notables sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol, glucosa o ácido úrico (30). El rango de dosis va de 75-300 mg, se puede administrar con otros antihipertensivos, ya que no se han encontrado interacciones significativas entre el irbesartan y la hidroclorotiazida, nifedipino, simvastatina, tolbutamida, warfarina, digoxina, gel de aluminio y magnesio o los alimentos. Su efecto máximo se alcanza 2 a 4 semanas después de iniciado el tratamiento (29).

Respecto a los efectos adversos, presenta una buena tolerancia, con una baja incidencia de efectos adversos que es similar al placebo (30), si se llegan a presentar por lo general son de intensidad moderada y sólo las cefaleas, astenia, vértigo y mareos, superan una incidencia del 1%. El Irbesartan no libera ni potencia la acción de las cininas, por lo que tiene un riesgo mínimo de producir tos, urticaria o angioedema. Se debe de utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ya que su metabolismo se produce básicamente por el hígado. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de angioedema (especialmente estos han sido producidos por IECA), lactancia y embarazo, estenosis de la arteria renal, e hipersensibilidad al fármaco (30).

I.3.- VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

En los últimos años, se ha reconocido la relación existente entre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) y la mortalidad cardiovascular, incluyendo los eventos de muerte súbita (31).

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en el mundo occidental. La muerte súbita, tiene una frecuencia de 0.1 a 0.2 % en la población global, y su presentación se incrementa dramáticamente en los individuos que sufren de enfermedad coronaria (31).

Hay evidencias experimentales de una asociación entre el aumento de la actividad simpática, la disminución de la actividad parasimpática y la mayor probabilidad de desarrollar arritmias letales (31).

Estos hallazgos han llevado a desarrollar marcadores cuantitativos de la actividad autonómica. La Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), es un marcador electrocardiográfico no invasivo que refleja la actividad de los componentes simpáticos y vagales del SNA sobre el nodo sinusal del corazón (32).

La VFC expresa la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos cardiacos consecutivos (periodos), representa uno de los marcadores más promisorios de la actividad autonómica, ya que provee información relevante sobre las condiciones fisiológicas y patológicas del individuo, con la posibilidad de estratificar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y arritmias (31).

En 1996 la Sociedad de Cardiología Europea y la Sociedad Norteamericana de Electrofisiología, definieron y establecieron las mediciones estándar usadas en la VFC, así como su interpretación fisiológica y clínica (32).

Estas mediciones se clasifican como indicadores en el dominio del tiempo, indicadores en el dominio de las frecuencias e indicadores geométricos (32).

Los indicadores que se pueden obtener, ya sea en el dominio del tiempo o en el de las frecuencias, se pueden calcular usando el total de los datos en un registro corto (5min) (32).

1.3.1- ANÁLISIS EN EL DOMINIO DEL TIEMPO

Este método es muy común y de fácil aplicación para analizar la VFC en el dominio del tiempo, ya que se obtiene de las variaciones en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos. Las estadísticas que se incluyen derivan de la medición directa de los intervalos RR (latido-latido) y mide la dispersión de los datos del tacograma alrededor de su media. Entre los más usuales están:

- SDNN, la desviación estándar de los intervalos normal a normal (NN) en los latido cardiacos, es decir, la desviación estándar de los datos del tacograma, cuya expresión matemática sería:

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}},$$

donde \bar{x} es el valor promedio del registro del tacograma, x_i el pésimo intervalo RR y n el número de datos.

- RMSSD, la raíz cuadrática media de las sucesivas diferencias de NN en los latidos cardiacos, en su forma matemática:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{i-1})^2}{n}}$$

- pNN50, el porcentaje de latidos cuya diferencia entre intervalos adyacentes RR es mayor de 50ms (milisegundos).

El indicador SDNN da una medición global de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El RMSSD y el pNN50 son generalmente relacionados como indicadores de la modulación vagal (parasimpática) del SNA (33).

1.3.2.- ANÁLISIS EN EL DOMINIO DE LAS FRECUENCIAS

Este análisis permite descomponer las variaciones de la frecuencia cardiaca en componentes oscilatorios y definir la amplitud y frecuencia de estos componentes. El análisis espectral de potencia puede llevarse a cabo de dos formas:

1. Por el método no paramétrico, la Transformada Rápida de Fourier la cual es caracterizada por picos discretos de varias frecuencias.
2. Por el método paramétrico el cual es más complejo y necesita verificación adecuada por el modelo escogido.

Cuando usamos la Transformada Rápida de Fourier cada intervalo RR almacenado en la computadora es transformado en bandas con diferentes frecuencias espectrales. El espectro de potencias puede clasificarse en cuatro bandas: ultra bajas frecuencias (por sus siglas en ingles ULF, 0.00005 a 0.0033 Hz), muy bajas frecuencias (VLF, 0.0033 a 0.04 Hz), bajas frecuencias (LF, 0.04 a 0.15 Hz) y altas frecuencias (HF, 0.15 a 0.40 Hz) (33).

En los registros cortos (5 a 10min) se pueden caracterizar los componentes VLF, LF y HF y en los registros largos se incluye la componente ULF, además de las anteriores. Las potencias de LF y HF pueden ser expresadas en valores absolutos (ms^2) o en unidades normalizadas (nu). La normalización de LF y HF se lleva a cabo de la siguiente manera:

$$LF \text{ o } HF (nu) = \frac{LF \text{ o } HF}{TP - VLF - ULF} \times 100 = \frac{LF \text{ o } HF}{LF + HF} \times 100$$

Donde la potencia total (TP) de la VFC es la suma de las cuatro bandas espectrales ULF, VLF, LF y HF, esta es en magnitud igual al valor de SDNN (33).

El componente HF esta generalmente relacionado como un marcador de la modulación vagal, y se correlaciona con RMSSD y pNN50. El componente LF refleja actividad conjunta del sistema simpático y el parasimpático, este

indicador se correlaciona con SDNN. El cociente LF/HF refleja el balance global simpático-vagal y puede usarse como una medida de este balance; se ha visto que en un adulto normal en reposo el cociente generalmente está entre 1 y 2. El componente VLF ha sido encontrado como un determinante mayor de la actividad física, termorregulación y el sistema renina-angiotensina, se correlaciona con SDNN (33).

Como se ha mostrado desde los primeros reportes el interés clínico de la VFC se apreció por primera vez en 1965, cuando Hon y Lee observaron que el sufrimiento fetal era precedido de alteraciones en los intervalos de tiempo entre un latido y otro, antes de algún cambio apreciable en la frecuencia cardiaca. Wolf y col. en 1977, encontraron la asociación entre disminución de la VFC y un alto riesgo de mortalidad en pacientes post-infartados, por ello la VFC se ha utilizado sola o junto con otras variables como un predictor de riesgo en estos pacientes (31). Akselrod y colaboradores, en 1981, utilizaron el análisis espectral de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca para evaluar cuantitativamente el control cardiovascular latido a latido. Estos análisis contribuyeron al entendimiento del papel del SNA en las fluctuaciones del intervalo R-R en el registro de la frecuencia cardiaca. La importancia clínica de la VFC comenzó a ser apreciada al final de los años 80, cuando se confirmó que es un predictor potente e independiente de mortalidad, luego de un infarto agudo del miocardio (31).

Al final de los años 80's y en el curso de los años 90's, muchos estudios reportaron que la disminución de la VFC, fue un predictor adecuado de mortalidad cardiovascular, arritmias y muerte súbita en pacientes con alto riesgo post-infartados (32).

La VFC puede ser usada en pacientes con Falla Cardíaca Congestiva como un marcador predictivo de mortalidad, así como de la progresión de la disfunción ventricular izquierda y la muerte cardíaca súbita (32). Asimismo, una reducción en la actividad parasimpática cardíaca está asociada con un incremento en el riesgo para arterioesclerosis y enfermedades arteriales coronarias (34).

Existen otros métodos disponibles para evaluar el estado del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), como las prueba de reflejos cardiovasculares, pruebas bioquímicas y pruebas cintigráficas, entre otras. Otras técnicas no invasivas basadas en registros electrocardiográficos, utilizadas como marcadores de la modulación autonómica son: sensibilidad de los baroreflejos, intervalos QT, turbulencia de la frecuencia cardiaca y un nuevo método basado en las fluctuaciones a lo largo del ciclo del ritmo sinusal, después de una sola contracción ventricular prematura (32).

El corazón está regulado extrínsecamente mediante procesos de neurotransmisión a través de fibras simpáticas y parasimpáticas, procedentes del centro cardiovascular del tallo cerebral. A su vez el corazón está regulado intrínsecamente por su sistema especializado de conducción eléctrica que genera rítmicamente impulsos que dan lugar a la contracción periódica del músculo cardíaco (31).

La activación simpática actúa mediante la liberación de noradrenalina acelerando la despolarización del nodo sinusal, lo que produce taquicardia y disminuyendo la VFC. La activación parasimpática actúa mediante la liberación de acetilcolina, lo que disminuye el ritmo de descarga del nodo sinusal, produciendo bradicardia y aumento de la VFC. El centro cardiovascular del tallo cerebral también regula la VFC; se retroalimenta con la información periférica, proveniente de receptores localizados en los vasos sanguíneos, articulaciones y músculos, además de los impulsos procedentes de la corteza cerebral (31).

Las variaciones de la frecuencia cardiaca latido a latido, son una consecuencia de las adaptaciones promovidas por el SNA para mantener la homeostasia en el sistema cardiovascular. La integración de la modulación entre el sistema nervioso simpático y parasimpático, determinan la VFC (7).

La utilización de la VFC ha provisto un mejor entendimiento de la participación del SNA en diferentes situaciones fisiológicas y fisiopatológicas del sistema cardiovascular, por otra parte la evaluación de la VFC ha adquirido importancia para la difusión del conocimiento acerca de las alteraciones en los mecanismos involucrados en el control de la presión arterial en la hipertensión (7).

Así mismo la VFC ha se ha empleado en diferentes patologías medicas como la Diabetes Mellitus, la HTA, las enfermedades arterio coronarias y mas recientemente en pacientes con la apnea del sueño (32).

Existen mayores modificaciones de la VFC en mujeres hipertensas que en hombres hipertensos. En un estudio realizado comparando la VFC entre mujeres y hombres normotensos e hipertensos, se encontró una disminución significativa de la VFC en el grupo de mujeres (8).

I.4.- ENTROPÍA MUESTRAL

En 1991 Pincus introduce el término de Entropía Aproximada (ApEn) como un indicador útil para cuantificar la complejidad de la dinámica de las señales biológicas (como es el caso del EEG y del tacograma), que posteriormente es modificado por Richman y Moorman (2000) quienes introdujeron la Entropía Muestral (SampEn) como un indicador de mejores características. Este término está relacionado con la probabilidad de que se repitan secuencias similares en un conjunto de datos (35).

El cálculo de la entropía consiste básicamente en observar que tan parecidos son los segmentos de una señal, si el parecido es mucho entre uno y otro trozo de señal se obtienen valores bajos de entropía, mientras que si el parecido es muy bajo, se obtienen valores altos de entropía (35).

Esto significa que para valores bajos de entropía (donde la curva se torna muy parecida, es decir, muy regular) la información nueva que proporciona al hacer la comparación es casi nula o muy pequeña, mientras que para valores relativamente altos de entropía (donde la curva se ve muy irregular o poco parecida) el grado de información producida es grande (36). Cuando a una señal regular, se le aplican funciones como el seno o coseno, estas se ven siempre iguales a todo lo largo del dominio, lo cual no aporta información nueva, en cambio con una función muy irregular, esto no ocurre, pues cada trozo de la curva tiene información que no aportaría ninguno de los demás trozos de la señal (36).

Los fenómenos fisiológicos producen señales más complejas en sujetos sanos, en comparación con pacientes que padecen alguna enfermedad, es por ello que los valores de entropía que presentan los sujetos sanos son mayores que los de los enfermos (36).

Para ejemplificar lo anterior en la figura 1, se muestran lo que corresponden a señales de tacograma (gráficas de frecuencia cardiaca contra número de latido) obtenidas durante un sueño tranquilo en 2 bebés de 4 meses de edad. La figura (A) corresponde a un niño que tuvo un episodio abortado de síndrome de muerte súbita en el infante (SIDS por sus siglas en inglés sudden infant death syndrome) y la figura B que corresponde al registro de un niño saludable (36).

Varios componentes de la VFC en el dominio del tiempo y de las frecuencias muestran valores muy cercanos para ambas señales, en la señal del niño afectado por SIDS se presenta una media más alta. Si se observan los trazos de la señal en la figura 1 (A) estos parecerían ser más regulares, es decir menos complejos que los de la figura 1 (B) (36). Es decir el valor de entropía para la señal de la fig. **A** es baja y para la **B** es alta.

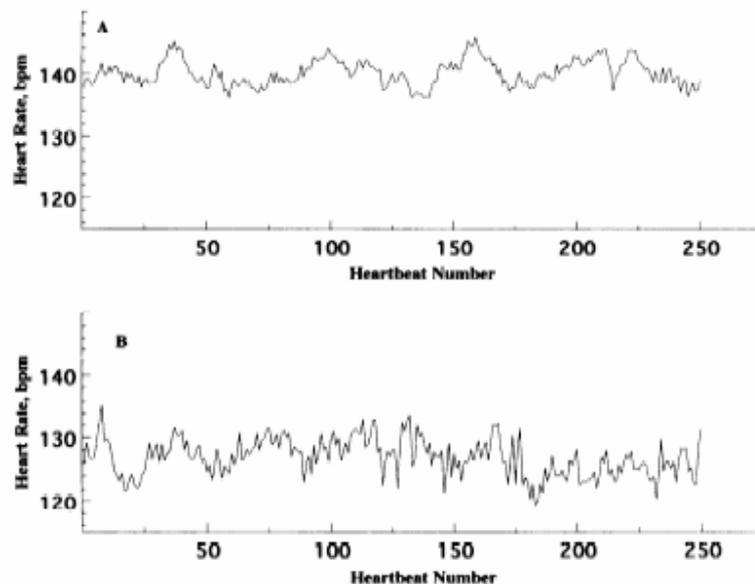


Figura 1. (A) Tacograma de un niño, posterior a un episodio abortado de muerte súbita del infante. (B) Tacograma obtenido de un bebé de 4 meses de edad durante un sueño tranquilo

En los últimos años ha surgido una nueva medida de complejidad, el Método de Entropía Multiescala (MSE por su nombre en inglés: Multiscale Entropy), ha sido desarrollada en base a la cuantificación de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca sobre un rango de escalas de tiempo. El método de MSE está basado en la evaluación de la entropía muestral en múltiples escalas (37).

Dada una serie temporal discreta en una dimensión, se construyen series de "granulado grueso" consecutivas, correspondiente al factor de escala, τ . Primero se divide la serie temporal original en ventanas no traslapadas de longitud τ y se promedian los datos que están dentro de cada ventana (figura 2) (37).

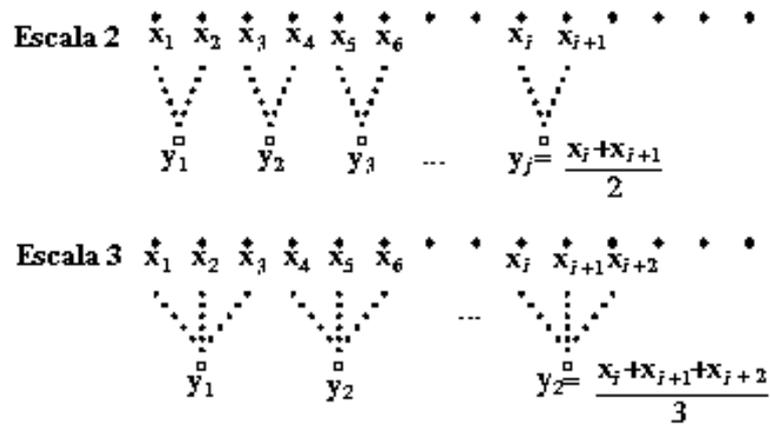


Fig. 2 Representación esquemática del proceso de "granulado grueso". (35)

Para la escala uno la serie temporal es simplemente la serie original. Finalmente se calcula la entropía muestral para cada serie temporal de "granulado grueso" y se construye una gráfica de entropía muestral sobre factor de escala (37).

II.-ANTECEDENTES

Se ha señalado que podrían existir diferencias en la fisiopatología de la hipertensión esencial entre hombres y mujeres. En estudios previos se ha observado que la hipertensión en las mujeres se asocia con secreción menor de renina y con menor reactividad vascular al estrés, en comparación con los hombres hipertensos (7).

Singh y col. encontraron una disminución en la relación LF/ HF pero no así en la PT, RMSSD y HF en mujeres hipertensas en comparación con los hombres hipertensos (7).

En estudios sobre las diferencias de género en sujetos sanos reportaron que la relación LF/HF y las LFn fueron menores en mujeres en comparación con los hombres y las HFn y HF fueron mayores en mujeres que en hombres (7). Estudios anteriores tanto en sujetos sanos como en hipertensos sugieren una mayor actividad parasimpática en mujeres con respecto a la de los hombres, también se propone una disminución del reflejo de la respuesta vagal en mujeres sanas en comparación con los hombres sanos, (7,38) que está de acuerdo con lo reportado por Mezzacappa E.S, Kelsey R.M y col. con respecto a que una disminución en la actividad del SNP da lugar a una mayor incidencia de sufrir una enfermedad cardíaca (39).

Por otro lado algunos estudios sugieren que una disminución en el balance simpático-vagal cardíaco, principalmente con una alta actividad vagal, podría proteger contra el desarrollo de la HTA (40).

El componente HF de la VFC se ha relacionado con la respiración, con la actividad eferente vagal, también refleja la modulación cardíaca parasimpática, en cambio el papel fisiológico de LF es poco claro, Sloan y col. demuestran que LF refleja tanto actividad del sistema nervioso parasimpático, como del sistema nervioso simpático. Junto con esto Vivirla y col. demostraron que al administrar un vagomimético transdérmico como la escopolamina se conduce a un incremento en LF (41, 48).

Cuando LF se expresa en unidades normalizadas LFn enuncia una combinación de la actividad simpática y parasimpática. Aunque para algunos autores LF refleja la actividad simpática, esto es controversial ya que cuando se administra un beta bloqueador adrenérgico resulta en una disminución de LF (32).

En las mujeres la regulación del SNS, así como la activación del sistema adreno-simpático esta atenuada o hay un aumento en la inhibición de este sistema. Las rutas de regulación del SNS son menos sensible al estímulo excitatorio y mas sensible al estímulo inhibitorio en mujeres comparado con los hombres (42). Las diferencias de género en la sensibilidad de los baroreceptores arteriales sugieren que las mujeres podrían tener una mayor sensibilidad en estos, ya que las alteraciones en la presión arterial son más eficientemente controladas en mujeres que en hombres (42). La inhibición de los reflejos cardiopulmonares y de la actividad del SNS es mayor en mujeres, que da como consecuencia posiblemente una mayor función excretora renal. Una disminución sensitiva en la estimulación de los nervios adrenérgicos, pero no así para la noradrenalina, sugiere que las diferencias de género en la neurotransmisión neuroadrenérgica, podrían proteger a las mujeres contra la hiperactividad simpática (42). Lo cual es reforzado por las diferencias de género en la regulación de la liberación de noradrenalina por la vía presináptica alfa 2 adrenoceptores, la respuesta vasoconstrictora al péptido Y y el aclaramiento de catecolaminas. Similarmente la disminución del incremento en plasma de catecolaminas inducido por el estrés en mujeres, sugiere que las mujeres son menos sensibles y/o es menor la respuesta a la activación de la medula adrenal. Esto se soporta en las diferencias de género encontradas, en el contenido, liberación y degradación de catecolaminas en la medula adrenal (42).

El control de la función del sistema simpático adrenal (SSA) es diferente en mujeres y varia en los ciclos oestral y menstrual (42). Se ha reportado una actividad nerviosa simpática significativamente mayor en la fase lútea, mientras que la actividad nerviosa parasimpática es predominante en la fase folicular (38,43).

Las mujeres premenopáusicas tienen un menor tono simpaticoadrenal y un tono vagal dominante comparado con los hombres de su misma edad o de edad media, para el control de la PA. Los estrógenos tienen un papel importante en las diferencias de género en la actividad de SNA, por eso es que las mujeres post-menopáusicas sin terapia hormonal de reemplazo conjugada, invierten esta relación, pero al dosificarles estrógenos, se revierte el déficit vagal y la sobre actividad simpática (44, 45, 46).

Por otro lado el tratamiento de la hipertensión arterial con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), reducen la mortalidad en enfermedades cardiovasculares, produciendo un cambio en el control cardiovascular de la enfermedad, ejemplificado por una mejoría de la actividad parasimpática en pacientes hipertensos y con un incremento de la VFC (43,47). De la misma manera el uso de un antagonista de los receptores

tipo 1 de la angiotensina II (ARAI), también produce los mismos efectos (47).

El uso de Irbesartan para mantener un control a largo plazo de la presión arterial tiene un efecto favorable sobre la VFC, con un incremento de la actividad parasimpática (48), es por ello que produce una reducción de la actividad simpática tanto a nivel cardiaco como sistémico, en pacientes que padecen hipertensión (49). Cuando se ha utilizado otro ARAII como el Telmizartan, en pacientes hipertensos por 14 días, se presentó una progresiva mejoría del balance simpático-vagal (47,50).

Por otra parte desde que se introdujo como medida de complejidad a la entropía aproximada y posteriormente la entropía muestral, se han hecho varios estudios que involucran el análisis de datos fisiológicos mediante estas estadísticas, principalmente en señales de electrocardiograma (ECG) (51) y electroencefalografía (EEG) (52).

Investigaciones han reportado una disminución de la entropía aparente, de la frecuencia cardiaca, asociada con la edad (53), con la disfunción ventricular (54) y con etapas previas a arritmias (55,56). Se reporta también una entropía electroencefalográfica alterada bajo los efectos de la anestesia (52, 57,58).

Se ha asociado en algunos casos una disminución de la hormona del crecimiento, (59, 60) la insulina (61,62), la hormona adenocorticotrópica y la prolactina (63,64) con una disminución de la entropía aparente. La infusión de endotoxinas también provoca una disminución de la entropía aparente (65).

Los reportes sobre la aplicación de la entropía aproximada a la señal de magnetoencefalografía, en la enfermedad de Alzheimer, mostraron que el grado de regularidad que presentaron los pacientes fue mayor que el de los controles (66).

Recientemente, se ha empleado la entropía multiescala para el análisis de series temporales en sujetos sanos, con insuficiencia cardiaca y con fibrilación auricular (37). Cuando se aplica el método en los tacogramas de sujetos sanos y con insuficiencia cardiaca, la entropía multiescala muestra que la dinámica de los sanos es más compleja como se muestra en la (Fig. 3), donde en un principio pareciera que los sujetos sanos presentan valores bajos de entropía pero a medida que va aumentando la escala los valores de entropía de los sujetos sanos aumentan, quedando al final por arriba de los sujetos con fibrilación auricular y de los que sufren insuficiencia cardiaca (37).

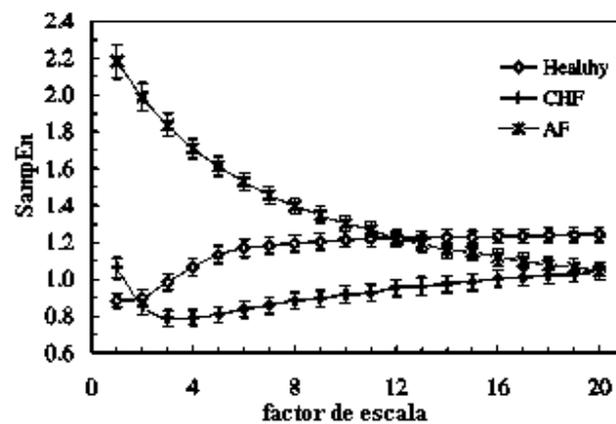


Fig. 3 MSE análisis de las series temporales de sujetos sanos (Healthy), con insuficiencia cardiaca (CHF) y con fibrilación auricular (AF) (37).

Kim HS y col. reportaron que en pacientes hipertensos bajo los efectos de la anestesia, actividad autonómica persistente y una baja entropía aproximada, pueden contribuir a condiciones hemodinámicas inestables.

Debido a la poca investigación acerca de como un tratamiento antihipertensivo con un ARAII influye sobre los componentes de la VFC de manera diferenciada entre hombres y mujeres, junto con la nula o poca investigación sobre la aplicación de la Entropía Multiescala en la hipertensión arterial, es importante evaluar estos dos aspectos entre los pacientes hipertensos.

III.- JUSTIFICACIÓN

La interacción de los SRAA y SNA y su acción sobre la presión arterial, prevé que el tratamiento con Irbesartan modifique la actividad autonómica, particularmente el equilibrio simpático – parasimpático.

Por otra parte, considerando que existen diferencias dependientes del sexo, para las variables bajo estudio, es importante estudiar el efecto del citado tratamiento sobre el equilibrio simpático-parasimpático y la entropía muestral, de manera diferencial en hombres y mujeres.

IV.-HIPÓTESIS

El tratamiento con Irbesartan modifica de manera diferente la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral de hombres y mujeres hipertensos.

V.-OBJETIVO GENERAL

- ❖ Analizar el efecto del tratamiento antihipertensivo con Irbesartan, sobre la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral en mujeres y hombres hipertensos en estadio I según la JNC 7

VI.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Evaluar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral en mujeres y hombres hipertensos, antes y después de tratamiento con Irbesartan.
- ❖ Evaluar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en voluntarios sanos hombres y mujeres.
- ❖ Comparar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral entre hombres y mujeres hipertensos antes y después del tratamiento con Irbesartan.

- ❖ Comparar la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y la Entropía Muestral entre pacientes hipertensos y voluntarios sanos.

VII.-MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevo a cabo en a la Unidad de Investigación "Mario Alvizouri Muñoz", previa aprobación del protocolo por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General "Dr. Miguel Silva", apegándose a los lineamientos de la Ley General de Salud, de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, del Código de Nuremberg y de las Buenas Practicas Cínicas.

Así mismo se solicito a pacientes hipertensos estadio I y a voluntarios sanos el consentimiento informado para su participación en el estudio.

7.1.-DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

7.2.-POBLACIÓN

El estudio se realizo en 20 pacientes hipertensos (10 mujeres y 10 hombres) en estadio I según los criterios de " The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Pressure" (JNC 7), entre 35 y 50 años de edad, que acudieron a la consulta de la clínica de hipertensión del hospital general "Dr. Miguel Silva" SSA, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

Así mismo, se incluyeron en el estudio 10 mujeres y 10 hombres voluntarios sanos en el mismo rango de edades que los pacientes hipertensos.

7.3.-ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Se administró por vía oral cada 24 h, en horario nocturno (entre las 20:00 y las 21:00 h), una tableta de 150 mg de Irbesartan por un período de 6 semanas.

Se ajustó la dosis a 225mg de Irbesartan en dos pacientes hipertensos, un hombre y una mujer, pacientes que a las 2 semanas de tratamiento no mostraron presiones arteriales menores o iguales a 140/90 mmHg. En 2 pacientes hipertensos varones que mostraron cifras bajo 100/70 mmHg. y

datos de hipotensión a las 2 semanas de tratamiento (tiempo en el cual se alcanza el efecto máximo de este fármaco) se redujo la dosis a 75 mg de Irbesartan.

7.4.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes:
 - Hipertensos en estadio I según la JNC 7
 - Edad de 35 a 50 años
 - Firmar hoja de consentimiento informado
- Voluntarios Sanos
 - Edad de 35 a 50 años
 - Firmar hoja de consentimiento informado

7.5.-CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Enfermedades concomitantes tales como:
 - Diabetes mellitus.
 - HTA secundaria.
 - Enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide o lupus
 - Trastornos en la transmisión eléctrica del corazón como bloqueos o semibloqueos, arritmias.
 - Insuficiencia Cardíaca.
 - Enfermedad Coronaria de Alto Riesgo.
 - Alergias a medicamentos.
- Mujeres embarazadas o menopáusicas
- Uso de anticonceptivos orales.
- Uso de terapias alternativas para el control de la HTA
- Residencia fuera de la zona urbana de Morelia.
- Uso de medicamentos para trastornos psiquiátricos

7.6.-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Por petición del paciente.
- Por no apegarse al tratamiento.
- Por control inadecuado de la presión arterial.
- Por surgimiento de alguna enfermedad concomitante durante el estudio.
- Por alergia al medicamento utilizado
- Por cambio de residencia.
- Por embarazo durante el estudio.

VIII.-PROCEDIMIENTO

Una vez que los pacientes hipertensos cumplieron los criterios de inclusión, contando con historia clínica completa, electrocardiograma y estudios de laboratorio pertinentes, fueron sometidos a un periodo de lavado farmacológico de 2 semanas, durante el cual no se les administró a los pacientes hipertensos terapia antihipertensiva.

Durante este periodo se mantuvo una vigilancia continua del paciente, con registros de la presión arterial sistólica/diastólica cada tercer día y evaluación de la sintomatología relacionada con la hipertensión arterial.

Al término del periodo de lavado se realizó a cada participante un registro matutino (entre las 7:30 y 10:30) y un registro vespertino (entre las 19:30 y 22:30) para evaluación de la VFC, con duración de 5 min, mediante un sistema computarizado de registro y análisis.

Inmediatamente después de los registros nocturnos se inició el tratamiento antihipertensivo con Irbesartan: 150 mg por vía oral cada 24 h, entre las 20 y 21 h, por 6 semanas. Se vigiló la eficacia del tratamiento mediante mediciones de la presión arterial, durante el periodo de tratamiento a intervalos de 7 días durante las primeras 2 semanas y a intervalos de 15 días durante el resto del periodo de tratamiento.

Al término de este periodo de tratamiento se repitió el registro de la VFC, de la misma manera descrita.

Todos los registros de la VFC en mujeres, se realizaron durante la fase folicular del ciclo estral (1-14).

A los voluntarios sanos que participaron en el estudio se les realizó historia clínica, electrocardiograma y exámenes de laboratorio de rutina, así como registros de la VFC, con un intervalo de 6 semanas de la misma manera que con los pacientes hipertensos. Al igual que a las pacientes hipertensas, todos los registros de la VFC en las voluntarias sanas, se realizaron durante la fase folicular del ciclo estral (1-14).

IX.-RESULTADOS

En el estudio participaron 10 mujeres y 10 hombres con diagnóstico de hipertensión en el estadio I del JNC7, 10 voluntarias sanas y 10 voluntarios sanos.

El estudio lo completaron los 10 hombres hipertensos, los 10 hombres voluntarios sanos y las 10 mujeres hipertensas, solo 3 de las mujeres voluntarias sanas completaron el estudio, las 7 restantes solo acudieron al primer registro de los parámetros de la VFC, por causas diversas como la falta de tiempo, no poder ser localizadas o no acudir a las citas concertadas con ellas en varias ocasiones.

Las características de los participantes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los participantes en el estudio.						
PARTICIPANTES	EDAD		PESO (Kg)		TALLA (m)	
	Prom.	De.	Prom.	De.	Prom.	De.
Hombres HTA	43.4	5.04	86.6	17.18	1.73	0.089
Voluntarios sanos	41.7	3.68	78.9	9.93	1.72	0.046
Mujeres HTA	45.1	3.97	74.8	9.48	1.56	0.075
Voluntarias sanas	37.7	3.46	58.8	6.36	1.57	0.054

9.1.-REGISTROS BASALES

Las figuras 1 y 2 muestran aquellos indicadores de VFC donde se observaron diferencias estadísticamente significativas en las evaluaciones matutinas y vespertinas, entre mujeres y hombres sanos.

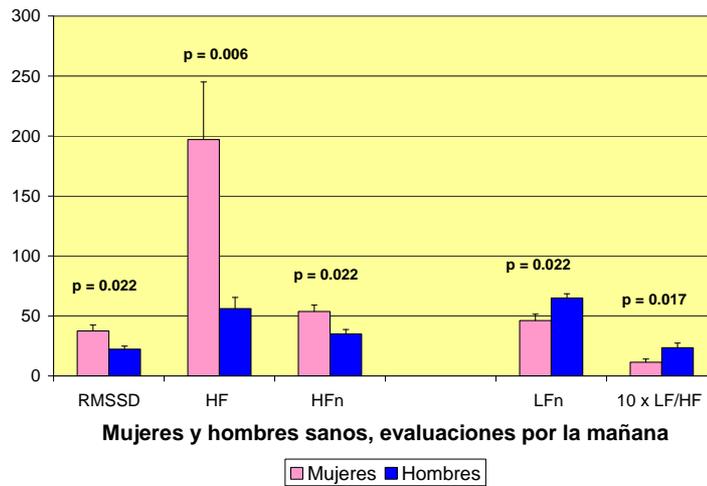


Fig. 1. Indicadores de VFC con diferencia estadística (Mann-Whitney) entre mujeres y hombres sanos (evaluaciones matutinas).

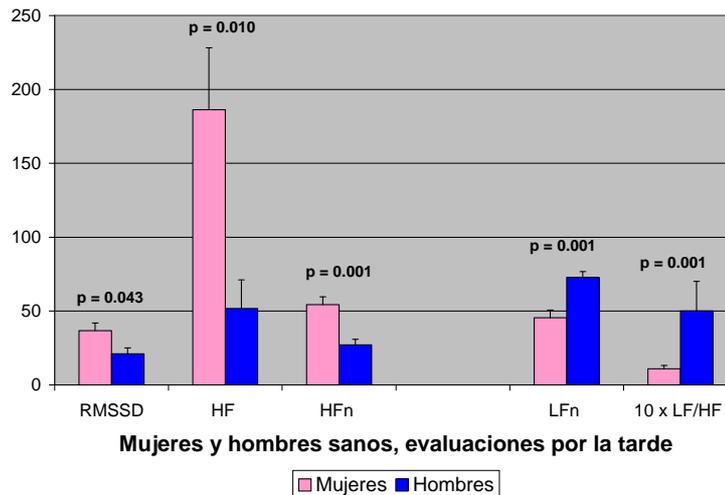


Fig. 2. Indicadores de VFC con diferencia estadística (Mann-Whitney) entre mujeres y hombres sanos (evaluaciones vespertinas).

La figura 3 muestra los indicadores de VFC que resultaron estadísticamente significativos al comparar mujeres sanas contra hipertensas y hombres sanos contra hipertensos antes del tratamiento. Estos valores corresponden a las evaluaciones vespertinas; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las evaluaciones matutinas.

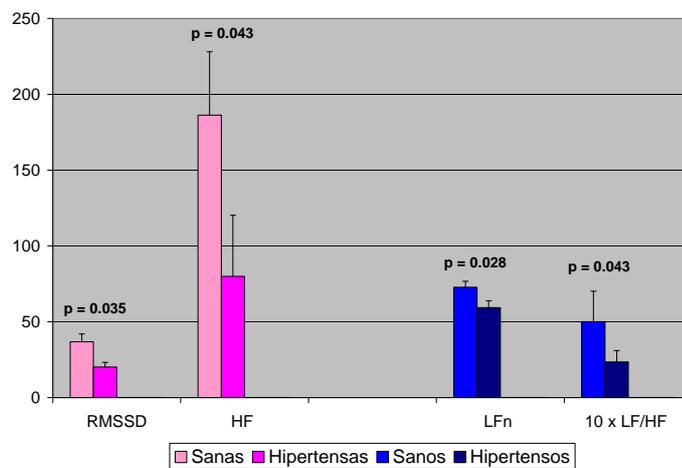


Fig. 3. Indicadores de VFC con diferencia estadística (Mann-Whitney) entre mujeres sanas e hipertensas y entre hombres sanos e hipertensos (evaluaciones vespertinas).

9.2.-EFECTO DEL TRATAMIENTO

Al comparar los indicadores de VFC evaluados por la mañana, antes contra después del tratamiento, en el grupo de hombres hipertensos, se observan diferencias significativas sólo para HF, que se presenta de manera grafica en la figura 4. Sin embargo, este indicador no mostró este comportamiento en la evaluación vespertina. Los resultados de estas mismas comparaciones en los grupos de mujeres hipertensas y voluntarios sanos tampoco fueron estadísticamente significativos.

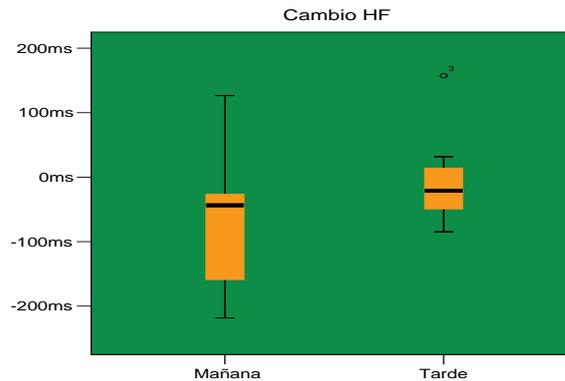


Fig. 4 Cambio en la evaluación del indicador HF (después menos antes del tratamiento), en el grupo de hombres hipertensos. Para las evaluaciones matutinas se aprecia el rango intercuartílico de las diferencias por debajo de 0, con una disminución significativa después del tratamiento ($p < 0.04$, Wilcoxon).

Relacionado con el resultado anterior, se encontró que antes del tratamiento el grupo de hombres hipertensos mostraba una diferencia significativa entre las evaluaciones matutina y vespertina del indicador HF (mayor por la mañana), diferencia estadística que desaparece después del tratamiento (Fig. 5). El mismo resultado se presenta para el indicador RMSSD (Fig. 6) y para la Potencia Total (Fig. 7)

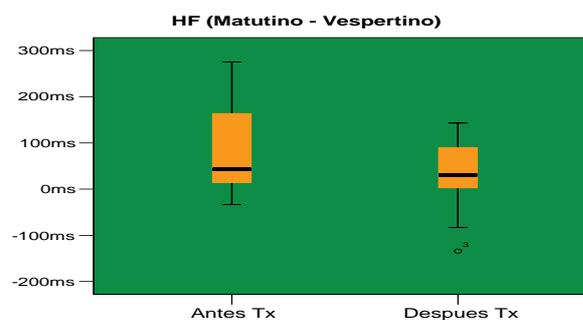


Fig. 5 Cambio en HF (valor matutino menos vespertino), en el grupo de hombres hipertensos, antes y después del tratamiento. Antes del tratamiento el rango intercuartílico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.02$, Wilcoxon); después del tratamiento la diferencia no es significativa.

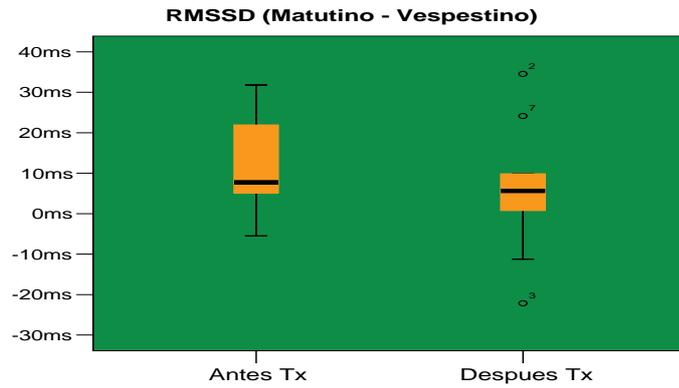


Fig. 6 Cambio en RMSSD (valor matutino menos vespertino), en el grupo de hombres hipertensos, antes y después del tratamiento. Antes del tratamiento el rango intercuartilístico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.02$, Wilcoxon); después del tratamiento la diferencia no es significativa.

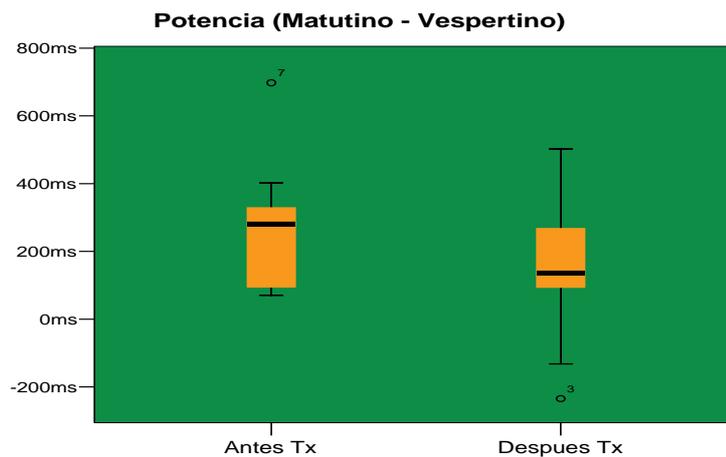


Fig. 7 Cambio en la potencia total (valor matutino menos vespertino), en el grupo de hombres hipertensos, antes y después del tratamiento. Antes del tratamiento el rango intercuartilístico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.005$, Wilcoxon); después del tratamiento la diferencia no es significativa.

9.3.-VOLUNTARIOS SANOS

En el grupo de los voluntarios sanos, no se observó diferencia alguna entre los registros de las evaluaciones básicas de los indicadores de la VFC y los valores correspondientes una vez transcurrido el periodo de 6 semanas de tratamiento, de los pacientes hipertensos.

Sin embargo, es de hacer notar que las comparaciones de los valores matutinos menos los vespertinos de la mañana menos los de la tarde de HF y RMSSD en los voluntarios sanos, al inicio y 6 semanas después, siguen un patrón inverso al mostrado por los hipertensos: la diferencia no existe al inicio y se observa al final. Las figuras 8, 9, 10 y 11 ilustran este resultado.

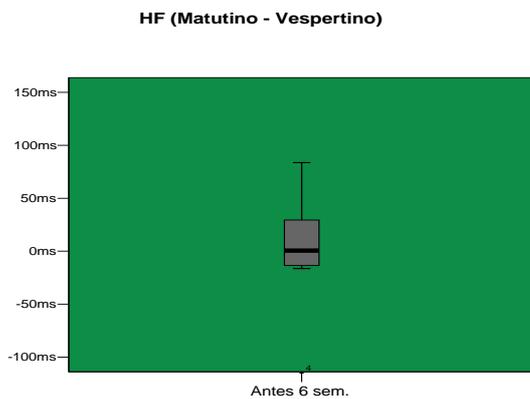


Fig. 8

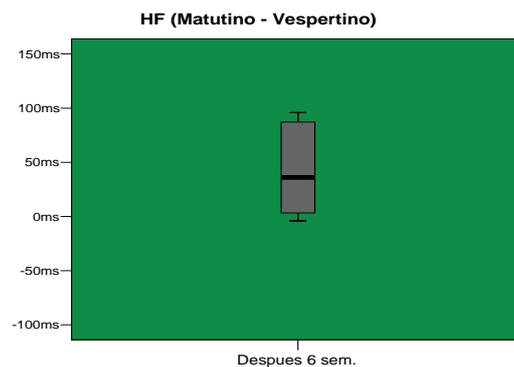


Fig. 9

Fig. 8 y 9 Cambio en HF (valor matutino menos vespertino), en el grupo de voluntarios sanos, antes y después del periodo de 6 semanas. Después del periodo de 6 semanas el rango intercuartílico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.04$, Wilcoxon); antes del tratamiento la diferencia no es significativa.

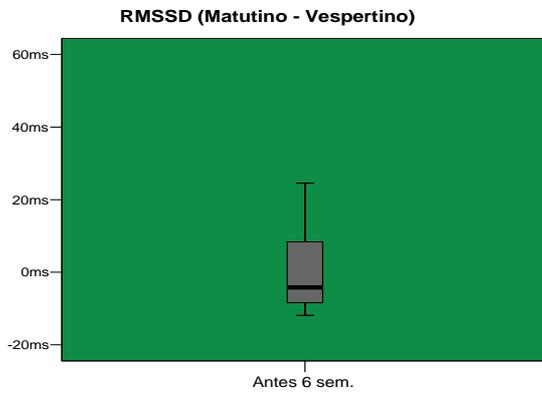


Fig. 10

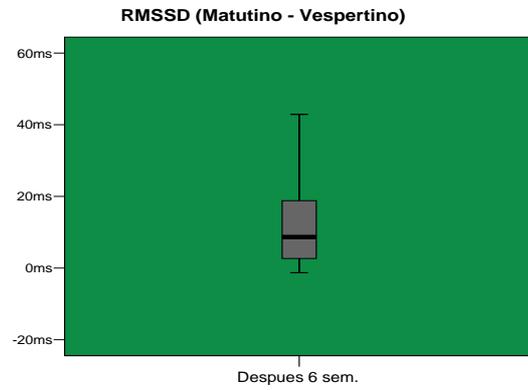


Fig. 11

Fig. 10 y 11 Cambio en RMSSD (valor matutino menos vespertino), en el grupo de voluntarios sanos, antes y después del periodo de 6 semanas. Después del periodo de 6 semanas el rango intercuartilítico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.02$, Wilcoxon); antes del tratamiento la diferencia no es significativa.

9.4.-MUJERES HIPERTENSAS

En las mujeres hipertensas no se observa diferencia entre las evaluaciones de los indicadores de VFC antes y después del tratamiento con Irbesartan. Sin embargo, es de hacer notar que las comparaciones de los valores de la mañana menos los de la tarde de RMSSD y Potencia Total (Power), antes y después del tratamiento, siguen un patrón inverso al mostrado por los hipertensos: la diferencia no existe al inicio y se observa al final. Las figuras 12,13 14 y 15 ilustran este resultado.

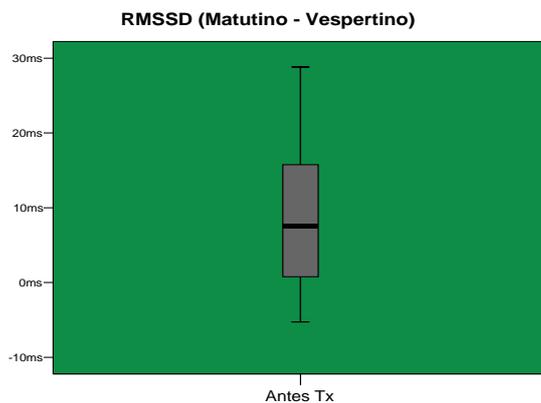


Fig.12

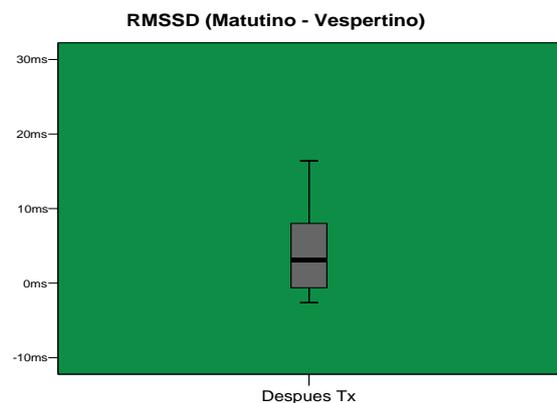


Fig.13

Fig. 12 y 13 Cambio en RMSSD (valor matutino menos vespertino), en el grupo de mujeres hipertensas, antes y después del periodo de tratamiento. Después del tratamiento se tiene una disminución significativa por la tarde ($p < 0.04$, Wilcoxon); antes del tratamiento la diferencia no es significativa ($p < 0.06$, Wilcoxon).

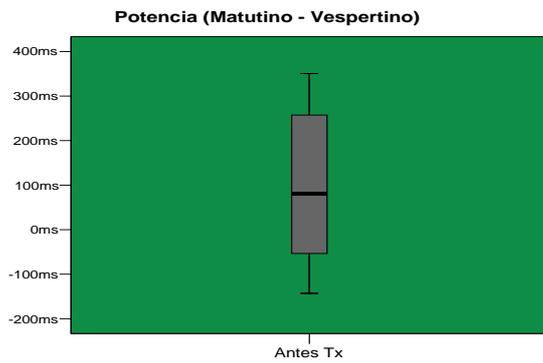


Fig. 14

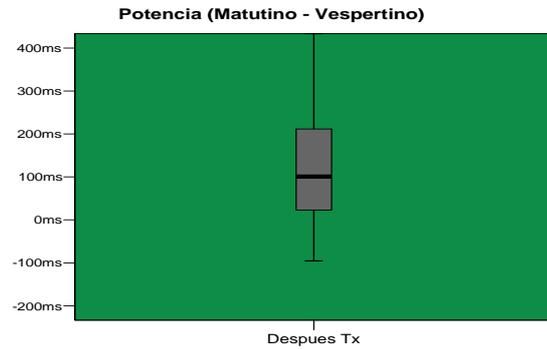


Fig. 15

Fig. 14 y 15 Cambio en la potencia total (valor matutino menos vespertino), en el grupo de mujeres hipertensas, antes y después del periodo de tratamiento. Después del tratamiento el rango intercuartilístico de las diferencias se encuentra por arriba de 0, con una disminución significativa por la tarde ($p < 0.03$, Wilcoxon); antes del tratamiento la diferencia no es significativa.

9.5.-ENTROPIA MUESTRAL

Al comparar el grupo de mujeres y hombres hipertensos no se encuentran diferencias antes del tratamiento con Irbesartan en el horario matutino (Fig. 16), sin embargo; en las voluntarias sanas se observa una mayor entropía en comparación con las pacientes hipertensas, en las escalas 4 y 5 en el horario matutino, marcándose mas estas diferencias entre estos dos grupos en el horario vespertino en las escalas 1, 2, 4, 5, 6, 7 y 9, como lo muestra la Fig. 17.

En cambio cuando se hace la comparación entre el grupo de hombres hipertensos y voluntarios sanos, no se observa diferencia en ninguna de las escalas, tanto en el horario matutino como vespertino, Fig. 16

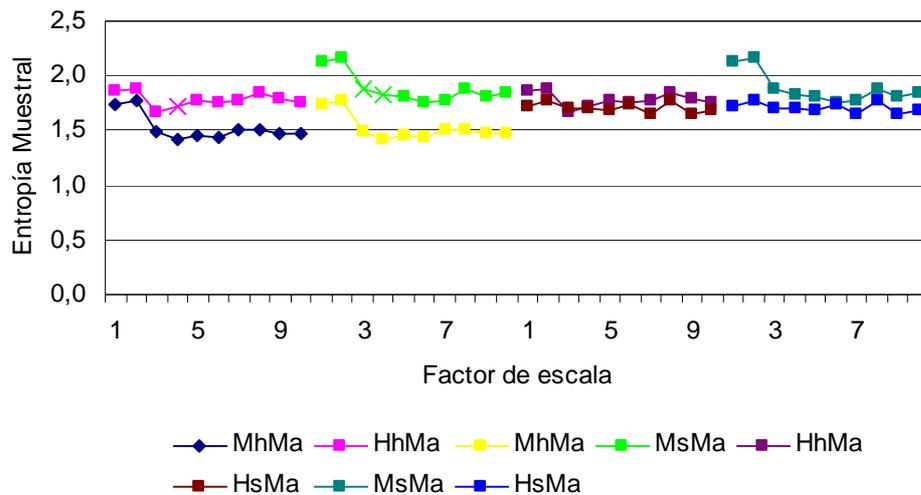


Fig. 16 Comparación de los promedios de las entropías de Mujeres hipertensas por la mañana (MhMa), Hombres hipertensos por la mañana (HhMa), Mujeres sanas por la mañana (MsMa) y Hombres sanos por la mañana (HsMa) antes del tratamiento. El marcador X sobre las curvas señala las escalas donde las diferencias son significativas ($p < 0.05$, Wilcoxon)

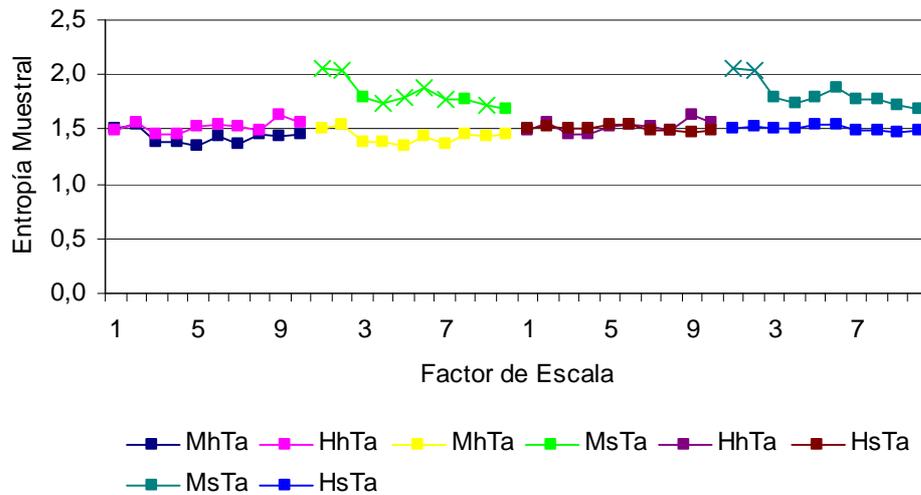


Fig. 17 Comparación de los promedios de las entropías Mujeres hipertensas por la tarde (MhTa), Hombres hipertensos por la tarde (HhTa), Mujeres sanas por la tarde (MsTa) y Hombres sanos por la tarde (HsTa). El marcador X señala una $p < 0.05$ (Wilcoxon).

Cuando se comparó el grupo de mujeres y hombres hipertensos se observaron diferencias antes del tratamiento entre el horario matutino y vespertino, al igual que después del tratamiento en estos mismos horarios, sin embargo; cuando se comparo antes contra después del tratamiento estas diferencias desaparecieron, como lo muestra la figura 18.

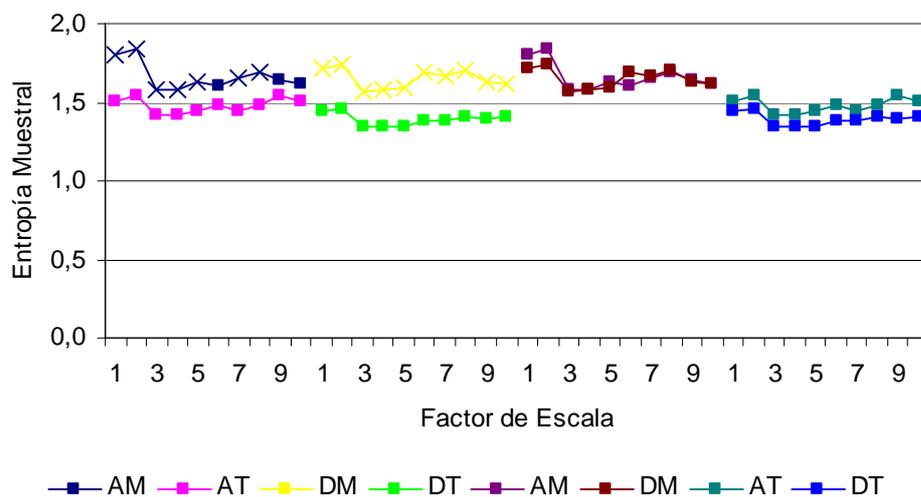


Fig. 18 Comparaciones de los promedios de las entropías para el grupo de hipertensos (hombres y mujeres) antes del tratamiento en la mañana (AM), antes del tratamiento en la tarde (AT), después del tratamiento en la mañana (DM), después del tratamiento en la tarde (DT). El marcador X señala las diferencias significativas ($p < 0.05$, Wilcoxon).

X.-DISCUSIÓN

Al comparar los datos de los registros basales de la VFC, mujeres contra hombres sanos, en los horarios matutino y vespertino, los únicos indicadores que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron RMSSD, HF y HF_n (fig. 1). Los resultados publicados asocian estos 3 indicadores con actividad parasimpática (28), por lo que puede concluirse que dicha actividad es mayor en las mujeres que en los hombres sanos.

Asimismo, los indicadores LF_n y LF/HF fueron mayores para los voluntarios sanos en comparación con las mujeres sanas, lo que podría estar asociado con una mayor actividad simpática, de acuerdo con algunos de los resultados publicados (28). Sin embargo, la asociación del indicador LF (y en consecuencia LF_n y LF/HF) con el sistema simpático en la actualidad es controversial, ya que evidencias recientes sugieren que tanto los reflejos parasimpáticos como simpáticos contribuyen al valor de LF, junto con otros factores como la postura del sujeto (28, 41), las conclusiones que pueden obtenerse a través de este indicador requieren de más estudios y análisis, que den mayor información acerca de la relevancia de ambas ramas del sistema nervioso autónomo y sus métodos de evaluación.

Por otro lado, la diferencia encontrada en los indicadores LF/HF y LF_n=LF/(LF+HF) (fig. 1) también podría explicarse por un menor valor de HF, lo esperado para los hombres sanos de acuerdo a lo encontrado por Sztajzel J. (32) y lo arrojado por nuestros resultados, ya que en ambos indicadores HF se encuentra en el denominador y entre más pequeño sea el denominador mayor será el resultado (32). Esta observación nos lleva a postular que en los hombres existe "una menor actividad parasimpática", en sustitución de "una mayor actividad simpática".

Estos resultados corroboran la existencia de diferencias relacionadas con el sexo entre hombres y mujeres con respecto a la actividad del SNA, como es referido por Evans JM, Ziegler MG y col. (67) que reportan un dominio parasimpático en la regulación de la frecuencia cardiaca en mujeres y del SNS en hombres, con la salvedad de la interpretación alternativa dada en el párrafo anterior.

Al comparar los resultados basales entre voluntarios sanos y pacientes hipertensos de ambos sexos, se encontraron diferencias significativas en la evaluación vespertina de la VFC, con mayores valores para RMSSD y HF en las voluntarias sanas en comparación con las hipertensas (figura 3), indicando una mayor actividad parasimpática en las primeras (7,34), hecho que al parecer, las protege en parte de desarrollar hipertensión arterial como lo menciona Dabiré H, Brahimi M y col. (40).

De la misma manera, los voluntarios sanos presentan valores de LFn y LF/HF mayores que los de los hipertensos, nuevamente sólo por la tarde (figura 3), y de acuerdo con lo anteriormente expuesto, en lugar de interpretar este resultado como una mayor actividad simpática para los sanos, podríamos decir que el resultado corresponde a un valor bajo de HF, que caracteriza a los hombres sanos con relación a las mujeres.

Alternativamente, el hecho de que las diferencias entre sanos(as) e hipertensos(as) se presenten sólo en las evaluaciones vespertinas y no en las matutinas sugiere que están involucrados los ritmos circadianos de las actividades simpática y parasimpática y que un desfazamiento o alteración de dicho ritmo podría explicar el resultado señalado: un corrimiento del máximo o del mínimo, o una pérdida del ritmo podrían propiciar las diferencias encontradas. La prueba de esta hipótesis requiere de estudios posteriores.

Es relevante señalar un patrón en los resultados hasta aquí señalados: con la hipertensión disminuyen los parámetros que distinguían a las mujeres y hombres sanos (figura 3). Así, HF y RMSSD que eran mayores para sanas (en comparación con hombres) disminuye para mujeres hipertensas y tanto LFn como LF/HF que eran mayores para sanos (en comparación con mujeres) disminuye para hombres hipertensos (figura 3).

Los resultados arriba mencionados acorde a lo reportado por Mezzacappa E., Kelsey RM y col.(39), quienes observaron que una disminución en la actividad del SNP da lugar a una mayor incidencia de evento isquémico en el miocardio; podría indicar que las mujeres hipertensas pierden esta protección y son mas vulnerables a sufrir eventos isquémicos.

Al comparar los indicadores de VFC antes contra después del tratamiento, la única diferencia significativa encontrada fue una disminución de HF para los hombres hipertensos en la evaluación matutina (figura 4). De acuerdo a lo anteriormente señalado, acerca de que los menores valores de LFn y LF/HF de los hipertensos en comparación con los sanos pueden explicarse por una HF elevada en el denominador, este resultado nos indica que el fármaco fue capaz de modificar ese parámetro hacia la normalidad.

El hecho de que este resultado no se presente para las evaluaciones vespertinas sugiere un efecto sobre el ritmo circadiano de la actividad parasimpática, que requiere de posteriores estudios para confirmarse.

La hipótesis de que la magnitud de HF (o su ritmo) se modifica en los hombres por el tratamiento, se refuerza al comparar las evaluaciones matutinas contra las vespertinas de dicho indicador: antes del tratamiento se

observa un valor mayor por la mañana para este parámetro y la diferencia se pierde después del tratamiento (figura 5). Asimismo, RMSSD y Potencia Total (indicadores correlacionados con HF) siguen el mismo comportamiento (figuras 6 y 7).

Reforzando que las diferencias observadas entre valores matutinos y vespertinos de los indicadores señalados (significativas antes pero no después del tratamiento) se encuentran asociadas con el efecto del fármaco, los voluntarios sanos presentan un comportamiento diferente: las diferencias entre los valores matutinos y vespertinos de HF y RMSSD no son significativas antes pero si después del tratamiento (figuras 8, 9.10 y 11).

Aún cuando las mujeres hipertensas no mostraron diferencias en los indicadores de VFC antes contra después del tratamiento, en las comparaciones mañana contra tarde presentan un comportamiento contrario al de los hombres hipertensos, puesto que antes del tratamiento no existen diferencias significativas en RMSSD y Potencia Total, que se observan después del tratamiento (figuras 12, 13 14 y 15).

Estos resultados indican que existe una diferencia relacionada al sexo en cuanto al efecto del Irbesartan sobre la actividad autonómica. Este tipo de diferencias ya se han reportado para otros medicamentos que se encuentran en el mercado, como la Mirtazapina, un antidepresivo para el que las mujeres de todas las edades presentan un mayor tiempo de eliminación que los hombres (el tiempo promedio para las mujeres es de 37 horas contra 26h. para los hombres), y el Maleato de Roziglitazona, un agente antidiabético oral, que en estudios de monoterapia tubo una mayor respuesta terapéutica en mujeres que en hombres.

En cuanto a los resultados que observamos en la entropía muestral, cuando se compararon los grupos de voluntarios sanos y pacientes hipertensos, no se encontraron importantes diferencias entre la entropía de uno y otro grupo (fig. 16).

En cambio, al analizar los datos de las voluntarias sanas contra las pacientes hipertensas, se encuentran mayores valores para las mujeres voluntarias sanas, en comparación con las hipertensas, en el horario vespertino (fig. 17), lo que está de acuerdo con la propuesta de una mayor complejidad en la salud que en la enfermedad (37), señalando además que es importante considerar la importancia del ritmo circadiano en dichas propuestas. Asimismo, cuando se comparó a los hombres hipertensos contra los voluntarios sanos en el mismo horario, no se observaron diferencias significativas (fig. 17).

Estos resultados sugieren que existe una diferencia ligada al sexo en cuanto a la respuesta que hombres y mujeres tienen ante la Hipertensión Arterial (42), observándose un descenso de la entropía para el sexo femenino y no para el masculino. Es importante descartar que no existen en la literatura estudios referentes a comparar las diferencias de acuerdo al sexo entre hombres y mujeres para la entropía muestral.

Las diferencias encontradas para la entropía muestral al conjuntar en un solo grupo los datos de los hombres y mujeres hipertensos (ya que no se observaron diferencias significativas entre estos dos grupos) y hacer las comparaciones de los horarios matutino contra vespertino, antes y después del tratamiento con Irbesartan (figura 18), muestran un descenso de la entropía por la tarde, esto se puede interpretar como una mayor actividad del organismo por la mañana o con un mayor número de sistemas activados.

En cambio cuando se compararon los datos de antes contra después del tratamiento con Irbesartan no se encontraron diferencias significativas, concluyendo con esto que los cambios que se presentaron al comparar los datos de mañana y tarde no fueron dependientes del efecto del medicamento.

XI.-CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que el tratamiento antihipertensivo con irbesartan afecta de manera diferente la actividad autonómica de mujeres y hombres hipertensos, particularmente el ritmo circadiano de la actividad parasimpática en los hombres que se ve modificado por la acción del fármaco. El tratamiento tiende a restaurar los valores correspondientes a sujetos sanos.

El estudio enfatiza la importancia de comparar el efecto de un tratamiento farmacológico de manera diferencial en hombres y mujeres con alguna patología. Ya una serie de antecedentes han demostrado que existen diferencias dependientes del sexo en los fenómenos fisiológicos, particularmente en la absorción, metabolismo y eliminación de un fármaco.

También se comprueba una vez más la utilidad de métodos indirectos no invasivos como la VFC, que nos ayudo a observar las diferencias existentes en la actividad del SNA, tanto las relacionadas con el sexo, como con el horario de toma de las evaluaciones.

Los resultados obtenidos demuestran la utilidad de la aplicación de ciencias como la Física y las Matemáticas en la investigación clínica, a través de conceptos básicos como la potencia espectral del tacograma y la Entropía Muestral, los resultados observados en esta ultima, indican que el uso de este análisis podría ofrecer a la medicina clínica una alternativa más para determinar el riesgo de enfermedad y con esto ayudar a prevenir muchas de las consecuencias que presentan los pacientes cuando ya son diagnosticados.

El uso de estas ciencias en la clínica médica nos proporcionan elementos para mejorar los tratamientos ya establecidos y la prevención de patologías con una alta incidencia de morbi-mortalidad.

XII.-BIBLIOGRAFÍA

- (1) The Seventh Report of the Joint National Comate on Prevention. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 7. 2003; 6.
- (2) Chobanian A. Control of hypertension--an important national priority. N Engl J Med 2001; 7: 534-535.
- (3) Fuente: Elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/ Secretaria de Salud Dirección General de Información en Salud. CONAPO. Proyecciones de la Población de México. 2000-2050. México, 2002.
- (4) Robinson S.L, Cotram R.S. Riñon. En Robinson S.L, Cotram R.S. Patología Estructural y Funcional.. Interamericana, México 1994. pp 1024-1028.
- (5) Gray H. Bases Anatómicas de la Medicina y la Cirugía. 13va. ed. Harcourt Brace: España. Capitulo 8. 1998.
- (6) Da Silva Menezes J, Graner M, Tavares D. Análisis of Herat rate variability in hypertensive patients befote and after treatment whith angiotensin II-coverting enzyme inhibitors. Arquivos Brasileiros de Cardiología 2004;83:169-172.
- (7) Sevre K, Lefrandt J, Nordby G y col. Autonomic Function in Hypertensive and Normotensive subjects, The Importance of Gender. Hypertension. 2001; 37:1351-1356.
- (8) Kowal RC, Wasmund SL, y col. Poor baroreflex gain is a marker of heightened sympathetic activity post-tachycardia termination in humans. Clin Auton Res. 2003; pp 443-46.
- (9) Malpas SC. What sets the long-term level of sympathetic nerve activity: is there a role for arterial baroreceptors? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004; R1-R12.
- (10) Sajadieh A, Wendelboe, Rasmussen V, Ole H, Abedini S, Fischer J. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. J European Heart .2004; 25: 363-370.

- (11) Kotanko P. Cause and consequences of sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2006;24:95-9.
- (12) Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, Rimoldi A, Perego F, Barbic F, Bevilacqua M, Vago L, Porro GB, Malliani A. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:R224-32.
- (13) Kaaja RJ, Poyhonen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens.* 2006;24:131-41.
- (14) Ozdemir O, Alyan O, Soylu M, Metin F, Demir AD, Geyik B, Aras D, Ozbakir C, Cihan G, Sasmaz H, Korkmaz S. Sympathetic overactivity in patients with rheumatic mitral stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2004;9:352-7.
- (15) Turton EP, Kent PJ, Kester RC. The aetiology of Raynaud's phenomenon. *Cardiovasc Surg.* 1998;6:431-40.
- (16) Winkler AS, Blair D, Marsden JT, Peters TJ, Wessely S, Cleare AJ. Autonomic function and serum erythropoietin levels in chronic fatigue syndrome. *J. Psychosom Res.* 2004;56:179-83.
- (17) Evans RG, Burke SL y col. Renal responses to acute reflex activation of renal sympathetic nerve activity and renal denervation in secondary hypertension. *Am J Physiology Regul Integral Comp Physiology.* 2007;293:R1247-56.
- (18) Lapner K., Perry S. The role of angiotensin II in regulating catecholamine secretion during hypoxia in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *The Journal of Experimental Biology.* 2001;204: 4169–4176.
- (19) Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR, Nadeau R, Dube B, Florescu M, Lamarre-Cliche M, Poirier L, Larochelle P, de Champlain J. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:1251-60.
- (20) Randall RD, Zimmerman BG. Abolition of long-term vascular influence of renin-angiotensin system. *Am J Physiology.* 1990; 259:H543-H553.

- (21) Sistema nervioso autónomo; médula suprarrenal. En Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana, México 1992; pp 683-694.
- (22) De la Serna F. Sistema Renina –Angiotensina-Aldosterona. Insuficiencia Cardíaca. 1999, pp 27-39.
- (23) Xu J, Carretero OA, Liu YH, Shesely EG, Yang F, Kapke A, Yang XP. Role of AT2 receptors in the cardioprotective effect of AT1 antagonists in mice. Hypertension. 2002;40:244-50.
- (24) Savoia C, Ebrahimian T, He Y, Gratton JP, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin II/AT2 receptor-induced vasodilation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats involves nitric oxide and cGMP-dependent protein kinase. J Hypertens. 2006;24:2417-22.
- (25) Morganti A. Treating hypertension in women: open-ended questions and therapeutic options. J Hypertens Suppl. 2002; 20:S44-6.
- (26) Klungel OH, de Boer A, Paes AH, Seidell JC, Bakker A. Sex differences in antihypertensive drug use: determinants of the choice of medication for hypertension J Hypertens. 1998; 16:1545-53
- (27) Maes M, Van Gastel A, Delmeire L, Kenis G, Bosmans E, Song C. Platelet alpha2-adrenoceptor density in humans: relationships to stress-induced anxiety, psychasthenic constitution, gender and stress-induced changes in the inflammatory response system. Psychol Med. 2002; 32:919-28
- (28) Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. Circulation 2001;103:904-912
- (29) Marino MR, Vachharajani NN. Drug interactions with irbesartan. Clin Pharmacokinet. 2001; 40:605-14.
- (30) Porta OB., Borrás AC., Jiménez T N. Normalización del intercambio terapéutico de antagonistas del receptor de la angiotensina-II para el tratamiento de la hipertensión en el medio hospitalario. Farm Hosp. 2005; 29:104-112.
- (31) Gallo J., Farbiarz J., Alvarez DL. Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia Cardíaca, IATREIA. 1999; 12(2):61-71.
- (32) Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly. 2004; 134:514-522.

- (33) Malik M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93:1043-1065.
- (34) Gianaros PJ, Salomon K, Zhou F, y col. A greater reduction in high-frequency heart rate variability to a psychological stressor is associated with subclinical coronary and aortic calcification in postmenopausal women. *Psychosom Med*. 2005; (4):553-60.
- (35) Pincus SM, Cummins TR, Haddad GG. Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants. *Am J Physiol* 1993; 264:R638-R646.
- (36) Richman JS. Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H2039-H2049.
- (37) Costa M., Goldberger A.L., Peng C.K. Multiscale Entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2005; 71(2 Pt 1):021906.
- (38) Yildirim A, Kabakci G, Akgul E, y col. Effects of menstrual cycle on cardiac autonomic innervation as assessed by Heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 60-63.
- (39) Mezzacappa ES, Kelsey RM, Katkin ES, Sloan RP. Vagal rebound and recovery from psychological stress. *Psychosom Med*. 2001; 63:650-7.
- (40) Dabiré H, Brahim M, Hadj-Brahim F, Le Clésiau H, Attali JR, Valensi P. Role of vagosympathetic balance in obesity-induced hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004; 97:749-52.
- (41) Sloan R., McCreath H., Tracey K. y col. RR Interval Variability Is Inversely Related to Inflammatory Markers: The CARDIA Study. *Mol. Med*. 2007; 13: 178-184.
- (42) Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, Haywood JR. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999; 26:122-6.
- (43) Sato N, Miyake S. Cardiovascular reactivity to mental stress: relationship with menstrual cycle and gender. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004; 215-23.

- (44) Christou DD, Jones PP, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Seals DR. Women have lower tonic autonomic support of arterial blood pressure and less effective baroreflex buffering than men. *Circulation*. 2005; 111:494-8.
- (45) Kuo T.B., Lin T., Yang C.C, Li C.L, Chen C.F, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.1999; 277:H2233-H2239.
- (46) Liu CC, Kuo TB, Yang CC. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285:H2188-93.
- (47) Heusser K, Vitkovsky J, Schmieder RE, y col. AT1 antagonism by eprosarten lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Auton Neurosci*. 2003; 107:45-51.
- (48) Galván L., Jáuregui-Renauda K., Márquez M.F., Hermosillo A.G., Cárdenas M. Effect of Angiotensin Blockade on the Orthostatic Response in Patients with Systemic Arterial Hipertensión . *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:1137-42
- (49) Franchi F, Lazzeri C, Foschi M, Tosti-Guerra C, Barletta G. Cardiac autonomic tone during trandolapril- irbesartan low-dose combined therapy in hypertension: a pilot project. *J Hum Hypertens*. 2002; 16:597-604.
- (50) Weinbergova O, Metelka R, Vymetal J, et al. Telmisartan in the treatment of hipertensión in patients with chronic renal insufficiency. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2004; 148:69-73
- (51) Kim HS, Kim CS, Yum MK. Abnormal cardiac autonomic activity and complexity in newly diagnosed and untreated hypertensive patients after general anesthesia. *Clin Exp Hypertens*. 1999; 21:1357-72.
- (52) Bruhn J, Ropcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2000; 93:981-985.
- (53) Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender-and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J. Am Coll Cardiol*. 1994; 24:1700-1707.

- (54) Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology*. 1993; 78:683-692.
- (55) Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, Pikkujamsa S, Koivisto AM, Reinikainen P, Airaksinen KE, Huikuri HV. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 1999; 100:2079-2084.
- (56) Schuckers SA. Use of approximate entropy measurements to classify ventricular tachycardia and fibrillation. *J Electrocardiol*. 1998; Suppl:101-105.
- (57) Bruhn J, Ropcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2000; 92:715-726.
- (58) Bruhn J, Lehmann LE, Ropcke H, Bouillon TW, Hoeft A. Shannon entropy applied to the measurement of the electroencephalographic effects of desflurane. *Anesthesiology*. 2001; 95:30-35.
- (59) Hartman ML, Pincus SM, Johnson ML, Matthews DH, Faunt LM, Vance ML, Thorner MO, Veldhuis JD. Enhanced basal and disorderly growth hormone secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile growth hormone release. *J Clin Invest*. 1994; 94:1277-1288.
- (60) Van den Berg G, Pincus SM, Frolich M, Veldhuis JD, Roelfsema F. Reduced disorderliness of growth hormone release in biochemically inactive acromegaly after pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138:164-169.
- (61) Meneilly GS, Ryan AS, Veldhuis JD, Elahi D: Increased disorderliness of basal insulin release, attenuated insulin secretory burst mass, and reduced ultradian rhythmicity of insulin secretion in older individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:4088-4093.
- (62) Schmitz O, Porksen N, Nyholm B, Skjaerbaek C, Butler PC, Veldhuis JD, Pincus SM. Disorderly and nonstationary insulin secretion in relatives of patients with NIDDM. *Am J Physiol*. 1997; 272:E218-E226.
- (63) Roelfsema F, Pincus SM, Veldhuis JD: Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronously than healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:688-692.

(64) Veldman RG, Frolich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Growth hormone and prolactin are secreted more irregularly in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol.* 2000; 52:625-632.

(65) Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, Buchman TG, Suffredini AF. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit. Care Med.* 1996; 24:1117-1124.

(66) Gómez R, Hornero R, Fernández A, García M, López M. Aplicación de la entropía aproximada a la señal de magnetoencefalografía en la enfermedad de Alzheimer. Libro de resúmenes XX Simposium Nacional de la Unión científica Internacional de Radio. 157-158.

(67) Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, Knapp CF. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol.* 2001; 91:2611-8.